

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. HELMFRIED E. KLEIN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DEMENZERKRANKUNGEN UND DIE RISIKOFAKTOREN
APOLIPOPROTEIN E4 UND DIABETES MELLITUS TYP 2

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Verena Kristina Tamme

2009

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. HELMFRIED E. KLEIN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DEMENZERKRANKUNGEN UND DIE RISIKOFAKTOREN
APOLIPOPROTEIN E4 UND DIABETES MELLITUS TYP 2

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Verena Kristina Tamme

2009

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: PD Dr. Hans H. Klünemann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerd Schmitz

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Einleitende Worte	3
1.2	Die Demenzerkrankung und ihre Formen	3
1.2.1	Definition der Demenzerkrankung	3
1.2.2	Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)	4
1.2.3	Vaskuläre Demenzen (VD)	6
1.2.4	Gemischte Demenz (MD)	7
1.2.5	Frontotemporale Demenzen (FTD)	7
1.2.6	Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)	8
1.2.7	Demenz bei Parkinson-Syndromen (PD)	9
1.3	Risikofaktoren	9
1.3.1	Apolipoprotein E (APOE)	10
1.3.2	Diabetes mellitus Typ 2 (DM2)	14
1.4	Demenz, APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2	16
2	Thema	17
3	Patienten und Untersuchungen	18
3.1	Patientenkollektiv	18
3.2	Kontrollkollektiv	18
3.3	Untersuchungen	19
3.3.1	Anamnese	19
3.3.2	Körperliche Untersuchung	20
3.3.3	Neuropsychologische Testung und Kriterien	21
3.3.4	Diagnose Diabetes mellitus Typ 2	30
3.3.5	Laborchemische Diagnostik	30
3.3.6	Apparative Diagnostik	31
3.4	Statistische Analyse	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Resonanz der Studie	33
4.2	Beschreibung des Studienkollektivs	33
4.2.1	Geschlechtsverteilung	33

4.2.2	Altersdurchschnitt bei Kontaktaufnahme	33
4.2.3	Schulbildung	34
4.2.4	Familienstand	34
4.2.5	Demenz	34
4.2.6	Vorerkrankungen und Risikofaktoren	40
4.2.7	Neurologisch-internistische Untersuchung	42
4.2.8	Neuropsychologische Untersuchung	43
4.2.9	Kriterien	47
4.2.10	Laborchemische Analyse	52
4.3	Prüfung der Hypothesen	53
4.3.1	APOE4 als Risikofaktor für die Entstehung von Demenzerkrankungen	53
4.3.2	Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktor für die Entstehung von Demenzerkrankungen	55
4.3.3	APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2	57
5	Diskussion	59
5.1	APOE4 und Demenzerkrankungen	59
5.1.1	APOE4 und die Demenz vom Alzheimer-Typ	60
5.1.2	APOE4 und vaskuläre Demenzen	62
5.2	Diabetes mellitus Typ 2 und Demenzerkrankungen	64
5.3	Diabetes mellitus Typ 2, APOE4 und Demenzerkrankungen	66
6	Zusammenfassung	69
	Anhang	72
	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	76
	Literatur	78
	Danksagung	100

1 Einleitung

1.1 Einleitende Worte

Als sich der Münchner Psychiater Aloys Alzheimer 1903 mit Auguste D. beschäftigte und als Erster die typische Klinik der Demenz vom Alzheimer-Typ beschrieb, handelte es sich bei Demenzerkrankungen um seltene Erkrankungen.

Die demographische Entwicklung und die zunehmende Lebenserwartung haben zu einem starken Anstieg demenzkranker Patienten geführt. 2003 waren schätzungsweise 1,2 Millionen Bundesbürger von einer Demenzerkrankung betroffen [352], bis 2050 soll die Zahl der Patienten auf drei Millionen steigen. Alle 20 Jahre soll sich die weltweite Anzahl Demenzerkrankter verdoppeln – das entspricht einer Neuerkrankung alle sieben Sekunden [50].

Um die mit Demenzerkrankungen verbundenen Belastungen zu bewältigen, muss die Forschung an Demenzerkrankungen zu einer zentralen Aufgabe unserer Gesellschaft werden. Kommt es zu keinen Erfolgen in Prävention und Therapie von Demenzerkrankungen, wird die Zahl der Neuerkrankungen stetig steigen und die Gesellschaft mit enormen sozioökonomischen Problemen konfrontiert sein.

1.2 Die Demenzerkrankung und ihre Formen

1.2.1 Definition der Demenzerkrankung

Eine Demenzerkrankung ist eine erworbene Erkrankung, die sich in der Veränderung kognitiver und nicht-kognitiver Funktionen äußert. Nach ICD-10 [66] werden zur Diagnosestellung einer Demenzerkrankung der Nachweis von Gedächtnisstörungen und zusätzlich Defizite aus einem anderen kognitiven Bereich gefordert. Die kognitiven Defizite müssen zu einer Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung führen und länger als sechs Monate dauern. Zudem sind Bewusstseinsklarheit und der Ausschluss einer depressiven Störung gefordert.

Man unterscheidet verschiedene Formen der Demenzen: Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), die vaskuläre Demenz (VD), die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), frontotemporale Demenzen (FTD) und andere seltenere Ursachen wie Demenz bei Parkinson-Erkrankung (PD), Multisystematrophie (MSA) und Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD). Im Folgenden sollen die in dieser Studie relevanten Demenzformen erläutert werden.

1.2.2 Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)

Die Demenz vom Alzheimer-Typ ist eine primär neurodegenerative Erkrankung unbekannter Ätiologie, die 1906 von Aloys Alzheimer klinisch und histopathologisch als „eigenartiger schwerer Erkrankungsprozess der Hirnrinde“ beschrieben wurde. Sie ist mit 50-60% die häufigste Ursache einer Demenzerkrankung. Unterschieden wird eine Form mit frühem Beginn (vor dem 65. Lebensjahr, EOAD = early onset Alzheimer’s disease) von einer Form mit spätem Beginn (nach dem 65. Lebensjahr, LOAD = late onset Alzheimer’s disease).

Um die Diagnose einer DAT zu stellen, wird nach ICD-10 [66] eine Verschlechterung des Gedächtnisses und eines anderen kognitiven Bereichs gefordert. Die Defizite beginnen meist schleichend, verschlechtern sich zusehends und interferieren schließlich mit normaler Alltagsaktivität. Die Symptome dürfen nicht durch andere systemische oder zerebrale Erkrankungen erklärt werden. Als diagnostische Kriterien werden die NINCDS-ADRDA-Kriterien [229] empfohlen. Goldstandard bleibt die neuropathologische Untersuchung des Gehirns durch Biopsie oder Autopsie – nur auf diese Weise darf die Diagnose einer sicheren DAT gestellt werden.

Die Ätiologie der Alzheimerschen Erkrankung ist unklar. Neuropathologisch finden sich charakteristische β -Amyloid-Plaques, neurofibrilläre Tangles und ein Verlust von Neuronen und Synapsen.

Zentrale Hypothese zur Entstehung der DAT ist die Amyloid-Kaskaden-Hypothese, die ein Ungleichgewicht von Produktion und Abbau des Amyloid- β -Proteins (A- β) als Grund für Neurodegeneration und Demenz postuliert [111], [120], [119]. A- β , welches durch proteolytische Vorgänge durch β - und γ -Sekretasen aus dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) entsteht, ist der Hauptbestandteil der für die DAT charakteristischen Amyloidplaques [220]. A- β ist jedoch kein pathologisches Protein, sondern kommt bei jedem Menschen während des normalen Alterungsprozesses und bei verschiedenen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Trisomie 21, vor, jedoch in geringeren Mengen als bei Patienten mit DAT [111].

Zu anderen diskutierten pathogenetischen Mechanismen zählen die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins und daraus resultierenden Tangles [145], neurovaskuläre Dysfunktion [142], abnormale Zellzyklen [385], inflammatorische Prozesse [2], [400], oxidativer Stress [101] und mitochondriale Dysfunktion [299]. Verwiesen sei auf das Review von Blennow et al 2006 [30], das einen Überblick über aktuelle Forschung bezüglich der Ätio-

logie der DAT gibt.

Um die Ursachen der Alzheimerschen Erkrankung besser zu verstehen und präventiv tätig zu werden, wird in breit angelegten epidemiologischen Studien versucht, Risikofaktoren für die Erkrankung zu erkennen. Epidemiologische Studien liefern Hinweise auf eine Reihe von genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren für die Demenz vom Alzheimer-Typ. Die beiden wichtigsten Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese bezüglich einer Demenzerkrankung und das Alter – die Prävalenz der DAT liegt bei bis zu 60-Jährigen bei unter 1% und steigt mit dem Alter deutlich an; bei Menschen über 85 Jahren liegt sie zwischen 24% und 33% [85]. Einen Überblick über relevante Risikofaktoren gibt Tabelle 1.

Risikofaktor	Quelle
Diabetes mellitus	[174], [405], [189], [271], [279], [205], [206], [204]
Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie	[264], [307], [152]
übermäßiger Konsum gesättigter Fettsäuren	[183], [158], [243], [244]
Hypertonie	[344], [188], [91], [376], [187], [364], [204], [170], [171], [63]
Hyperhomocysteinämie	[291], [332]
Rauchen	[175], [38], [7], [269]
Übergewicht, metabolisches Syndrom	[297], [205], [108], [41], [382], [172]
weibliches Geschlecht	[97], [153], [186], [405]
geringe Schulbildung	[246], [221], [43], [194], [197], [245], [407], [268], [163], [356], [326], [79], [186], [5]

Tabelle 1: Risikofaktoren für DAT

Als protektive Faktoren werden moderater Weinkonsum, Einnahme von Vitamin C und E und von ungesättigten Fettsäuren diskutiert [203], jedoch ist die Datenlage noch unbefriedigend.

Neben oben genannten umweltbedingten Faktoren spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung der DAT, vor allem bei der EOAD. Dies ist eine familiäre, eher seltene Form der DAT (0-1% aller DAT, [124]). Sie wird autosomal-dominant vererbt. Es wurden Mutationen auf drei Genen beschrieben, und zwar dem Amyloid-Precursor-Protein-Gen (APP-Gen), Presenilin 1 (PS1)- und Presenilin 2 (PS2)- Gen (siehe Review bei Tanzi et al 2001 [366]). Alle diese Mutationen greifen in den Amyloidstoffwechsel ein (siehe [140], [355]).

Auch bei der LOAD findet man Hinweise auf genetische Einflüsse. In einer Zwillingsstudie lag die Vererblichkeit bei nahezu 80% [99]. Die beteiligten Gene scheinen alle in den β -Amyloid-Mechanismus einzugreifen. Als wichtigstes Gen wird der APOE-Polymorphismus angesehen, auf den in Kapitel 1.3.1 näher eingegangen wird. Diskutiert werden auch die Beteiligung von Alpha-Makroglobulin, low density receptor protein (LRP1) und die Bleomycin-Hydrolase. Ebenfalls scheinen vaskuläre genetische Risikofaktoren, wie zum Beispiel Angiotensin-Converting-Enzyme, die Methyltetrahydrofolatreduktase und der NOS3-Gen-Polymorphismus, [275] eine Rolle zu spielen.

1.2.3 Vaskuläre Demenzen (VD)

Zerebrovaskuläre Störungen sind nach der DAT die zweithäufigste Ursache für Demenzerkrankungen. Unter vaskulären Demenzen versteht man ein klinisch und ätiologisch heterogenes Spektrum. Gemeinsam ist der Gruppe der vaskulären Demenzen, dass das dementielle Syndrom durch zerebrovaskuläre Erkrankungen ausgelöst wird und zwischen Demenz und zerebralen Durchblutungsstörungen ein kausaler oder zeitlicher Zusammenhang besteht. Die Diagnose kann anhand verschiedener Kriterien gestellt werden: DSM IV, ICD10, Hachinski- und Rosen-Ischämie-Skalen, NINDS-AIREN und ADDTC (Übersicht nach [25]).

Die häufigste Ursache der VD sind atherosklerotische Veränderungen, ausgelöst durch Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Nikotin, Hyperhomocysteinämie, Hyperlipidämie und eine positive Schlaganfallanamnese [78], [343]. Einen Überblick über die wichtigsten Risikofaktoren gibt Tabelle 2.

Risikofaktor	Quelle
Diabetes mellitus	[23], [42], [117]
APOE-Epsilon-4-Allel	[168], [226], [314]
Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie	[184], [196], [102], [191]
Hypertonie	[116], [117], [265], [406]
Hyperhomocysteinämie	[35], [49], [80], [282]
Rauchen	[164], [398]
Übergewicht	[104], [180], [302], [335], [369], [384]
Männliches Geschlecht	[97], [153], [186]
Obstruktive Schlafapnoe	[177], [240], [257], [272], [277], [347]
Offenes Foramen ovale	[58], [115], [258]
Vorhofflimmern	[123], [190], [331], [396], [397]
Herzinfarkt	[201]
Herzinsuffizienz	[396], [23]
Thrombophilie	[368], [155], [219], [232], [251], [300], [374]

Tabelle 2: Risikofaktoren für VD

Man unterscheidet drei Hauptformen der vaskulären Demenz, und zwar die Multiinfarktdemenz, die Demenz nach strategischen Einzelinfarkten und die subkortikale Demenz (M. Binswanger, SAE).

1.2.4 Gemischte Demenz (MD)

Häufig erkranken Patienten sowohl an einer DAT als auch an einer VD. Ein Drittel der Patienten mit DAT weisen in neuropathologischen Studien auch vaskuläre Läsionen auf, umgekehrt haben vergleichbar viele Patienten mit vaskulärer Demenz Alzheimer-typische Pathologien [156]. Spezielle Diagnosekriterien für die gemischte Form der Demenz sind noch nicht entwickelt. Nach [308] wird anfänglich bei Betroffenen oftmals eine Demenz vom Alzheimer-Typ diagnostiziert. Werden in bildgebenden Verfahren ischämische Läsionen identifiziert oder kommt es im weiteren Verlauf zum Schlaganfall, kann man die Diagnose der Demenz vom gemischten Typ stellen. ICD-10 [66] zählt die gemischte Form als atypische Form der DAT. Nach [156] besteht zwischen den Erkrankungen Alzheimer- und vaskulärer Demenz ein Kontinuum, an dessen einem Ende die reinen Formen der Erkrankung stehen, die reine VD und die reine DAT.

1.2.5 Frontotemporale Demenzen (FTD)

Zu den frontotemporalen Demenzen (Synonym Pick-Komplex, frontotemporale Lobärdegeneration) zählen unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen, deren Kardinalsymptome nicht die Beeinträchtigung von Orientierung und Gedächtnis sind, sondern

bei denen es hauptsächlich zu Veränderungen von Persönlichkeit, Affekt, Sprache und sozialer Verhaltensweise kommt [256]. Der Beginn der Erkrankung liegt meist vor dem 65. Lebensjahr. Sie führen im Verlauf alle zu einer Demenzentwicklung [25].

Form	Charakteristika
Frontotemporale Demenz (FTD)	Verhaltensstörungen und gravierende Änderung der Persönlichkeit, soziale Enthemmung, Aggressivität, Hypersexualität und Verlust der Krankheitseinsicht
Primär progressive Aphasie (PPA)	unflüssige Spontansprache mit Agrammatismus, phonematischen Paraphasien und Wortfindungs- oder Benennungsstörungen
Semantische Demenz (SD)	flüssige Aphasie mit inhaltsleerer Spontansprache, das Wortsinnverständnis geht verloren, während die Sprachproduktion ungestört ist
Kortikobasale Degeneration (CBD)	neurodegenerative Veränderung der Stammganglien
FTD mit Parkinsonismus	Mutation auf Chr 17
Motoneurontyp	neurodegenerative Veränderungen der motorischen Vorderhornzellen
Progressive supranukleäre Parese	pigmentierte Hirnstammkerne betroffen

Tabelle 3: Unterformen des Pick-Komplexes

Neuropathologisch findet sich eine Gliose mit Pick-Körpern (runde intrazytoplasmatische Einschlüsse mit Tau und Ubiquitin) und Pick-Zellen (Nervenzellschwellungen). NFT und Amyloid-Plaques können vorhanden sein, jedoch in weit geringerem Ausmaß als bei der DAT. Meist fehlen DAT-typische Kennzeichen und atherosklerotische Veränderungen. Molekularbiologisch findet man Anhäufungen hyperphosphorylierten Taus im Gehirn. Das Gen des Tau-Proteins findet sich auf Chromosom 17q21-22, auf dem auch der Gendefekt liegt, der für FTD-17 und für familiäre Häufungen (familiäre Tauopathien) verantwortlich ist.

Risikofaktoren für die Entstehung der FTD ist eine positive Familienanamnese. In bis zu 50% der Fälle findet man einen weiteren erkrankten Angehörigen. Als Diagnosekriterien werden die Lund-Manchester-Kriterien empfohlen [39].

1.2.6 Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)

Zum ersten Mal wurde das Krankheitsbild der Lewy-Körperchen-Demenz 1984 von Kosaka [176] beschrieben. Die Demenz mit Lewy Körperchen (DLB) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die sowohl Züge der DAT als auch der Parkinsonschen Erkrankung trägt. Es kommt zu einem dementiellen Syndrom, das sich zeitnah zu motorischen Zeichen ei-

nes Parkinsonismus entwickelt. Als charakteristisch wird die Fluktuation der kognitiven Fähigkeiten und des Bewusstseins angesehen. Es kann zu detaillierten optischen Halluzinationen kommen. Bei einigen Patienten besteht eine Neuroleptikaempfindlichkeit, bei der es zu einer Exazerbation der Symptome nach Gabe von Neuroleptika kommt. Die Diagnose wird nach den McKeith-Konsensus-Kriterien gestellt [228].

Neuropathologisches Merkmal der DLB sind Lewy-Körperchen. Darunter versteht man neuronale Einschlusskörper, die aus abnormal phosphorylierten neurofilamentären Proteinen bestehen und sich mit Ubiquitin und alpha-Synuclein zusammenlagern. Lewy-Körperchen kommen neben der Parkinsonschen Erkrankung und der DLB auch bei einigen anderen Erkrankungen vor, zum Beispiel bei der amyotrophen Lateralsklerose, Trisomie 21 und progressiven systemischen Paralyse. Zu den Lewy-Körperchen treten meist auch Alzheimer-typische Veränderungen, vor allem senile Plaques, während man NFTs und Tau-Pathologie seltener findet [209]. Vaskuläre Veränderungen findet man in 30% der Fälle. Die meisten Erkrankungen treten sporadisch auf, es sind seltene autosomal dominant vererbte Formen beschrieben. Als Risikofaktor werden eine positive Familienanamnese [399] und der APOE4-Genotyp beschrieben [96].

1.2.7 Demenz bei Parkinson-Syndromen (PD)

Die „paralysis agitans“, Schüttellähmung, wurde 1817 von James Parkinson beschrieben und klinisch durch die Trias Tremor, Rigor, Akinese gekennzeichnet. Die Prävalenz für Demenzerkrankungen bei Parkinson liegt zwischen 20 und 40% [76], [25], [288]. Parkinson-Patienten haben im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ein 6fach erhöhtes Demenzrisiko [1]. Die Risikofaktoren für eine Demenzentwicklung bei Parkinson sind das Lebensalter und die Krankheitsdauer [288], aber auch APOE4 ist gehäuft anzutreffen. Neuropathologisch zeigt sich ein heterogenes Bild. Man findet neben alterstypischen Veränderungen in der histopathologischen Untersuchung Lewy-Körperchen, vaskuläre Läsionen und auch Alzheimer-typische Hirnveränderungen in höherem Ausmaß als bei der normalen Bevölkerung [25].

1.3 Risikofaktoren

Risikofaktor für eine jede neurodegenerative Demenzerkrankung ist das Alter. Die Inzidenzrate für alle Demenzerkrankungen steigt von 0,2% bei den 65-69-Jährigen auf das über 30-fache (7%) bei den über 90-Jährigen an [27].

Den verschiedenen Demenzerkrankungen als Risikofaktor gemeinsam ist auch eine posi-

tive Familienanamnese. Nach [381] beträgt das relative Erkrankungsrisiko bei Personen mit dementen Verwandten ersten Grades 3,5, wohingegen es schon bei zwei betroffenen Verwandten auf 7,5 steigt.

Auf einige Risikofaktoren ist bei der Kurzcharakteristik der jeweiligen Demenzerkrankung eingegangen worden. Im Folgenden sollen die für diese Studie relevanten Faktoren Apolipoprotein E4 und Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt werden.

1.3.1 Apolipoprotein E (APOE)

1.3.1.1 Aufbau des APOE APOE ist ein Glykoprotein (299AS, Masse 34,2kDa), das als zirkulierendes Lipoprotein vor allem in der Leber [75], den Nervenzellen [114], [17], [233], [401] und den Astrozyten [36], [287] gebildet wird. Es existiert in drei Isoformen, die sich in der Aminosäuresequenz an zwei Stellen – an Codon 112 und 158 – unterscheiden. APOE3 besitzt Cys-112 und Arg-158, APOE4 hat an beiden Positionen Arginin und APOE2 Cystein. Dies wurde durch Aminosäuresequenzanalyse bestätigt [387], [294]. Die Isoformen werden von drei Allelen, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, auf Chromosom 19 kodiert [212], [378]. Aus der kodominanten Vererbung der drei Allele entstehen sechs Phänotypen. Die Verteilung der Allele in der europäischen Bevölkerung ist nicht gleichmäßig: Nach [306] findet man zu 77% $\epsilon 3$, zu 15% $\epsilon 4$ und nur zu 8% $\epsilon 2$.

1.3.1.2 Die physiologischen Funktionen des APOE APOE übernimmt verschiedene Funktionen in der Neurobiologie (vergleiche [139]). Als Cholesterin- und Triglyceridtransportprotein spielt es eine wichtige Rolle im Lipidmetabolismus. Unter anderem regelt es die Aufnahme von Cholesterin in die Zelle und den Stoffwechsel der Membranlipide. Es kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und ist an der Verteilung von Cholesterin bei der Neurogenese und an Reparaturen nach Verletzungen beteiligt. Seine Expression wird in manchen Neuronen durch Verletzungen induziert [34]. Diese Vorgänge sind abhängig von der jeweiligen Isoform. Dabei scheint APOE3 Reparaturvorgänge zu unterstützen, während sich APOE4 negativ auf Reparaturen von Verletzungen auswirkt. APOE4 scheint die Aussprossung von Neuronen und das „remodeling“ von Neuriten zu hemmen, während APOE3 diese Prozesse fördert [254], [253].

Ebenfalls scheinen die Isoformen des APOE den Stoffwechsel des β -Amyloids zu modulieren, indem sie an der Ausschleusung des β -Amyloids aus dem Gehirn beteiligt sind. Die drei Isoformen des APOE unterscheiden sich in ihrer Bindung an A- β und beeinflussen die Ablagerung von Amyloid isoformspezifisch. APOE4 ist mit einer erhöhten

Ablagerung von Amyloid verbunden.

1.3.1.3 Die Isoformen von APOE und ihre Rolle bei Erkrankungen APOE und seine Isoformen sind an der Entstehung verschiedener Erkrankungen beteiligt. APOE spielt bei kardiovaskulären Erkrankungen wie der Entstehung der Typ-III-Hyperlipidämie (APOE2, [213]) und der KHK (APOE4, [392], [212], [213]) eine Rolle. Träger von APOE4 entwickeln leichter Atherosklerose [130], Schlaganfall [18], [132], [345] und ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse [226], [151].

APOE4 scheint außerdem bei der Entstehung von multipler Sklerose [329], [160], ALS [247], [68] und der Einschlusskörperchenmyositis [98], [105], [150], [237] beteiligt zu sein. Vor allem bei der Entstehung von Erkrankungen, die mit Amyloid- β assoziiert sind, spielt APOE4 eine wichtige Rolle. Zu diesen zählen unter anderem Trisomie 21, zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA), Demenzen nach Schädel-Hirn-Traumata (SHT) [260] und neurodegenerative Demenzen. Tabelle 4 auf der folgenden Seite gibt einen Überblick über die Einflussnahme von APOE4 auf die Demenzformen DAT, VD, FTD und DLB.

Demenz	Einfluss von APOE4	Quelle
DAT	erhöhtes Risiko, früherer Krankheitsbeginn	[53], [83], [313], [31], [149], [324]
VD	erhöhtes Risiko	[61], [19], [168], [226], [314], [138], [77], [93], [371], [263], [151], [345]
	keine Risikoerhöhung	[165], [286], [370], [92]
FTD	keine Erhöhung des Risiko	[305], [283], [100], [137], [330], [342], [284]
	selektiv bei Männern Risikoerhöhung	[348]
	erhöhtes Risiko	[82], [357]
	APOE4 führt zu vermehrten Alzheimer-typischen pathologischen Ablagerungen, vor allem zu Amyloid- β -Plaques	[215], [154]
	modifizierender Einfluss auf den Krankheitsverlauf	[33]
	schnellerer Krankheitsverlauf, Einfluss auf Beginn	[100], [316], [357], [236], [82]
DLB	Risikoerhöhung durch E4	[350], [96], [341] [122], [373], [33], [349], [118], [24], [3]
PD	E4 führt bei Parkinson eher zu einer Demenz und zu einem früheren Demenzbeginn	[274], [193], [144], [276]
	kein Zusammenhang	[267], [118], [72]
	unklarer Zusammenhang	[121], [389], [144], [216]

Tabelle 4: APOE4 und DAT, VD, FTD und DLB

Gesichert gilt APOE4 als Risikofaktor bei der Entstehung der Alzheimer-Demenz. Auf diesen Zusammenhang soll im nächsten Kapitel eingegangen werden.

1.3.1.4 APOE4 und die Demenz vom Alzheimer Typ 1991 wurde das erste Mal ein Zusammenhang zwischen APOE4 und den kognitiven Funktionen vermutet [281]. Es wurde eine Assoziation von APOE4 bei der familiären late-onset Form der DAT beobachtet. APOE4 wurde wenig später aus Amyloidplaques im Kortex von DAT-Patienten isoliert [361], [327], [394], [252], [395] und ist ebenfalls Bestandteil der NFTs. 1993 [53] wurde APOE4 als Risikofaktor für die Alzheimersche Erkrankung identifiziert, und zwar für die sporadische und die familiäre late-onset Form der DAT. Bei beiden Formen der DAT ist die Häufigkeit des E4-Allels deutlich erhöht [324], [289], [223], [211],

[128], [290], [77].

Dieses erhöhte Risiko geht nur von der Isoform E4 aus [361], [324], [9], [207], [32], [289], [323], während sich E3 neutral verhält und E2 protektiv wirkt [324], [289], [223], [54], [365]. E4-positiv sind 30-50% [315],[83], [317], [303] der DAT-Patienten im Vergleich zu 20% der nicht-dementen Bevölkerung.

In unterschiedlichen Populationen konnte man feststellen, dass ein E4-Allel das Risiko für die DAT um das 2- bis 4-fache erhöht, sein Fehlen eine Risikoreduktion von 40% bewirkt (vergleiche [333]). Homozygote Träger des E4 weisen einen Gendosiseffekt auf und haben so ein nochmals erhöhtes Risiko [53].

Die Mechanismen, über die APOE4 das Risiko für die DAT erhöht, sind noch nicht restlich geklärt. Biochemische, zellbiologische und transgene Tierstudien haben Hinweise auf verschiedene Einflussmöglichkeiten des APOE4 auf die Pathogenese der DAT geliefert. Dazu gehören die Einflussnahme auf Ablagerungen und Abbau von A- β und die Bildung von Plaques [182], [134], [16], [362], [135], [147], [218], [334], [208], [319], [393], die Beeinträchtigung des antioxidativen Abwehrsystems [238], [185], [224], die Fehlregulation von neuronalen Signalwegen [129], Störung der Funktion und Struktur des Zytoskeletts [20], [255], [254] und vermehrte Tauphosphorylierung und Bildung von NFTs, [360]. Es scheint ebenfalls eine Verbindung zwischen Neuroinflammation und APOE4 zu geben (Review bei [400]).

Klinisch kann man beobachten, dass APOE4 den Manifestationszeitpunkt für die DAT senkt [21], [53], [351], [278], [136], pro Kopie um fünf bis neun Jahre [53]. Der Effekt scheint nach [29], [234] bis zum 70. Lebensjahr am stärksten ausgeprägt zu sein, er könnte mit dem Alter variieren. Die maximale Risikoerhöhung findet man bei Homozygoten im Alter von 55-65 Jahren, für Heterozygote im Alter von 60-70 Jahren [62]. Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn bei ApoE4 Homozygoten liegt um das 70. Lebensjahr [266], [198], [29], während es bei E2/E3-Trägern um das 90. Lebensjahr liegt.

APOE4 spielt eine Rolle bei der Entstehung der DAT, aber nur als ein Suszeptibilitätsgen [53], [315], [320] – das Vorhandensein einer E4-Kopie muss nicht zu einer DAT führen und erklärt eine vorhandene DAT nicht hinreichend. Nicht alle Träger eines APOE4 werden an Demenz erkranken, viele sind Träger und werden nicht dement [141]. Obwohl APOE4 als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer LOAD gilt, tragen nur etwa die Hälfte aller DAT-Patienten dieses Gen. Es gibt zusätzliche Interaktionen,

die dann zur Ausprägung der Erkrankung führen. In den letzten Jahren wird hierfür vermehrt die Verbindung zwischen APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2 untersucht.

1.3.2 Diabetes mellitus Typ 2 (DM2)

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine verbreitete metabolische Störung, deren Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Beträgt die Häufigkeit bei 40-49-Jährigen noch 4-10%, steigt sie bei über 60-Jährigen auf 18-28% an [126].

Die Ursache des Diabetes mellitus Typ 2 ist nach wie vor nicht zufriedenstellend geklärt. In Diskussion stehen erhöhte nicht-veresterte Fettsäuren, inflammatorische Zytokine, Adipokine und mitochondriale Dysfunktion für Insulinresistenz, Gluco- und Lipotoxizität und Amyloid- β -Bildung, die zu einer Schädigung der pankreatischen β -Zellen führt (vergleiche [363]).

Vor allem genetischer Prädisposition wird eine tragende Rolle beigemessen. Positive Familienanamnese für DM2 erhöht das Risiko für eine Erkrankung an DM2 um das 2-4-fache. Nach [285] entwickeln 15-25% der Verwandten ersten Grades eines Diabetikers ebenfalls eine diabetische Stoffwechsellage. 38% beträgt das Risiko für Kinder, deren einer Elternteil Diabetes hat. Sind beide Eltern Diabetiker, liegt das Risiko für Kinder bei 60%. In Studien mit mono- und dizygoten Zwillingen [162], [259] liegt das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 bei dizygoten Zwillingen zwischen 17 und 20%, bei monozygoten dagegen zwischen 35 und 58%.

Zu den umweltbedingten Risikofaktoren für den Diabetes mellitus Typ 2 zählen vor allem Bewegungsarmut und Übergewicht.

Langzeitkomplikationen, die sogenannten diabetischen Folgeerkrankungen, umfassen mikro- (Polyneuropathie, Nephropathie, Retinopathie) und makroangiopathische (KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK) Schäden. Diabetes wird mit Atherosklerose der zerebralen Arterien [225] und mit einer beeinträchtigten zerebralen Durchblutung [159] in Verbindung gebracht. Das Schlaganfallrisiko bei Diabetikern ist nach [199], [354] erhöht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass der Prozentsatz an Diabetikern unter Demenz-Patienten im Vergleich zu nicht-dementen Kontrollen signifikant höher ist [181], [358], [270]. Auch kommt es bei Diabetikern zu einem verfrühten kognitiven Abbau im Allgemeinen [12], [74], [106], [173], [403], [90], [200], [73]. In einigen Studien ist ein schlechteres Abschneiden bei neuropsychologischer Testung von nicht-dementen Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern beschrieben [340], [241], [15], [55], [318], [296], [304], [64], [359], [375], [157], [57], [67], [214], [339], [167].

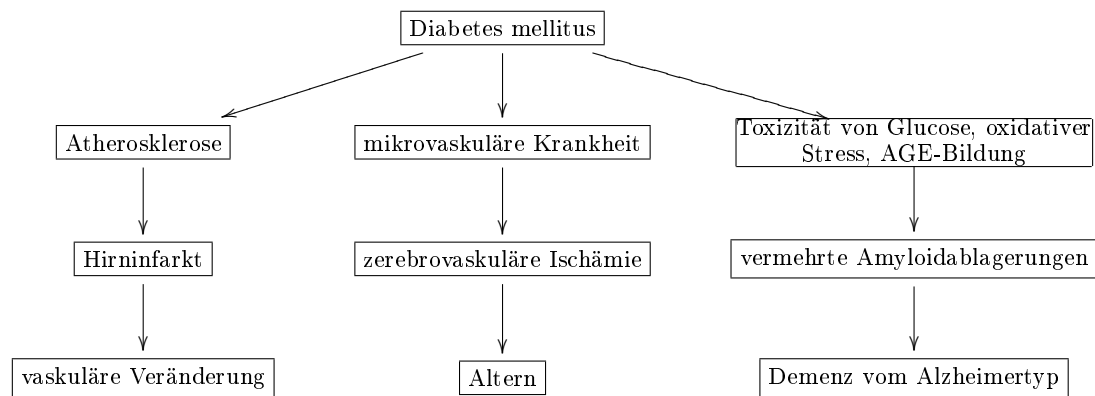


Abbildung 1: Diabetes mellitus und seine Einflüsse auf Altern und Kognition, modifiziert nach [28]

Das Risiko ist vor allem für vaskuläre Demenzen [325], [402], [125], [206], [109], [23], [42], [117] und für die Demenz vom Alzheimer Typ [12], [189], [271], [279], [37] erhöht. Das Risiko von Typ-2-Diabetikern für die Entstehung einer DAT ist nach [12], [107], [189], [271], [279], [402] verdoppelt. Frolich spricht von der Demenz vom Alzheimer-Typ als von einem insulinresistenten Zustand des Gehirns [95], Steen von einem Typ-3-Diabetes [353].

Als neuropathologisches und neuroradiologisches Korrelat findet man bei Diabetikern gehäuft eine Atrophie des Hippocampus und des gesamten Gehirns [65], [328], [10]. Für frontotemporale Demenzen, die Demenz mit Lewy Körperchen und die Demenz bei Parkinson finden sich keine Studien oder Hinweise auf einen Einfluss des Diabetes auf die Entstehung.

Auf welche Weise eine diabetische Stoffwechsellage die Entstehung einer Demenz beeinflussen kann, ist nicht restlos geklärt.

Die drei hauptsächlich diskutierten Mechanismen, durch die Diabetes mellitus Typ 2 die Entstehung vor allem der Alzheimer Demenz, aber auch anderer Demenzen begünstigen soll, sind zum einen die ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung (siehe Übersichtsarbeit [63]). Zum anderen spielt die Toxizität der Glukose eine tragende Rolle. Langdauernde Hyperglycämie führt zur Ablagerung von „advanced glycation endproducts“ (AGE), die mit einer stärkeren Ablagerung von Amyloid, Tau-Protein und vermehrtem oxidativen Stress [248] assoziiert sind. Veränderungen im Metabolismus von Insulin und Amyloid sollen ebenfalls beteiligt sein (vergleiche Abbildung 1).

1.4 Demenz, APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 und APOE4 sind Risikofaktoren für die Entstehung von Demenzen. Nicht alle Träger eines APOE4-Allels und nicht alle Diabetiker werden dement. Es muss zusätzliche Faktoren geben, die die Entstehung einer Demenz beeinflussen. Bei dieser Interaktion könnte das Suszeptibilitätsgen Apolipoprotein E 4 eine Rolle spielen. 2002 untersuchte die Honolulu-Asia Aging Study [279] den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2, dem APOE-Gen und dem Risiko für Demenzerkrankungen. Sie fand einen positiven Zusammenhang zwischen Diabetes und Demenz, sowohl der DAT als auch der VD. Personen mit Diabetes und dem APOE4-Allel hatten ein deutlich erhöhtes Risiko, an der Demenz vom Alzheimer-Typ zu erkranken. Ebenfalls zeigten Personen mit APOE4 und DM2 in der Cardiovascular Health Study Cognition Study ein deutlich höheres Risiko für kognitiven Abbau als Personen mit nur einem Risikofaktor [110]. Claude Messier verfasste 2003 eine Übersichtsarbeit zum Thema Diabetes, Alzheimer und APOE-Genotyp [231], in dem er die möglichen Interaktionen beschreibt. Ein unter anderen in Frage kommenden Verbindungsgliedern möglicher Zusammenhang ist das Insulin-degrading-enzyme (IDE, Insulysin), das für den Abbau von Insulin und Amyloid- β -Peptid verantwortlich ist [195]. Die Affinität von IDE zu Insulin ist deutlich höher als zu Amyloid. Kommt es im Gehirn zu einer Hyperinsulinämie, wird vor allem Insulin abgebaut, und Amyloid- β -Peptid kann leichter akkumulieren [292], [56]. Auch ist APOE4 mit erhöhter Insulinresistenz auch bei Nicht-Diabetikern kombiniert [380]. Bei Diabetikern kommt es bei APOE4-positiven Individuen zu vermehrten makrovaskulären Komplikationen [377]. Unterstrichen wird die These durch Mausmodelle mit zerstörtem IDE-Gen, bei denen es zu einer starken Anhäufung von Amyloid- β [84], [235] kommt. Die Aktivität von IDE ist nach [280] bei DAT-Patienten im Gehirn deutlich niedriger als bei gesunden Kontrollen. Die Expression des IDE ist im Hippocampus signifikant erniedrigt, vor allem bei Patienten mit mindestens einer Kopie von APOE4 [51]. Erhöhte Insulinspiegel werden bei APOE4-Trägern mit erhöhten Amyloid-Plasmaspiegeln in Verbindung gebracht. Insulin-degrading-enzyme könnte als neues Kandidatengen [69], [70], [249], [366] die in letzter Zeit diskutierte Interaktion zwischen ApoE4 und Diabetes erklären. Besteht ein besonderes Risiko für APOE4-positive Diabetiker für Demenzerkrankungen, bedarf diese Gruppe einer besonderen Überwachung und genauen Einstellung anderer Risikofaktoren [261].

2 Thema

Ziel vorliegender Arbeit ist es, APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktoren für die Entstehung von Demenzerkrankungen zu bestätigen.

Zudem wird die Hypothese untersucht, dass APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2 synergistische Risikofaktoren für Demenzerkrankungen sind.

3 Patienten und Untersuchungen

3.1 Patientenkollektiv

Über einen Zeitraum von zwei Jahren (April 2004 bis März 2006) wurden 50 Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik am Bezirksklinikum Regensburg für die Regensburg Diabetes Endpoint Prediction and Prevention Study (REDEPPS) der Abteilung Psychiatrie rekrutiert. Das Studiendesign entspricht einer Fall-Kontroll-Studie. Die Studie wurde vom Zentrum für Klinische Studien der Universität Regensburg (Prof. Dr. R. Mackensen) genehmigt.

Einschlusskriterium für die Aufnahme der Patienten in die Studie war eine Demenzerkrankung mit Beginn vor dem 70. Lebensjahr. Kriterienkataloge und andere Studien haben die Altersgrenze bei familiären Demenzen bevorzugt bei einem Demenzbeginn bis 65 Jahren gesetzt. Nach [192] bietet die Altersgrenze bei einem Erkrankungsbeginn vor dem 70. Lebensjahr einen besonders guten Einblick in genetische Veränderungen. Als Ausschlusskriterien sind Alkoholabusus, hereditäre Lipidstoffwechselstörungen, primär endokrinologische Erkrankungen (zum Beispiel Cushing-Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen), sekundäre Diabetesformen (Steroiddiabetes, pankreopriver Diabetes und Akromegalie), maligne Erkrankungen, zerebrale Metastasierungen, Immunsuppression, entzündliche zerebrale Erkrankungen, dauerhafte Steroidmedikation, Therapie mit Octreotiden und andere Systemerkrankungen außer Diabetes mellitus Typ 2 definiert.

Die Patienten und/oder die gesetzlich bestimmten Betreuer sind über die Ziele und Risiken der Studie und die mit ihr verbundenen Untersuchungen, dabei vor allem über die genetischen Blutuntersuchungen, aufgeklärt. Von allen Patienten liegen schriftliche Einverständniserklärungen vor.

3.2 Kontrollkollektiv

Als gesunde Kontrollpersonen wurden die Ehepartner oder Lebensgefährten der Patienten rekrutiert. Anspruch an die Kontrollpersonen war, möglichst den gleichen Lebensumständen wie die Patienten ausgesetzt gewesen zu sein, dabei aber keine Demenzerkrankung entwickelt zu haben. Für die Kontrollgruppe gelten die gleichen Ausschlusskriterien wie für das Patientenkollektiv.

Wir rekrutierten 23 Kontrollen. Davon rekrutierte ich selbst 12 Personen. Die Daten der restlichen elf Kontrollen stammen aus den Untersuchungen von Mitdoktoranden. Diese Kontrollen sind nach den gleichen Kriterien rekrutiert worden wie meine eigenen

Kontrollpersonen.

Schriftliche Einverständnis liegt von allen Kontrollpersonen vor.

3.3 Untersuchungen

Im Patienten- und Kontrollkollektiv erfolgte eine ausführliche Anamnese und neurologische sowie neuropsychiatrische Untersuchung, neuropsychologische Testung und eine Blutabnahme. Im Rahmen des stationären Aufenthalts wurde bei den Patienten mindestens ein apparatives Verfahren (Bildgebung durch cCT, MRT, PET oder SPECT) durchgeführt.

3.3.1 Anamnese

Die Anamnese ist gegliedert in einen allgemeinen und einen speziellen Teil. Zur allgemeinen Anamnese zählt die Erhebung der Grunderkrankungen mit besonderem Schwerpunkt auf Diabetes mellitus und Diabetes-assoziierten Erkrankungen, der Medikation und Familienanamnese (vergleiche Tabelle 5).

diabetische Endpunkte und assoziierte Erkrankungen	Hypertonie, KHK, pAVK, Myokardinfarkt, Hirninfarkt, periphere Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie, Dyslipidämie, Peridontitis, Demenz
Diabetes-Risikoprofil	Gewicht, Größe, Taillenumfang, körperliche Betätigung von mehr als 30 min pro Tag, täglicher Verzehr von Obst und Gemüse, jemals Tabletten gegen Bluthochdruck genommen, jemals erhöhter Blutzucker festgestellt
Dauermedikation	Antidiabetika, Lipidsenker, Antihyperurikämika, Antihypertensiva, Medikamente zur Behandlung einer Herzinsuffizienz, KHK, orale Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer
Familienanamnese	Alter von Vater, Mutter, Großvater und Großmutter mütterlicher- und väterlicherseits, bzw. Alter beim Tod, Todesursache, Anzahl der Kinder und Geschwister
Erkrankungen in der Familie	Diabetes Typ 1 und 2, Hypertonie, KHK, pAVK, Myokardinfarkt, Hirninfarkt, periphere Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie, Dyslipidämie, Peridontitis, Demenz

Tabelle 5: Anamnese REDEPPS

Der spezielle Teil beinhaltet Eigen- und Fremdanamnese bezüglich der Demenzerkrankung, Verlauf, klinische Symptomatik und Risikofaktoren für eine Demenzentstehung (vergleiche Tabelle 6).

Beginn der ersten Symptome	in welchem Alter?
Verlauf	schlagartig? schleichend? Art und Reihenfolge der Symptome? stufenweise? schlagartig? rasch progredient? langsam progredient? fluktuierend? Sprachstörungen? Sprachverlust? Pflegebedürftigkeit in welchem Alter?
Klinische Symptomatik	Fieber, Depression, sozialer Rückzug, Apathie, Gereiztheit, Gangstörungen, Inkontinenz, Myoklonien, Faszikulationen, Parkinson-Symptome, Visusstörungen, Hörminderung, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, nächtliche Halluzinationen, Vigilanzschwankungen, Stürze, Synkopen, Krampfanfälle, Leber- und Milzvergrößerung
Medikamente	Antidepressiva, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Antiparkinsonmedikamente, Neuroleptikaunverträglichkeit, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Drogenkonsum
Berufsanamnese	höchster erreichter Schulabschluss, berufliche Tätigkeit, Kontakt mit Giftstoffen oder Lösungsmitteln
Vorerkrankungen	Hirnblutung, Schilddrüsenerkrankungen, Parkinson, psychiatrische Erkrankungen, entzündliche Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, Tumor, SHT
Familienanamnese	Demenzerkrankung, Parkinsonerkrankung, psychiatrische Erkrankung, Depression, Schizophrenie

Tabelle 6: Anamnese Demenz

Die Diagnosen der Vorerkrankungen basieren auf der Auskunft der Patienten über Diagnosen eines Arztes, den Arztbriefen oder Akten und verschriebener Medikation.

Vorerkrankungen, die zu strukturellen Veränderungen im Gehirn führten (zum Beispiel Schlaganfall, Hirnblutungen), wurden zudem durch kraniale Bildgebung bestätigt.

Im Rahmen des stationären Aufenthalts erfolgte bei allen Patienten eine Blutdruckkontrolle, die die Diagnose der arteriellen Hypertonie überprüfte. Bei Kontrollpersonen vergaben wir die Diagnose der arteriellen Hypertonie ausschließlich basierend auf Auskunft der Kontrollen über Diagnosen eines Arztes.

3.3.2 Körperliche Untersuchung

Patienten wie auch Kontrollen wurden ausführlich internistisch und neurologisch untersucht (vergleiche Tabelle 7).

Hals	Schilddrüse, obere Einflussstauung, Carotispuls, -geräusch
Thorax	Herz und Lunge
Abdomen	Adipositas, Leber, Milz, Aorta, Darmgeräusche
Vaskulärer Status	Pulsstatus, andere Auffälligkeiten
Hautveränderungen	
Hirnnerven	Visus, Amaurosis, fingerperimetrische Gesichtsfeldprüfung, direkte und indirekte Pupillomotorik, willkürliche und unwillkürliche Augenbewegungen, Trigemminus (motorisch und sensibel), Fazialis, Gehörprüfung, Gaumensegel, Zungenbewegungen
Motorik	Parese, Atrophie, Muskeltonus, Spastik, Rigor, EPS, Tremor, Ataxie, Dysdiadochokinese, Akinesie, Hyperkinesie, AHV, FNV, Romberg, Unterberg, Gangprüfung, Myoklonien
Reflexe	BSR, TSR, BRR, PSR, ASR, Kloni, Babinski-Phänomen, Palmomental-Reflex, Suchreflex, Greifreflex, Schnauzreflex
Sensibilität	Berührung, Schmerz, Temperatur, Neglect, Lagesinn, Stimmgabelversuch auf Pallhypästhesie
Neuropsychologischer Status	Aphasie, Apraxie (Haare kämmen), Alexie, Akalkulie, Agnosie (Linie halbieren)

Tabelle 7: internistische und neurologische Untersuchung

3.3.3 Neuropsychologische Testung und Kriterien

Überblick

Tabelle 8 und Tabelle 9 geben einen Überblick über die in der Studie angewandten neuropsychologischen Testverfahren und Kriterien.

Testverfahren	Ziel	Quelle
CERAD	neuropsychologische Testbatterie zur Diagnostik einer Demenz; Erfassung der Bereiche Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis	[242], [367]
MMSE	Teil des CERAD; Kurztest zum Demenzscreening und Erfassung des Schweregrades einer Demenz	[88], deutsche Version [89]
Uhrentest	Screeningverfahren	[337], [336]

Tabelle 8: Übersicht über angewandte neuropsychologische Testverfahren

Kriterium	für	Quelle
Global Detoriation Scale	Stadieneinteilung des klinischen Bildes im Verlauf der Erkrankung: Schweregrad	[301], deutsche Fassung nach [143]
NINCDS-ADRDA	DAT	[229]
Hachinski und Rosen Ischämie Skalen	VD	[112], [311]
NINDS-AIREN	VD	[310]
ADDTC	VD	[46]
ICD-10-Kriterien	gemischte Demenz	[66]
McKeith-Kriterien	DLB	[228]
Lund-Manchester-Kriterien	FTD	[39]
FBI	FTD	[166]
Hoehn und Yahr Stadieneinteilung	Parkinson	[131]
Hamilton Depression Scale	Depressive Störung	[113]
Geriatric depression Scale	Depressive Störung	[404]

Tabelle 9: Übersicht über angewandte Kriterien

3.3.3.1 Neuropsychologische Testverfahren

3.3.3.1.1 CERAD-Testbatterie Das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) wurde 1986 gegründet, um standardisierte Methoden zur Erkennung der Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Klinische, neuropsychologische und neuropathologische Ansätze aus unterschiedlichen Forschungsgruppen sollten zusammengebracht und zu einem einheitlichen Konzept verarbeitet werden. Inzwischen gilt das CERAD-NP [242] als ein für die Abklärung aller Demenzformen gültiges und nützliches Testinstrument [40].

Der neuropsychologische Teil, CERAD-NP, erfasst Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung und besteht aus acht Untertests (vergleiche Tabelle 10, Übersichtsarbeit bei [44]).

Aufgabe	Erfassung von
Verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere [148]	Wortflüssigkeit, Sprachproduktion, semantische Assoziationsgeschwindigkeit
Boston Naming Test [161]	visuelle Wahrnehmung, Benennen
MMSE [88]	Orientierung, Gedächtnis, Konzentration, Sprache, Abzeichnen, Praxis
Wortliste Gedächtnis [14]	Erlernen neuer Informationen
Konstruktive Praxis [312]	konstruktive Praxis, räumliche Vorstellung, nonverbale Fähigkeiten
Wortliste Abrufen	verbales episodisches Gedächtnis
Wortliste Wiedererkennen [239]	Diskriminabilität
Konstruktive Praxis Abrufen	nonverbales Gedächtnis

Tabelle 10: Zusammenfassung CERAD

Anzumerken ist, dass die im CERAD verwendete Form des MMST in drei Punkten abgewandelt ist. Die Reihenfolge der Einzelaufgaben ist verändert, die drei nachzusprechenden Wörter lauten Zitrone, Schlüssel, Ball versus Auto, Blume, Kerze der anderen Version, die Rechenaufgabe (von Hundert fünfmal Sieben abzuziehen) ist durch das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „PREIS“ ersetzt.

Die Durchführung des CERAD nahm bei einem Patienten im Schnitt 40 Minuten in Anspruch, bei gesunden Kontrollen 20 Minuten. In fortgeschrittenen Demenzstadien ließ sich der Test schlecht bis gar nicht durchführen. Hier erfolgte die alleinige Testung mittels MMST und, soweit dies möglich war, des Uhrentests.

Die Memoryclinic Basel (www.memoryclinic.ch) stellt eine Online-Auswertung des CERAD zur Verfügung. Zu jedem Patienten wird ein Profilblatt [322] erstellt, auf dem die z-Werte (Standardwerte) graphisch aufgetragen sind. Diese Standardwerte sind um Alter, Geschlecht und Ausbildung korrigierte Rohwerte, für die im amerikanischen und deutschsprachigen Raum validierte, geschlechts-, alters- und ausbildungskorrelierte Normen vorliegen [242], [388], [367].

Die z-Werte zeigen, ob das Ergebnis der Testperson über-, unter- oder durchschnittlich ist. Sind Aufgaben, welche die Gedächtnisleistung betreffen, und ein anderer kognitiver Bereich beeinträchtigt (z-Wert unter -1,3), sind die neuropsychologischen Kriterien einer Demenz zutreffend [242].

3.3.3.1.2 Luria-Sequenzen Bei den Luria-Sequenzen werden die Probanden gebeten, eine angefangene alternierende Reihe aus Dreieck-Viereck- oder „m-n-m-n“-Sequenzen schnell und richtig bis zum Ende des Blattes fortzusetzen. Bei Störungen vor allem im Bereich des Frontalhirns sind diese Leistungen beeinträchtigt, es kann zu Perseveration eines Symbols, z.B. nur „m-m-m-m-m“, kommen.

3.3.3.1.3 Uhrentest nach Shulman [337], [336] Die Aufgabe besteht darin, in einen vorgegebenen Kreis eine vollständige Uhr mit Ziffern und Zeigern zu zeichnen, die die Uhrzeit 10 nach 11 anzeigt. Der Uhrentest zählt zu den Screening-Verfahren für kognitive Funktionen. Besonders in den Bereichen der visuell-räumlichen Organisation und des abstrakten Denkens zeigt er früh Beeinträchtigungen.

Zur Auswertung dient eine sechsstufige Skala, auf der Stufe 1 eine richtig gezeichnete Uhr darstellt und auf Stufe 4 die Uhr nicht mehr als solche zu erkennen ist. Bei Uhren der Stufe 2 bis 3 liegt die Grenze zwischen normaler kognitiver Funktion und kognitiver Beeinträchtigung. Uhren ab Stufe 3 werden als sicher pathologisch eingestuft (Metaanalyse nach [338]).

3.3.3.2 Kriterien

3.3.3.2.1 Global Detoriation Scale (GDS) [301], deutsche Fassung nach [143]

Die GDS ist eine Fremdbeurteilungsskala mit sieben Stufen zur Einteilung des Schweregrads der Demenz. Sie reicht von keinen kognitiven Leistungseinbußen über zweifelhafte, geringe, mäßige, mittelschwere, schwere und sehr schwere kognitive Leistungseinbußen und wird nach klinischem Interview und neuropsychologischer Testung erstellt.

3.3.3.2.2 NINCDS-ADRDA-Kriterien für DAT [229]

In den NINCDS-ADRDA-Kriterien wird zwischen einer möglichen, wahrscheinlichen und sicheren Alzheimer-Erkrankung unterschieden.

Zur Diagnosestellung einer wahrscheinlichen DAT muss eine Demenz durch klinische Untersuchung diagnostiziert sein. Die Defizite müssen sich auf zwei oder mehr kognitive Bereiche erstrecken und treten am häufigsten nach dem 65. Lebensjahr auf. Gedächtnis und andere kognitive Funktionen verschlechtern sich progredient. Es darf keine Bewusstseinsstörung vorliegen, und andere systemische oder zerebrale Erkrankungen, die Ursache der Demenz sein könnten, müssen ausgeschlossen sein. Unterstützende Faktoren sind eine Beeinträchtigung der Alltagsaktivität und eine positive Familienanamnese.

Unwahrscheinlich ist die DAT bei plötzlichem Beginn, fokal neurologischen Zeichen im frühen Stadium und beim Vorhandensein von Krampfanfällen oder Gangstörungen bei Beginn der Erkrankung.

Die Diagnose einer möglichen DAT erfordert das Vorhandensein von Symptomen einer beginnenden Demenz. Andere neurologische, psychiatrische oder systemische Erkrankungen, die die Ursache einer Demenz sein können, fehlen oder erklären das dementielle Syndrom nicht hinreichend. Der Verlauf der dementiellen Symptomatik kann hinsichtlich Beginn, Symptomen und Verlauf, vom typischen Bild der DAT abweichen.

Eine gesicherte Alzheimer-Erkrankung liegt erst dann vor, wenn das klinische Bild einer wahrscheinlichen DAT durch Biopsie oder Autopsie bestätigt wurde. Die Validität beträgt nach [295] zwischen 80 und 90%. Neuropathologische Studien nach [202], [179] bestätigen den NINCDS-ADRDA-Kriterien eine hohe Sensitivität (92% und 95%) bei einer moderaten Spezifität (65% und 78%).

3.3.3.2.3 Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenz Die Diagnosestellung der vaskulären Demenz erfolgte über die Hachinski und Rosen-Ischämie Skalen, die ADDTC-Kriterien und die NINCDS-AIREN-Kriterien.

Ischämie-Skalen nach Rosen und Hachinski [112], [311]

Die Hachinski-Skala besteht aus 13 Merkmalen, zu denen Beginn und Verlauf der Symptome, vaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Depression, Schlaganfälle in der Vorgeschichte, und neurologische Herdzeichen zählen. Auf die jeweiligen Merkmale werden Punkte bis zu einem Maximalwert von 18 Punkten vergeben. Bei 0 bis 4 Punkten spricht dies für eine AD oder andere primär neurodegenerative Erkrankung, Punkte von 5 und 6 sprechen für eine Mischform, Werte von 7-18 für eine MID.

Die Rosen-Skala verzichtet auf einige Merkmale, wie z.B. Depression, Persönlichkeitsveränderungen und extrazerebrale Atherosklerose. Hier sind maximal 12 Punkte zu vergeben; ein Wert zwischen 0 und 3 spricht für eine DAT, ein Wert von 4 bis 12 für eine MID.

Zeitlicher oder kausaler Zusammenhang zwischen Demenzentstehung und zerebrovaskulärem Ereignis wird nicht berücksichtigt (nach [383]).

NINCDS-AIREN

In den NINCDS-AIREN-Kriterien werden verschiedene pathophysiologische Ansätze berücksichtigt. Es muss ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Demenz (drei Monate nach

dem zerebrovaskulärem Ereignis) und zerebraler Mikroangiopathie, nachgewiesen in zerebraler Bildgebung, gegeben sein. Keinen Eingang in die Kriterien haben vaskuläre Risikofaktoren gefunden.

Für die Diagnose einer VD müssen alle der folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

Die Demenz muss durch kognitiven Abbau gekennzeichnet sein, der das Gedächtnis und mindestens zwei weitere kognitive Bereiche betrifft, zu Alltagsbeeinträchtigung führt und in neuropsychologischen Tests nachgewiesen gilt, nicht aber Resultat einer Bewusstseinsstörung oder einer anderen systemischen oder zerebralen Erkrankung ist.

Ebenfalls muss eine zerebrovaskuläre Erkrankung bestehen, die sich entweder in fokal-neurologischen Zeichen oder bei bildgebenden Verfahren manifestiert.

Zwischen kognitivem Abbau und zerebrovaskulärer Erkrankung muss ein zeitlicher oder kausaler Zusammenhang bestehen. Ein Nebeneinanderbestehen reicht nicht aus, die Diagnose VD zu stellen.

Mit der Diagnose VD schlecht vereinbar sind Zeichen des kognitiven Abbaus ohne den Nachweis zerebrovaskulärer Läsionen, fehlende fokal-neurologische Zeichen und keine Auffälligkeiten in der Bildgebung.

Die Diagnose einer möglichen VD kann gestellt werden, wenn eine Demenz mit fokal-neurologischen Zeichen vorliegt, eine positive Bildgebung jedoch fehlt, oder wenn kein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang zwischen Bildgebung und Demenz besteht, oder die kognitiven Defizite in ihrem Verlauf Plateaus oder Verbesserungen zeigen und zudem eine zerebrovaskuläre Erkrankung nachgewiesen ist.

Als sichere VD gilt eine klinisch wahrscheinliche VD mit histopathologischem Nachweis einer zerebrovaskulären Erkrankung, ohne dass über die Altersnorm hinaus NFT vorliegen.

Eine Klassifikation der VD kann in M. Binswanger, subkortikale oder kortikale vaskuläre Demenz, thalamische Demenz oder Alzheimer-Demenz mit zerebrovaskulärer Erkrankung erfolgen.

Validierungsstudien weisen eine hohe Spezifität (80% und 95%) bei einer geringen Sensitivität (58%, 43%) nach [103], [133].

ADDTC [46]

Auch die Kriterien nach ADDTC unterscheiden eine mögliche, wahrscheinliche und sichere VD. Von einer möglichen VD spricht man, wenn ein durch neuropsychologische Tests bestätigtes dementielles Syndrom vorliegt und sich entweder anamnestisch Hinwei-

se auf einen ischämischen Insult ohne zeitliche Beziehung zur Demenz oder Hinweise auf einen M. Binswanger ergeben.

Für eine wahrscheinliche VD muss ebenfalls ein dementielles Syndrom vorliegen. Zudem muss es Hinweise auf mindestens zwei Infarkte geben oder es wird ein Infarkt nachgewiesen, der in zeitlichem Zusammenhang mit der dementiellen Entwicklung steht. Mindestens ein Infarkt muss über Bildgebung außerhalb des Kleinhirns nachgewiesen sein. Es werden unterstützende Kriterien, z.B. Anamnese für TIA oder vaskuläre Risikofaktoren, klinische Hinweise, die man nicht sicher mit VD in Verbindung bringen kann (frühes Auftreten von Gangstörungen und Inkontinenz oder über die Altersnorm vermehrt auftretende periventrikuläre Marklagerveränderungen) und klinische Zeichen, die weder für noch gegen die Diagnose VD sprechen (Psychosen, epileptische Anfälle) aufgeführt. Gegen die Diagnose VD sprechen transkortikale sensorische Aphasien ohne Nachweis einer entsprechenden Läsion in der Bildgebung oder das Fehlen weiterer zentraler Beeinträchtigungen außer der kognitiven Funktionsstörung.

Sicher ist die Diagnose VD dann, wenn ein histopathologischer Nachweis von multiplen Infarkten, besonders außerhalb des Kleinhirns, erbracht ist.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über Sensitivität und Spezifität der Diagnosekriterien für vaskuläre Demenzen:

Kriterium	Hachinski	ADDTC	NINDS-AIREN
Sensitivität	43%	63%	58%
Spezifität	88%	64%	80%

Tabelle 11: Neuropathologische Validierung der Hachinski-, ADDTC- und NINDS-AIREN-Kriterien nach [103]

3.3.3.2.4 ICD-10 Kriterien für die gemischte Form der Demenz [66] Kriterien zur Diagnosestellung einer gemischten Demenz wurden bisher nicht evaluiert. Wir verwendeten die ICD-10 Kriterien (F00.2) zur Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypischer oder gemischter Form. Darunter fallen Demenzen, die nicht der Alzheimer-schen Erkrankung entsprechen (F00.0 oder F00.1) und Mischformen aus vaskulärer und Alzheimer-Demenz.

3.3.3.2.5 Lund-Manchester Kriterien für die frontotemporale Demenz [39] Kernsymptome der FTD sind ein schleichender Beginn und eine langsame Progredienz.

Häufig sind Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen. Selbstkontrolle und Krankheitseinsicht können schon früh verloren gehen. Weitere Anzeichen sind Enthemmung, Impulsivität, Perseverationen und Hyperoralität.

Der Affekt kann von Stumpfheit und Desinteresse zu überwertigen Ideen, Angst, Depression oder emotionale Labilität variieren. Die Sprache verarmt, stereotype Phrasen und Echolalie bestimmen das Bild. Räumliche Orientierung ist vergleichsweise gut erhalten. Bei der körperlich neurologischen Untersuchung können Primitivreflexe und Inkontinenz schon sehr zeitig auftreten, erst spät kommt es zu Symptomen wie Akinese, Rigor und Tremor. Das EEG zeigt ein normales Bild, bei bildgebenden Untersuchungen fallen Veränderungen im frontalen oder temporalen Bereich auf.

Unterstützende Merkmale sind ein Beginn vor dem 65. Lebensjahr, eine positive Familienanamnese und Zeichen einer Motoneuronkrankheit.

Ausschlusskriterien sind plötzlicher Beginn mit apoplexähnlichen Ereignissen, Schädel-Hirn-Trauma, früh aufgetretene ausgeprägte Gedächtnisstörungen, räumliche Desorientierung, gehetzte Sprache mit Logoklonien und Abreißen des gedanklichen Fadens, Myoklonien, kortikospinale Schwäche, zerebelläre Ataxie, Choreaathetose, bei Bildgebung und Labor vorherrschende Defizite in postzentralen Strukturen, multifokale Läsionen und Hinweise auf metabolische oder entzündliche Erkrankungen (MS, AIDS, Syphilis).

3.3.3.2.6 Frontal Behavioural Inventory (FBI) [166] Der FBI ist ein Fremdbeurteilungsbogen, der vom behandelnden Arzt oder einem nahem Angehörigen ausgefüllt wird. Gefragt wird nach den typischen frontalen Symptomen wie Apathie, Aspontaneität, Indifferenz oder emotionaler Abflachung, Inflexibilität, Konkretismus, Vernachlässigung, Desorganisiertheit, Unaufmerksamkeit, Verlust der Einsicht, Logopenie, Sprechapraxie, Perseveration, Reizbarkeit, Witzeln, Verlust des Urteilsvermögens, Inadäquatheit, Impulsivität, Unruhe, Aggression, Hyperoralität, Hypersexualität, Utilisation und Inkontinenz. Jedes Item wird mit 0 (kein), 1 (leicht, gelegentlich), 2 (mäßig) oder 3 (schwer, meist) bewertet. Ein Summenscore über 30 gilt als Nachweis einer eindeutigen Frontallappenschädigung und kann zur Abgrenzung gegenüber der DAT verwendet werden.

3.3.3.2.7 McKeith-Kriterien der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) [228]

Als zentrales diagnostisches Kriterium wird nach McKeith ein progredienter kognitiver Abbau gefordert, der am Anfang der Erkrankung nicht notwendigerweise manifest sein muss. Von folgenden Kernsymptomen sollten für die Diagnosestellung einer wahrschein-

lichen DLB mindestens zwei, für die einer möglichen DLB ein Kriterium erfüllt sein:

- fluktuierende und progressive kognitive Defizite, die nicht von Beginn der Erkrankung an manifest sein müssen,
- persistierende visuelle Halluzinationen, die oft detailliert und konkret sind,
- parkinsonähnliche Begleitsymptome, besonders Rigor und Bradykinese, die Neuroleptika-sensitiv sind, d.h. nach nur kleinen Dosen Neuroleptika exazerbieren.

Unterstützend für die Diagnose einer DLB gelten wiederholte Stürze, Synkopen, vorübergehende Bewusstseinsstörungen, systematisierte Wahnvorstellungen, Halluzinationen anderer Sinnesqualitäten und erhöhte Sensitivität auf Neuroleptika, die sich in einer Exazerbation der Parkinson-ähnlichen Symptomatik manifestiert.

Eine Validierung erfolgte bei [227] und ergab eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität 95%.

3.3.3.2.8 Depression Die Depression ist gerade im Alter eine sehr häufige Erkrankung. Bei schweren depressiven Episoden ist manchmal die Differentialdiagnose zur Demenz schwer und nur im Verlauf zu stellen, da es bei depressiven Patienten im Rahmen einer Pseudodemenz zu einem dementiellem Bild mit schlechtem Abschneiden in neuropsychologischen Testverfahren und auch zur Störung alltagspraktischer Fähigkeiten kommen kann. Depressive Symptome können aber auch im Rahmen einer dementiellen Erkrankung auftreten, auch als Reaktion des Patienten, der merkt, dass er sich verändert. Als differentialdiagnostische Hilfe kann zum einen der Uhrentest herangezogen werden, zum anderen Fremdbeurteilungsskalen wie die HAMD.

Hamilton Depression Scale (HAMD) [113] Die HAMD ist eine Fremdbeurteilungsskala. Sie wird zur Einschätzung des Schweregrads einer Depression verwendet. Die Skala ist in 21 Untergruppen unterteilt: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizid, Schlafstörungen, Arbeit, depressive Hemmung, Erregung, psychische und somatische Angst, allgemeine und gastrointestinale körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation, Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome. Die Abstufung der Symptomatik erfolgt in 3- oder 5-facher Weise. Der Maximalwert beträgt 67, Werte ab 7 findet man bei milden Depressionen, ab 18 bei einer mittelgradigen depressiven Episode.

Geriatrische-Depressions-Skala [404] Die Geriatrische-Depressions-Skala ist eine Selbstbeurteilungsskala, die aus 30 Fragen besteht, die der Patient mit ja oder nein beantwortet. Jede Antwort, die auf eine Depression hinweist, wird mit einem Punkt gewertet, Werte bis zu 12 sind normal. Ab 13 Punkten spricht man von einer Depression, bei einer schweren Depression erreicht man im Schnitt 23 Punkte.

Die Geriatrische-Depressions-Skala ist speziell für ältere Personen entwickelt; will man jedoch bei fortgeschrittener Demenz ein valides Ergebnis, muss man oft doch auf Fremdbeurteilungsskalen wie den HAMD zurückgreifen, da die Patienten zur Beantwortung der Geriatrischen Depressions-Skala nicht in der Lage sind.

3.3.3.2.9 Hoehn- und Yahr-Stadien [131] Die Hoehn-und-Yahr-Stadien dienen zur Einteilung der Parkinson-Symptomatik. Im Stadium 0 liegen keine Krankheitssymptome vor, im Stadium 1 findet sich eine einseitige Symptomatik, im Stadium 2 eine leichte bis mäßige Behinderung, im Stadium 3 ist die Behinderung schwer und im Stadium 4 sind Patienten an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig.

3.3.4 Diagnose Diabetes mellitus Typ 2

Die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 basiert auf der Eigenanamnese des Patienten oder der Fremdanamnese durch seine Angehörigen und dem Gebrauch von oralen Antidiabetika oder Insulin. Zur Unterstützung der Angaben wurden die jeweiligen Akten des betreuenden Arztes angefordert. Im Rahmen des stationären Aufenthalts erfolgte eine Nüchternblutzuckerbestimmung und die Bestimmung des HbA1c, um so okkulte Diabetiker zu erfassen. Bei einem spontan gemessenen Blutzucker von über 200mg/dl oder einem Nüchternblutzucker von über 110mg/dl jeweils im venösem Plasma erfolgte die Diagnose des DM2 entsprechend den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF).

3.3.5 Laborchemische Diagnostik

Allen Patienten und Kontrollen wurden nüchtern elf Blutröhrchen abgenommen. Es erfolgte eine Bestimmung des Lipidprofils, der Lipoproteine, klinischen Chemie, Endokrinologie und Gerinnung (vergleiche Tabelle 12). Außerdem wurden vier Röhrchen (2mal 10ml EDTA, 6ml Citrat, 10ml Serum) für genetische Untersuchungen im Rahmen der REDEPP-Studie an das Institut für Klinische Chemie Regensburg gesandt.

Gebiet	Wert	Normwert	Einheit
Klinische	Kreatinin	0,5-0,9/1,1	mg/dl
Chemie	Glucose	60-100	mg/dl
	Glucose kapillär	60-100	mg/dl
	GOT	<35	U/l
	GPT	<35	U/l
	Gamma-GT	<35	U/l
	Bilirubin (gesamt)	<1	mg/dl
	CRP	<5	mg/l
Endokrinologie	HbA1c	0-6	%
	TSH, basal	0,35-0,45	mIU/l
	Vitamin B12	211-911	ng/l
	Folsäure	2,6-14,6	µg/l
Lipide und	Cholesterin	60-200	mg/dl
Lipoproteine	Triglyceride	20-200	mg/dl
	HDL-Cholesterin	42-68	mg/dl
	LDL-Cholesterin	30-150	mg/dl
	Lp(a)	<30	mg/dl
	Apo A-I	115-220	mg/dl
	ApoB	60-150	mg/dl
	ApoE	2,3-6,3	mg/dl
	Apolipoprotein E Polymorphismus		Genotyp
	Homocystein	5,8-11,9	µmol/l

Tabelle 12: Übersicht über die laborchemische Diagnostik

Dadurch sollten sekundäre Demenzerkrankungen, wie zum Beispiel dementielle Syndrome im Rahmen von Schilddrüsenerkrankungen, Stoffwechselstörungen und Vitaminmangelzuständen, ausgeschlossen und erkannt werden, da diese durch adäquate Behandlung potentiell reversibel sind.

Die gesamte Blutanalyse erfolgte am Institut für Klinische Chemie der Universität Regensburg, Leitung: Prof. Dr. med. Gerd Schmitz.

3.3.6 Apparative Diagnostik

Im Rahmen des stationären Aufenthalts ist von jedem Patienten mindestens eine Bildgebung (CT, MRT, PET oder SPECT) vorhanden.

3.4 Statistische Analyse

Die Daten aller Teilnehmer der Studie wurden mit dem Programm Microsoft Excel erfasst. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistik-Programmpaketes R [293].

Ebenfalls mit diesem Programm wurden die Diagramme erstellt.

Die Hypothesen wurden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest oder dem Fisher-Test auf Signifikanz geprüft (vergleiche Kapitel 10 des Buches [8]). Beim Chi-Quadrat-Test erfolgt aufgrund der kleinen Fallzahl stets die Stetigkeitskorrektur (Yates continuity correction). Das Signifikanzniveau ist auf 95% gesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Resonanz der Studie

67 Patienten wurden um die Teilnahme an der Studie gebeten. 50 (74,6 %) davon nahmen teil.

Die Ehe- oder Lebenspartner aller Patienten wurden um Teilnahme an der Studie gebeten. Von 50 Patienten sind 28 verheiratet oder in einer festen Beziehung. Von 28 Ehe- oder Lebenspartnern nahmen 23 (82%) an der Studie teil.

Gründe für die Ablehnung waren bei Patienten und Kontrollen eine grundsätzliche Skepsis gegenüber wissenschaftlichen Studien im Allgemeinen, Bedenken gegenüber der Blutabnahme und genetischen Studien. Bei der Patientengruppe kam die Angst vor einem durch die Studie verlängerten Krankenhausaufenthalt dazu, bei Kontrollpersonen logistische Probleme, wie zum Beispiel eine weite Anreise und die morgendliche, nüchterne Blutabnahme.

4.2 Beschreibung des Studienkollektivs

4.2.1 Geschlechtsverteilung

Das Patientenkollektiv besteht aus 24 Männern (48%) und 26 Frauen (52%).

Im Kontrollkollektiv finden sich 13 Frauen (56,5 %) und 11 Männer (43,5 %).

4.2.2 Altersdurchschnitt bei Kontaktaufnahme

Der Altersdurchschnitt der Patienten bei Eintritt in die Studie liegt bei 67,6 Jahren (SD 7,7). Dabei sind Männer im Schnitt 66,6 Jahre (SD 9,7) alt, Frauen 68,6 Jahre (SD 5,3). Die Kontrollgruppe ist im Schnitt 64,2 Jahre alt (SD 10,2). Männer sind durchschnittlich 69,6 (SD 9,6) und Frauen durchschnittlich 60,0 (SD 8,9) Jahre alt, vergleiche Abbildung 2.

Einen Überblick über die Altersverteilung gibt Tabelle 13.

Kollektiv	Anzahl	Durchschnittsalter	Männer	Frauen
Patienten	50 (24/26)	67,4 (7,7)	66,6 (9,7)	68,6 (5,3)
Kontrollen	23 (10/13)	64,2 (10,3)	69,6(9,6)	59 (8,9)

Tabelle 13: Demographischer Überblick über Patienten und Kontrollen (m/w), Alter in Jahren zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Testung, Mittelwert (Standardabweichung SD)

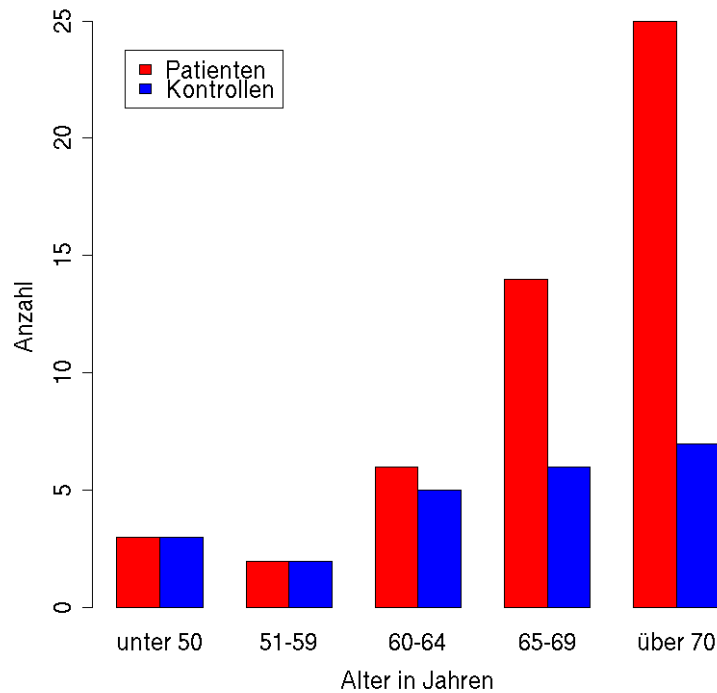


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe bei Kontaktaufnahme

4.2.3 Schulbildung

Die Dauer der Schulausbildung der Patienten liegt im Schnitt bei 9,1 Jahren (SD 1,3), bei Männern bei 9,5 (SD 1,5) und bei Frauen bei 8,7 (SD 0,9) Ausbildungsjahren. Bei der Kontrollgruppe liegt die Schulausbildungsdauer durchschnittlich bei 9,2 Jahren (SD 1,3), bei Männern bei 9,4 Jahren (SD 1,3), bei Frauen bei 9 Jahren (SD 1,3). Keiner der Patienten oder Kontrollpersonen hat Abitur.

4.2.4 Familienstand

Es sind 28 (56%) Patienten verheiratet oder in fester Partnerschaft lebend, 12 (24%) verwitwet, 8 (16%) ledig und 2 (4%) geschieden.

Definitionsgemäß leben alle Kontrollen in einer festen Beziehung.

4.2.5 Demenz

4.2.5.1 Demenzformen Mit 20 Fällen (40%) am häufigsten ist die Diagnose der DAT gestellt. An zweiter Stelle stehen die vaskulären Demenzen mit 10 Patienten (20%), gefolgt von den FTD mit 7 Patienten (14%), der gemischten Form der Demenz mit 5 Patienten (10%) und der DLB (4 Patienten, 8%). Selten sind die Parkinson-Demenz mit 2

Patienten (4%), die Multisystematrophie (MSA) und die olivopontocerebelläre Atrophie (OPCA) mit je einem Patienten (2%), vergleiche Abbildung 3.

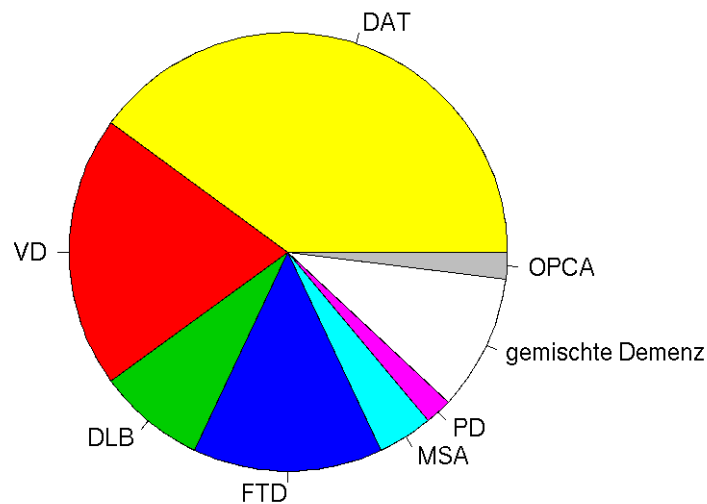


Abbildung 3: Verteilung der verschiedenen Demenzformen

Tabelle 14 zeigt die Verteilung der einzelnen Demenzformen nach Geschlecht. Während das Geschlechterverhältnis bei der DAT ausgeglichen ist, zeigt sich, dass bei vaskulärer Demenz und gemischter Demenz Frauen überwiegen (7:3, 4:1, Frauen zuerst genannt). Im Gegensatz dazu überwiegen Männer bei DLB und FTD (3:1, 5:2, Männer zuerst genannt).

Demenzform	Gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)
DAT	20 (40)	10 (50)	10 (50)
VD	10 (20)	3 (30)	7 (70)
FTD	7 (14)	5 (71)	2 (29)
MD	5 (10)	1 (20)	4 (80)
DLB	4 (8)	3 (75)	1 (25)
MSA	2 (4)	2 (100)	0
PD	1 (2)	0	1 (100)
OPCA	1 (2)	0	1 (100)

Tabelle 14: Verteilung der Demenzformen nach Geschlecht

4.2.5.2 Alter bei Beginn der Demenzerkrankung Tabelle 15 zeigt die Eckdaten zu Beginn der Demenzerkrankungen. Der durchschnittliche Beginn liegt bei 62,8 Jahren.

Wert	Gesamt	Männer	Frauen
Mittelwert in Jahren	62,8	61,9	63,6
Standardabweichung in Jahren	8,6	9,0	8,4

Tabelle 15: Daten zu Beginn der Demenzerkrankungen

Die Verteilung auf die verschiedenen Altersstufen zeigt Abbildung 4. Nur bei 9 Patienten (18%) begann die Demenzerkrankung vor dem 60. Lebensjahr. Die meisten Demenzdiagnosen wurden nach dem 60. Lebensjahr gestellt – bei 41 Patienten (82%), davon bei 28 Patienten (56%) nach dem 65. Lebensjahr.

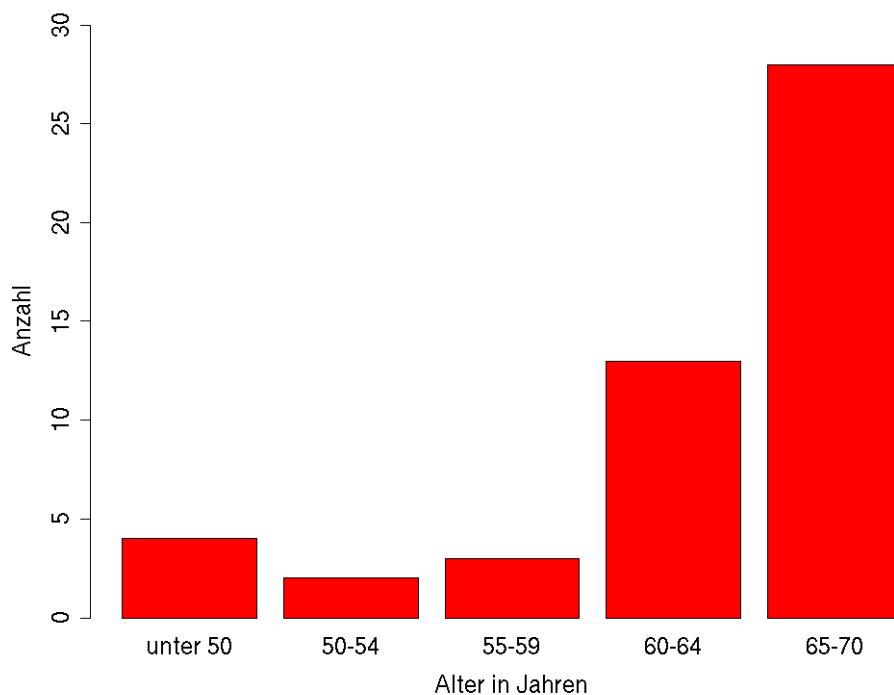


Abbildung 4: Beginn der Demenzerkrankung

Abbildung 5 zeigt die Verteilung des Alters bei Beginn der jeweiligen Demenzerkrankung. Auffallend ist, dass 3/7 der FTD vor dem 50. Lebensjahr beginnen, während der Großteil der anderen Demenzformen den Altersschwerpunkt nach dem 60. Lebensjahr zeigt.

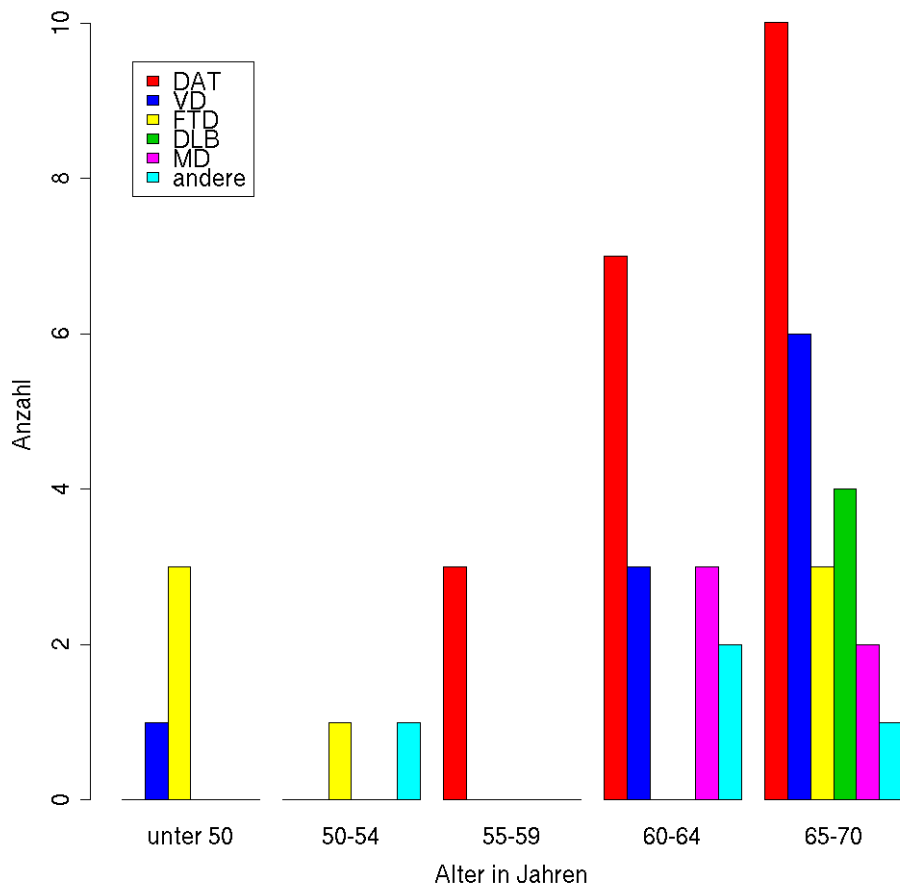


Abbildung 5: Alter bei Beginn der Demenzerkrankung, Darstellung nach den jeweiligen Demenzformen. Andere Demenzen: MSA, PD, OPCA.

Tabelle 16 zeigt den durchschnittlichen Beginn der Erkrankung nach Demenzform gegliedert mit dazugehöriger Standardabweichung. Durchschnittlich am frühesten begann die FTD mit 53,9 Jahren. Von 20 Patienten mit Alzheimer-Demenz kann man 10 (50%) zu EOAD (vor dem 65. Lebensjahr) klassifizieren. Der durchschnittliche Beginn aller anderen Demenzerkrankungen lag über dem 60. Lebensjahr.

Demenzform	MW bei Beginn in Jahren	SD
DAT	64,5	4,6
VD	62,1	10,9
FTD	53,9	13,8
DLB	68,3	1,0
MD	64,2	4,9
Andere	63,8	6,8

Tabelle 16: durchschnittlicher Beginn der verschiedenen Demenzerkrankungen; andere: MSA, PD, OPCA

4.2.5.3 Erste Symptome 68% der Patienten geben als erstes Symptom Vergesslichkeit an. Mit 42% an zweiter Stelle steht die depressive Verstimmung. Die Häufigkeiten und die Verteilung der Symptome nach Demenzform zeigt Tabelle 17. Vergesslichkeit ist das führende Symptom der DAT (14 Patienten), VD (8 Patienten) und der gemischten Demenz (4 Patienten). Bei den FTD stehen Wesensänderung (4 Patienten) und Depressivität (4 Patienten) im Vordergrund.

Symptom	gesamt, n=50 (%)	DAT, n=20	VD, n=10	FTD, n=7	MD, n=5	DLB, n=4
Vergesslichkeit	34 (68)	14	8	2	4	14
Depressive Verstimmung	21(42)	8	6	4	3	1
Wortfindungsstörung	7 (14)	3	1	2	0	0
Psychomotorische Verlangsamung	3 (6)	1	0	0	0	2
Wesensänderung	4 (8)	0	0	4	0	0
Halluzination	2 (4)	1	0	1	0	0

Tabelle 17: Erste Symptome nach Demenzerkrankungen geordnet, Mehrfachnennung möglich

4.2.5.4 Verlauf Tabelle 18 zeigt den Verlauf der Demenzerkrankungen. Bei 90% verläuft sie langsam progredient, in 34% der Fälle fluktuierend. Selten ist ein rascher oder stufenweiser Verlauf (8%).

Demenzform	stufenweise	rasch progredient	langsam progredient	fluktuierend
alle	4	4	45	17
DAT	0	1	19	5
VD	2	0	9	4
FTD	1	2	5	2
MD	1	1	4	2
DLB	0	0	4	3
andere	0	0	4	1

Tabelle 18: Verlauf der Demenzerkrankung, geordnet nach Demenzform, Mehrfachnennung möglich

4.2.5.5 Symptome im Allgemeinen Tabelle 19 zeigt Symptome, die im Verlauf der Demenzerkrankung aufgetreten sind.

Am häufigsten werden Depressionen oder depressive Verstimmungen (72%), Sprachstörungen (66%), Gereiztheit (66%) und sozialer Rückzug (60%) genannt. Zu 50-25% werden Apathie und Gangstörungen (je 44%), Inkontinenz (38%), Halluzinationen (32%), Parkinson-Syndrom (28%), Wahnvorstellungen (26%) und nächtliche Halluzinationen (26%) erwähnt. Eher selten sind Hörminderung (16%), reversibler oder irreversibler Sprachverlust (10%), Vigilanzschwankungen, Visusstörungen und Bauchschmerzen (je 6%), Myoklonien (4%) und Krampfanfälle (2%). Keine Erwähnung finden Fieber und Faszikulationen.

Symptom	alle	DAT	VD	FTD	MD	DLB	andere
Depression	36	14	7	5	3	5	2
Sprachstörung	33	12	7	4	4	2	4
Gereiztheit	33	15	6	5	2	3	2
Sozialer Rückzug	30	15	4	5	1	3	2
Apathie	22	11	2	5	0	3	1
Gangstörung	22	7	4	2	3	2	4
Inkontinenz	19	7	3	2	2	2	4
Halluzinationen	16	5	1	2	4	3	1
Parkinson	14	4	1	1	4	0	4
Wahnvorstellungen	13	5	1	2	3	1	0
Nächtliche Halluzinationen	13	3	1	2	4	1	1
Hörminderung	8	3	1	0	1	2	1
Irreversibler Sprachverlust	5	1	1	1	1	1	0
Vigilanzschwankungen	3	0	1	0	1	1	0
Visusstörungen	3	1	1	0	0	0	1
Bauchschmerzen	3	2	1	0	0	0	0
Myoklonien	2	1	0	0	1	0	0
Krampfanfälle	1	0	1	0	0	0	0
Synkopen	4	1	0	0	1	1	1
Kopfschmerzen	18	7	5	3	2	1	0
Migräne	14	5	4	2	2	1	0

Tabelle 19: Symptome, die im Verlauf der Demenzerkrankung aufgetreten sind, Angaben in Absolutzahlen

4.2.6 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

4.2.6.1 Überblick über erhobene Risikofaktoren Tabelle 20 zeigt die Verteilung der erhobenen Risikofaktoren für Demenzerkrankungen bei Patienten und Kontrollen. Auffallend sind die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen vor allem bei arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Dyslipidämie, Schlaganfall, Schilddrüsenerkrankungen, Parkinson-Syndrom, Kopfschmerzen, psychiatrischer Vorerkrankung, früherem Alkoholkonsum und positiver Familienanamnese bezüglich einer Demenzerkrankung.

Risikofaktor	Patienten n=50	Kontrollen n=23
Arterielle Hypertonie	34 (68)	7 (30)
KHK	5 (10)	2 (8,7)
Herzinfarkt	1 (2)	1 (4,3)
Diabetes mellitus Typ 1	0	0
Diabetes mellitus Typ 2	14 (28)	5 (21,7)
Adipositas	24 (48)	7 (30,4)
Dyslipidämie	21 (42)	3 (13)
Schlaganfall	10 (20)	1 (4,3)
Schilddrüsenerkrankung	10 (20)	0
Hirnblutung	1 (2)	0
SHT	1 (2)	0
Parkinson-Syndrom	12 (24)	0
Infektiöse Erkrankung	2 (4)	0
Entzündliche Erkrankung	0	0
Tumorerkrankung	0	0
Kopfschmerzen	18 (36)	3 (13)
Psychiatrische Vorerkrankung allgemein	27 (54)	2 (8,7)
Depression	18 (36)	2 (8,7)
Schizophrenie	5 (10)	0
Bipolar affektive Störung	2 (4)	0
Positive Familienanamnese/Demenz	13 (26)	0
Früherer übermäßiger Alkoholkonsum	8 (16)	0

Tabelle 20: Übersicht über erhobene Risikofaktoren bei Patienten und Kontrollen, Angabe in Absolutzahlen (%)

Die Testung auf statistische Signifikanz wurde bei den Risikofaktoren positive Familienanamnese, arterielle Hypertonie, KHK, Schlaganfall, Dyslipidämie, psychiatrische Vorerkrankungen im Allgemeinen, Depression, Schizophrenie, Kopfschmerzen, Alkoholkonsum in der Vergangenheit, Adipositas und Parkinson-Syndrom vorgenommen, vergleiche Tabelle 21. Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich bei den Risikofaktoren positive Familienanamnese bezüglich einer Demenzerkrankung (p-Wert 0,018 mit Chi-Quadrat-Test), arterielle Hypertonie (p-Wert 0,006 mit Chi-Quadrat-Test), psychiatrische Vorerkrankungen (p-Wert 0,0006 mit Chi-Quadrat-Test), Depression als Vorerkrankung (p-Wert 0,03 mit Chi-Quadrat-Test), Dyslipidämie (p-Wert 0,02 mit Chi-Quadrat-Test) und einem vorbestehenden Parkinson-Syndrom (p-Wert 0,03 mit Chi-Quadrat-Test). Für alle anderen getesteten Risikofaktoren ergab sich kein signifikanter Zusammenhang.

Risikofaktor	p-Wert im Chi-Quadrat Test	statistisch signifikant
Positive Familienanamnese (Demenz)	0,018	ja
Arterielle Hypertonie	0,006	ja
Psychiatrische Vorerkrankungen	0,0006	ja
Depression als Vorerkrankung	0,03	ja
Dyslipidämie	0,02	ja
Parkinson	0,03	ja
KHK	0,80	nein
Schlaganfall	0,17	nein
Schizophrenie	0,28	nein
Kopfschmerzen	0,08	nein
Früherer Alkoholkonsum	0,10	nein
Adipositas	0,25	nein

Tabelle 21: Testung relevanter Risikofaktoren für Demenzerkrankungen auf Signifikanz

4.2.7 Neurologisch-internistische Untersuchung

4.2.7.1 Überblick Tabelle 22 gibt einen Überblick über die jeweiligen Untersuchungsbereiche und die Auffälligkeiten bei Patienten und Kontrollen.

Bereich	Patienten, n (%)	Kontrollen, n (%)
Hirnnervenstatus	14 (28)	1 (4,3)
Motorik	37 (74)	0 (0)
Reflexstatus	25 (50)	1 (4,3)
Sensibilität	7 (14)	0 (0)
internistisch	29 (58)	8(34,8)

Tabelle 22: Überblick über die Befunde der neurologischen und internistischen Untersuchungen, Angabe in Absolutzahlen

Es sei erwähnt, dass die Prüfung der Motorik, des HNV-Status und der Sensibilität mit fortgeschrittenem Stadium der Demenzerkrankung aufgrund fehlender Kooperationsfähigkeit des Patienten oft nur eingeschränkt oder nicht möglich war. Besonders schwer waren Lagesinn und Neglect zu testen, die die aufmerksame Mitarbeit des Patienten verlangen.

Für eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Bereiche siehe Tabellen 50, 51, 52 und 53 im Anhang der Arbeit.

4.2.7.2 Internistische Untersuchung Die internistische Untersuchung war insgesamt bei 29 Patienten (58%) und bei 8 Kontrollen (34,8%) auffällig. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 23.

untersucht	auffällig bei n Pati- enten	auffällig bei n Kon- trollen
Schilddrüse	0	1 a)
Carotis	0	0
Herz	1 b)	0
Obere Einflusstauung	0	0
Lunge	0	0
Leber	1 c)	0
Milz	0	1 d)
Vaskulärer Status	2 e)	0
Hautveränderungen	9 f)	0
Adipositas	24	6

Tabelle 23: Befunde bei der internistischen Untersuchung, Patienten und Kontrollen, Angabe in Absolutzahlen; a) knotig vergrößert, b) Systolikum, c) vergrößert tastbar, d) tastbar, e) Fußpulse nicht tastbar, f) seborrhoisches Ekzem, venöses Stauungsekzem

4.2.8 Neuropsychologische Untersuchung

Eine grob orientierende neuropsychologische Untersuchung ist bei 11 Patienten (22%) auffällig, wobei hier die Aphasie deutlich im Vordergrund steht, andere Auffälligkeiten sind nicht beobachtet. 11 Patienten leiden an einer Aphasie (22%), davon 7 (66,7%) an einer semantischen Aphasie und 4 (33,3%) an einer progressiven Aphasie.

Bei keiner Kontrollperson zeigen sich hier Auffälligkeiten.

4.2.8.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST) Der MMST konnte bei 48 Patienten durchgeführt werden. Bei zwei Patienten war die Durchführung aufgrund des fortgeschrittenen Demenzstadiums nicht möglich. Der Mittelwert aller Patienten liegt bei 20,4 (SD 8,4) Punkten, dabei bei Männern bei 18,5 (SD 9,7), bei Frauen bei 22,1 (6,8). In der Kontrollgruppe liegt der mittlere Wert bei 29,3 (SD 0,9), bei Männern der Mittelwert bei 29,2 (SD 0,9), bei Frauen bei 29,4 (SD 0,9) vergleiche Tabelle 24.

	Patienten (n=48)	Kontrollen (n=23)
MW/SD gesamt	20,4/8,4	29,3/0,9
MW/SD bei Männern	18,5/9,7	29,2/0,9
MW/SD bei Frauen	22,1/6,8	29,4/0,9

Tabelle 24: Ergebnisse des MMST bei Patienten und Kontrollen

Abbildung 6 zeigt die Punkteverteilung bei Patienten und Kontrollen.

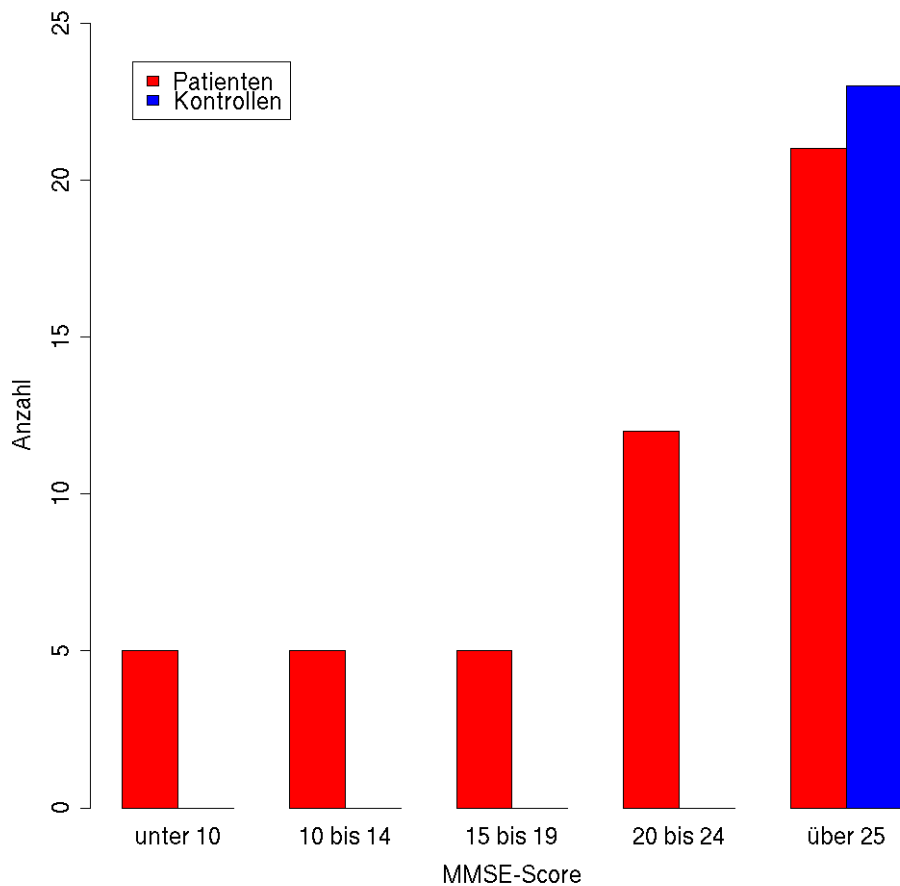


Abbildung 6: Punkteverteilung bei Patienten und Kontrollen im MMST

44% der Patienten erreichen einen Gesamtwert von größer gleich 25 Punkten. Über 20 Punkten liegen 33 Patienten (69%). Lediglich 15 Patienten (31%) erreichen weniger als 19 Punkte. Im Vergleich dazu erreichen alle Mitglieder der Kontrollgruppe Werte über 25 Punkten.

4.2.8.2 Uhrentest Der Uhrentest liegt von 43 Patienten vor (20 Männer, 23 Frauen). Der Mittelwert der erreichten Punkte liegt bei 3,8 (SD 1,6), bei Männern bei 3,6 (SD 1,7) und bei Frauen bei 4,1 (SD 1,4). Alle 23 Kontrollen zeichnen eine Uhr. Dabei liegt der Mittelwert bei 1,1 (SD 0,3), Männer bei 1,2 (SD 0,4), Frauen bei 1,1 (SD 0,3).

Abbildung 7 zeigt die Verteilung des Shulman-Scores in der Patienten- und Kontrollgruppe.

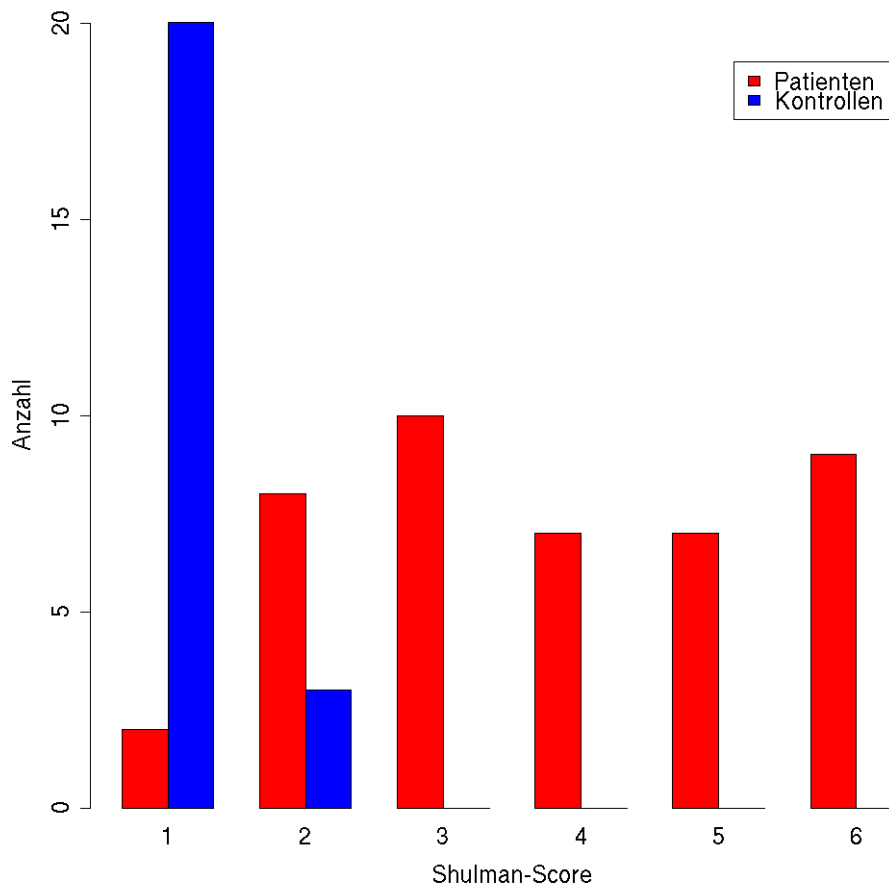


Abbildung 7: Verteilung des Shulman-Score bei Patienten und Kontrollen

23,3% der Patienten zeichnen eine Uhr, die nach dem Shulman-Score besser als 3 liegt. 76,7 % der Patienten zeichnen eine Uhr schlechter als Shulman 3. Alle Kontrollpersonen zeichnen eine Uhr mit Shulman 1 oder 2.

4.2.8.3 Luria-Sequenzen Die Luria-Sequenzen konnten bei 35 (70%) Patienten durchgeführt werden.

Bei dem größten Teil der Patienten war die Durchführung unauffällig und problemlos (26 Patienten, 74,3%). Auffällig ist sie bei 9 Patienten (25,7%). Die Auffälligkeit besteht in einer Perseveration einer einzigen Figur. 15 Patienten verweigerten die Durchführung oder es war ihnen aufgrund eines starken Tremors oder der fortgeschrittenen Demenzerkrankung nicht möglich, die Sequenzen fortzuführen.

In der Kontrollgruppe ist die Durchführung vollkommen unauffällig.

4.2.8.4 CERAD Bei 33 Patienten (15 Männer, 18 Frauen) wurde die Testung durch den CERAD ausgeführt, bei 17 Patienten (8 Frauen, 9 Männer) war die kognitive Beeinträchtigung durch die Demenzerkrankung so weit fortgeschritten, dass die Aufgaben des CERAD für diese Patienten nicht lösbar waren.

Das durchschnittliche Alter bei Testung lag bei 63,5 Jahren (SD 9,9). Tabelle 25 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen z-Werte und die Standardabweichung in den jeweiligen Testbereichen.

Bereich	durchschnittlicher z-Wert	SD
Verbale Flüssigkeit	-1,9	0,9
Boston Naming Test	-1,6	1,6
MMSE	-3,2	2,2
Wortliste Gedächtnis	-3,4	1,8
Wortliste Abrufen	-2,3	1,1
Wortliste Intrusionen	-0,7	1,1
Savings Wortliste	-1,5	1,5
Diskriminabilität	-2,1	1,9
Konstruktive Praxis	-1,7	1,4
Konstruktive Praxis Abrufen	-2,1	0,9
Savings Konstruktive Praxis	-2,2	0,9

Tabelle 25: Überblick über die CERAD-Ergebnisse bei den Patienten, n=33

Am schlechtesten schneiden die Bereiche des MMST (z-Wert -3,2) und der Wortliste Gedächtnis (z-Wert -3,4) ab. Wortliste Abrufen (z-Wert -2,3) und Diskriminabilität (z-Wert -2,1) mit Konstruktive Praxis Abrufen (z-Wert -2,1) und Savings (z-Wert -2,2) schneiden ebenfalls schlecht ab. Besser liegen verbale Flüssigkeit, Konstruktive Praxis, Boston Naming Test und Savings Wortliste. Durchschnittlich nicht unter -1,3 liegt als einziger z-Wert der Bereich Intrusionen.

Die Ergebnisse decken sich mit klinischen Beobachtungen, die als früheste Beeinträchtigung die Bereiche Gedächtnis und Wörter (Wortfindung, Wörter merken) schildern. Auch wie in der Konstruktiven Praxis verlangte Zeichenaufgaben werden schon früh nicht bewältigt. Länger oder besser erhalten bleibt die Fähigkeit, Dinge zu benennen.

CERAD-Ergebnisse liegen von 8 Kontrollpersonen (4 Frauen, 4 Männer) vor. Das durchschnittliche Alter bei der Testung lag bei 63,5 Jahren (SW 9,9). Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Testergebnisse.

Bereich	durchschnittlicher z-Wert	SD
verbale Flüssigkeit	-0,2	1,0
Boston Naming Test	0,8	0,6
MMSE	-0,2	1,1
Wortliste Gedächtnis	-1,1	0,3
Wortliste Abrufen	-0,6	1,2
Wortliste Intrusionen	0,2	0,8
Savings Wortliste	0,4	1,4
Diskriminabilität	-0,1	1,1
Konstruktive Praxie	0,4	1,2
Konstruktive Praxie Abrufen	-0,4	1,0
Savings Konstruktive Praxie	-0,625	0,8

Tabelle 26: CERAD-Ergebnisse im Kontrollkollektiv, n=8

5 Probanden liegen in keinem bis einem der Bereiche unter der Norm. Sind mindestens zwei Bereiche mit einem z-Wert unter 1,3 zu bewerten, so ist von einem dementiellen Syndrom auszugehen. 3 unserer Kontrollprobanden würden demnach dieses Kriterium erfüllen. Man muss hier der Abstammung der Kontrollen Rechnung tragen – einer stammt aus Italien, eine aus Rumänien und eine aus der Tschechischen Republik. Zudem liegen bei keinem der drei Kontrollen alltagspraktische Beeinträchtigungen vor, sodass hier von keinem dementiellen Syndrom ausgegangen werden kann.

4.2.9 Kriterien

4.2.9.1 Global Deteroration Scale (GDS) Abbildung 8 und Tabelle 27 zeigen die Verteilung der GDS-Stadien bei den Patienten.

	Mittelwert	Standardabweichung
Patienten, n= 50	4,4	1,2
Männer, n = 24	4,3	1,2
Frauen, n= 26	4,4	1,1

Tabelle 27: GDS

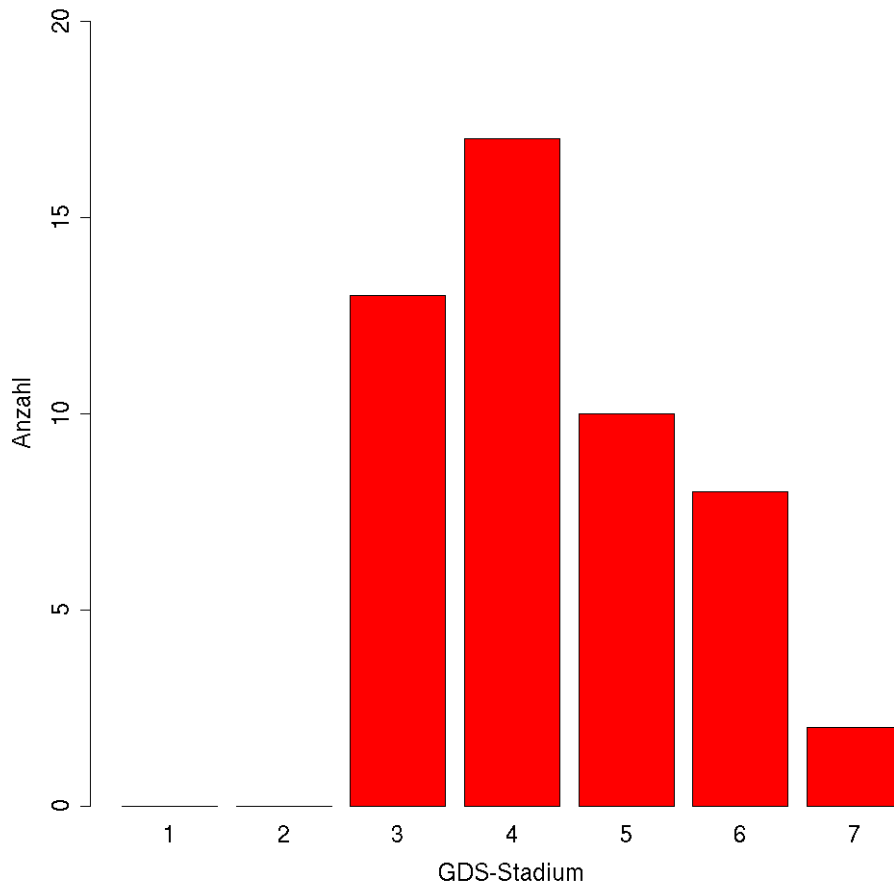


Abbildung 8: GDS bei Patienten

Alle Kontrollen sind im GDS Stadium 1. Kein Patient findet sich in den Stadien 1 und 2. 26% der Patienten liegen im Stadium 3, 34% im Stadium 4, 20% im Stadium 5 (mittelschwer), 16% in Stadium 6 (schwer) und 4% (sehr schwer) im Stadium 7. Mehr als die Hälfte der Patienten (60%) liegen in den Stadien 3 und 4 (geringe bis mäßige kognitive Leistungseinbußen), insgesamt 80% sind maximal mittelschwer beeinträchtigt, 20% schwer bis sehr schwer.

4.2.9.2 Kriterien zur Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA) Die NINCDS-ADRDA-Kriterien ergeben bei 23 Patienten (46%) die Diagnose einer wahrscheinlichen DAT, bei 18 Patienten (36%) die einer möglichen DAT und bei neun (18%) keine DAT. Einen Überblick gibt Tabelle 28.

Kriterium	wahr- scheinlich	möglich	sicher	keine	tatsächlich
NINCDS-ADRDA	23	18	0	9	20
Hachinski	32			9, bei 9 Mischform	20

Tabelle 28: Vergleich NINCDS-ADRDA und Hachinski mit tatsächlichen DAT-Fällen

4.2.9.3 Kriterien zur Vaskulären Demenz Einen Überblick über die Kriterien zur vaskulären Demenz gibt Tabelle 29:

Kriterium	wahr- scheinlich	möglich	sicher	keine	tatsächlich
NINDS-AIREN	12	4	0	34	10
ADDTC	12	4	0	34	10
Hachinski	9			41	10
Rosen	9			41	10

Tabelle 29: Vergleich Kriterien zur VD mit tatsächlichen DAT-Fällen

4.2.9.3.1 ADDTC-Kriterien Bei 34 Patienten liegt nach den ADDTC-Kriterien keine VD vor (68%), bei 4 (8%) eine mögliche VD und eine wahrscheinliche VD bei 12 Patienten (24%).

4.2.9.3.2 NINDS-AIREN-Kriterien Die Kriterien nach NINDS-AIREN liefern dieselben Ergebnisse wie die ADDTC-Kriterien.

4.2.9.3.3 Ischämieskalen nach Rosen und Hachinski Abbildung 30 zeigt die Eckdaten der Rosen- und Hachinski-Ischämie-Skalen

	Hachinski	Rosen
MW/SD	4,3/3,5	2,1/1,3
MW/SD Männer	3,8/3,4	1,9/2,1
MW/SD Frauen	4,7/3,5	2,4/2,4

Tabelle 30: Hachinski- und Rosen-Ischämie-Skalen, Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD)

Sowohl bei Rosen als auch bei Hachinski kann man bei 9 Patienten (18%) die Diagnose VD stellen. Nach Rosen sind 41 Patienten (82%) der DAT oder einer anderen neurodegenerativen Erkrankung zuzuordnen. Bei Hachinski erreichen 32 Patienten (64%) Punkte zwischen 0 und 4, was der Zuordnung zu einer primär neurodegenerativen Erkrankung

entspricht. 9 Patienten (18%) liegen zwischen 5 und 6 und werden der Mischform zugeordnet. 9 Patienten (18%) erreichen mehr als 7 Punkte und gehörten deswegen zur Multiinfarktdemenz.

4.2.9.4 Kriterien zur Demenz mit Lewy-Körperchen (McKeith-Kriterien)

Bei 41 Patienten kann die Diagnose keine DLB gestellt werden (82%). Eine Frau (2%) erfüllt die Kriterien für eine wahrscheinliche DLB, eine Frau und 7 Männer (insgesamt 16%) für eine mögliche DLB.

Kriterium	wahrscheinlich	möglich	keine	tatsächlich
McKeith-Kriterien	1	8	41	4

Tabelle 31: McKeith-Kriterien zur DLB, Vergleich mit tatsächlichen Zahlen

4.2.9.5 Kriterien zur frontotemporalen Demenz

4.2.9.5.1 Frontal Behaviour Index Der Mittelwert der im FBI erreichten Punktzahl beträgt 17,0 (SD 7,8), bei Männern 17,8 (SD 9,0), bei Frauen 16,4 (SD 6,7). 2 Patienten erreichen einen Score über 30 Punkten, alle anderen 48 Patienten liegen darunter.

4.2.9.5.2 Lund-Manchester-Kriterien Nach den Lund-Manchester-Kriterien erfüllen 7 Patienten die Bedingungen für die Diagnose einer möglichen frontalen Demenz (14%). 43 Patienten erfüllen die Kriterien nicht (86%). Bei keinem Patienten liegt eine wahrscheinliche FTD vor.

4.2.9.5.3 Kriterien zur FTD Nach den Kriterien zur FTD ist die Diagnose FTD sechs Mal zu stellen (12%).

4.2.9.5.4 Semantische Aphasie 49 Patienten (98%) erhalten die Diagnose keine semantische Aphasie, lediglich ein Mann erfüllt die Kriterien für eine mögliche semantische Aphasie.

4.2.9.5.5 Progressive Aphasie Bei 49 Patienten (98%) kann man von keiner progressiven Aphasie ausgehen, eine Frau erfüllt die Kriterien für progressive Aphasie.

Einen Überblick über frontale Demenzen und die verwendeten Kriterien gibt Tabelle 32.

Kriterium	möglich	keine	tatsächlich
Lund-Manchester-Kriterien	7	43	7
Kriterien FTD	6	44	7
FBI > 30	2	48	7
Semantische Aphasie	1	49	1
Progressive Aphasie	1	49	0

Tabelle 32: Überblick über erhobene Kriterien zu frontalen Demenzen

4.2.9.6 Gemischte Demenz 5 Patienten erfüllen die Kriterien nach ICD-10 für die gemischte oder atypische Form der Alzheimer-Demenz. Ebenfalls bei 5 Patienten wird die Diagnose einer gemischten Demenz gestellt.

4.2.9.7 Depression

4.2.9.7.1 HAMD Tabelle 33 zeigt die Eckdaten zu HAMD:

Wert	Gesamt, n=50	Männer, n=24	Frauen, n=26
Mittelwert	9,9	9,8	9,9
Standardabweichung	5,6	6,6	4,7

Tabelle 33: Eckdaten zu HAMD

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Punkte auf die Schweregrade der depressiven Erkrankung. 38% der Patienten liegen unter 7 Punkten (keine depressive Verstimmung). 52% der Patienten liegen zwischen 8 und 18 Punkten (leichte depressive Episode), 10% erfüllen mit über 18 Punkten die Kriterien für eine mittelschwere depressive Episode.

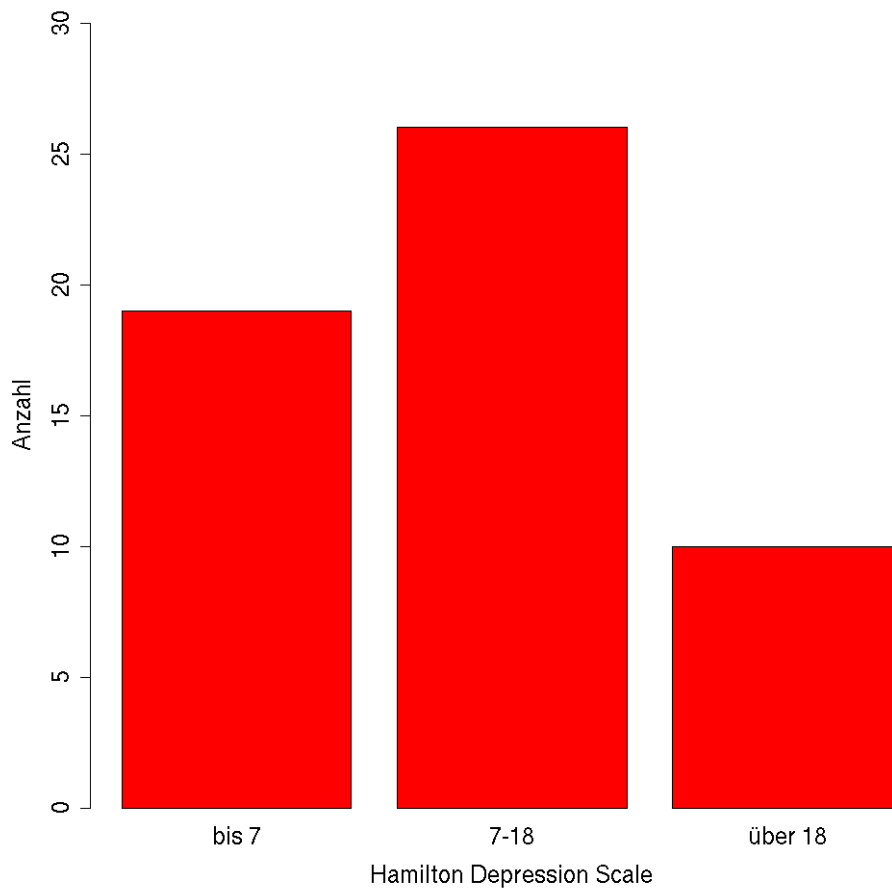


Abbildung 9: Hamilton Depression Scale

4.2.9.8 Hoehn-und-Yahr-Stadien Tabelle 34 zeigt die Verteilung der Hoehn und Yahr Stadien bei den Patienten. Alle Kontrollen befanden sich im Hoehn und Yahr Stadium Null.

Stadium	0	1	2	3	4	5
Anzahl	38	2	6	1	2	1

Tabelle 34: Übersicht über Hoehn und Yahr Stadien

4.2.10 Laborchemische Analyse

Tabellen 54 und 55 im Anhang zeigen die Verteilung der gemessenen Laborparameter. Die Einheiten und Normwerte finden sich in Tabelle 12 in Kapitel 3 der Arbeit.

4.3 Prüfung der Hypothesen

4.3.1 APOE4 als Risikofaktor für die Entstehung von Demenzerkrankungen

Von 73 Studienteilnehmern tragen 29 (39,7%) mindestens eine Kopie des APOE4-Allels. 44 (60,2%) besitzen keine Kopie des APOE4-Allels. Im Patientenkollektiv dominiert der APOE - Genotyp E3/E3 mit insgesamt 22 Vertretern (44%). An zweiter Stelle steht der Genotyp E3/E4 mit 12 Vertretern (24%), gefolgt von E4/E4 mit 10 Betroffenen (20%). Seltener sind E2/E3 mit 4 (8%) und E2/E4 mit 2 (4%) Betroffenen, der Genotyp E2/E2 kommt im Patientenkollektiv nicht vor. Auffallend ist, dass 48% (24) der Patienten E4-heterozygot sind.

Der Genotyp E3/E3 dominiert ebenfalls in der Kontrollgruppe mit 14 Vertretern (61%). An zweiter Stelle steht der Genotyp E2/E3 mit 4 Personen (17%). 3 Personen besitzen den Genotyp E3/E4 (13%) und 2 Personen den Genotyp E2/E4 (9%). Kein Mitglied der Kontrollgruppe hat den Genotyp E2/E2 oder E4/E4.

Die Verteilung der APOE-Genotypen in der Patienten- und Kontrollgruppe zeigt Abbildung 10.

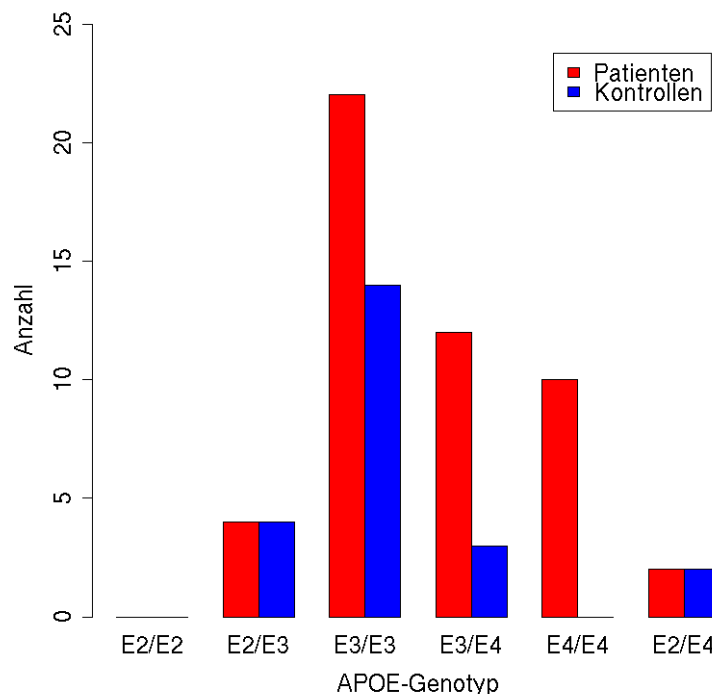


Abbildung 10: APOE-Genotyp-Verteilung im Patienten- und Kontrollkollektiv

Vergleicht man das Vorkommen mindestens eines E4-Allels zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, so findet man 24 E4-positive Patienten (48%) und 5 E4-positive Kontrollen

(22%).

Die Verteilung des APOE-Genotyps auf die verschiedenen Demenzformen veranschaulicht Tabelle 35. Auffallend ist, dass alle 7 Patienten mit der Diagnose FTD den APOE-Genotyp E3/E3 tragen. Bei Patienten mit der Diagnose DAT sind alle fünf vorkommenden APOE-Genotypen vertreten. Wie in Tabelle 35 deutlich ersichtlich ist, kommt am öftesten der Genotyp E4/E4 vor. E4 heterozygot sind bei der Diagnose DAT 13 Patienten, bei insgesamt 19 Alzheimer-Patienten sind das 68,4%. E4-heterozygot sind ebenfalls 50% der Patienten mit der Diagnose VD und 2 der 3 Patienten mit gemischter Demenz (67%).

	E2/E2	E2/E3	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E4/E2
DAT	0	3	4	5	7	1
VD	0	1	4	4	1	0
DLB	0	0	1	3	0	0
FTD	0	0	7	0	0	0
MD	0	0	3	0	2	0
PD	0	0	1	0	0	0
MSA	0	0	1	0	0	1
OPCA	0	0	1	0	0	0

Tabelle 35: APOE-Genotyp bezüglich der verschiedenen Demenzarten

Bestimmt man die Allelfrequenz der Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ (vergleiche Tabelle 36), fällt der Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bei den Allelen $\epsilon 2$ und $\epsilon 4$ ins Auge. Tragen 34% der Patienten (65% der DAT-Patienten und 40% der VD-Patienten) das Demenzrisiko erhöhende Allel $\epsilon 4$, ist es bei nur 11% der Kontrollen zu finden. Dagegen findet man das Allel $\epsilon 2$, das eher protektiv vor Demenzerkrankungen wirkt, bei 13% der Kontrollen und nur bei 6% der Patienten.

APOE-Allel	Patienten n=50	Kontrollen n=23	DAT n = 20	VD n = 10
$\epsilon 2$	6%	13%	10%	5%
$\epsilon 3$	60%	76%	40%	65%
$\epsilon 4$	34%	11%	50%	30%

Tabelle 36: APOE-Allelfrequenzen der Patienten- und Kontrollgruppe

Zur Überprüfung der stochastischen Unabhängigkeit zwischen den Ereignissen Demenz und APOE4-Allel wende ich den Fisher-Test an (vergleiche Tabelle 37). Die Nullhypothese lautet, dass das Auftreten von Demenz und APOE4 stochastisch unabhängige Größen sind. Das Ergebnis ist ein p-Wert von 0,04. Daraus folgt die Ablehnung der Null-

hypothese mit einem Signifikanzniveau von über 95%. APOE4 ist als Risikofaktor für Demenzerkrankungen bestätigt.

	E4	kein E4	n-Gesamt
Demenz	24	26	50
keine Demenz	5	18	23
n-Gesamt	29	44	

Tabelle 37: Tabelle zur Durchführung des Fisher-Tests zu den Ereignissen Demenz und APOE4

Die Tabellen 38 und 39 zeigen die Daten zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests für die Ereignisse DAT, VD und APOE4.

Der p-Wert für APOE4 und DAT beträgt 0,01. Die Nullhypothese - APOE4 und DAT sind stochastisch unabhängige Ereignisse - kann demnach verworfen werden. Mit einem Signifikanzniveau von 99% wird APOE4 als Risikofaktor für DAT bestätigt.

	E4	kein E4	n-Gesamt
DAT	13	7	20
Kontrollgruppe	5	18	23
n-Gesamt	18	25	

Tabelle 38: Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, DAT

Der p-Wert für APOE4 und VD beträgt 0,23. Bei geringer Fallzahl wende ich jedoch den Fisher-Test an. Der p-Wert für VD und APOE4 nach dem Fisher-Test beträgt 0,21. Die Odds Ratio ist 3,44. Das 95% Konfidenzintervall geht von 0,55 bis 23,10. Die Nullhypothese kann nicht verworfen werden. APOE4 kann als Risikofaktor für vaskuläre Demenzen nicht bestätigt werden.

	E4	kein E4	n-Gesamt
VD	5	5	10
Kontrollgruppe	5	18	23
n-Gesamt	10	23	

Tabelle 39: Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, VD

4.3.2 Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktor für die Entstehung von Demenzerkrankungen

Unter 73 Studienteilnehmern sind 19 (26%) Diabetiker, 54 (74%) sind Nicht-Diabetiker. 14 Patienten (28%) und 5 (22%) Kontrollen sind Diabetiker (vergleiche Abbildung 11).

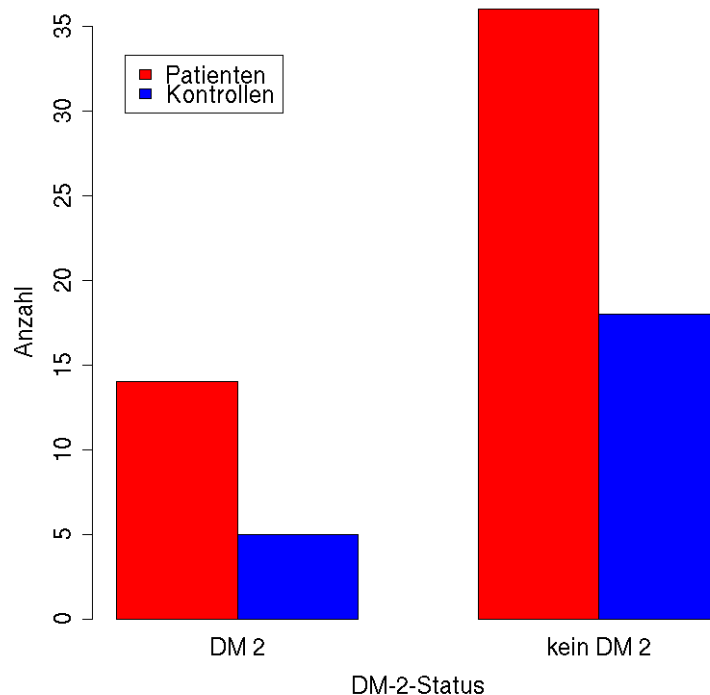


Abbildung 11: Diabetes-mellitus-Typ-2-Status im Patienten- und Kontrollkollektiv

Tabelle 40 zeigt die Verteilung der 14 Diabetiker auf die jeweilige Demenzform.

Demenzform	DM2	kein DM2
DAT	4	16
VD	4	6
FTD	1	6
MD	4	1
DLB	0	4
PD	0	2
MSA	1	1
OPCA	0	1

Tabelle 40: Diabetiker und die Verteilung auf die Demenzformen

Zur Testung der stochastischen Unabhängigkeit der Ereignisse Demenz und Diabetes mellitus Typ 2 wende ich den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest an (vergleiche Tabelle 41). Die Nullhypothese besagt, dass das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 und Demenz stochastisch unabhängige Größen sind. Der p-Wert beträgt 0,78 (Chi-Quadrat 0,08). Die Nullhypothese kann nicht verworfen werden, in dieser Studie kann Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktor für Demenzerkrankungen nicht bestätigt werden.

	Diabetes mellitus Typ 2	kein Diabetes mellitus Typ 2	n-Gesamt
Demenz	14	36	50
keine Demenz	5	18	23
n-Gesamt	19	54	

Tabelle 41: Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, DM2 und Demenz

Tabelle 42 zeigt die Daten zur Durchführung des Chi-Tests für die Ereignisse DAT und DM2. Der p-Wert beträgt 0,81 (Chi-Wert 0,06). Aufgrund der kleinen Fallzahl wende ich den Fisher-Test an. Hier beträgt der p-Wert 1. Diabetes mellitus Typ 2 ist nicht als Risikofaktor für die Demenz vom Alzheimer-Typ bestätigt.

	Diabetes mellitus Typ 2	kein Diabetes mellitus Typ 2	n-Gesamt
DAT	4	16	20
Kontrolle	5	18	23
n-Gesamt	9	34	

Tabelle 42: Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, DM2 und DAT

Tabelle 43 zeigt die Daten zur Durchführung des Chi-Tests bei den Ereignissen VD und DM2. Der errechnete p-Wert beträgt 0,51 (Chi-Wert 0,43). Auch hier wende ich aufgrund der geringen Fallzahl den Fisher-Test an, der einen p-Wert von 0,40 ergibt. DM2 kann als Risikofaktor für vaskuläre Demenzen in dieser Studie nicht bestätigt werden.

	Diabetes mellitus Typ 2	kein Diabetes mellitus Typ 2	n-Gesamt
VD	4	6	10
Kontrolle	5	18	23
n-Gesamt	9	24	

Tabelle 43: Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, DM2 und VD

4.3.3 APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2

Von insgesamt 14 dementen Diabetikern tragen 7 (50%) den APOE-Genotyp E3/E3. 6 Diabetiker (42,9%) tragen mindestens eine Kopie E4, davon sind 3 E3/E4, 2 E4/E4 und einer E2/E4. Von den 10 Patienten mit E4/E4 sind 2 Diabetiker (20%). Einer trägt den Genotyp E2/E3. Vergleiche dazu Tabelle 44.

	DM2	kein DM2	n-Gesamt
APOE 4	6	18	24
kein APOE 4	8	18	26
n-Gesamt	14	36	

Tabelle 44: APOE-4 Status und Diabetes mellitus Typ 2 der Patientengruppe

Von fünf diabetischen Kontrollpersonen ist einer APOE4 heterozygot (E3/E4). Alle anderen vier diabetischen Kontrollen tragen kein E4-Allel (siehe Tabelle 45).

	DM2	kein DM2	n-Gesamt
APOE4	1	4	5
kein APOE4	4	14	18
n-Gesamt	5	18	

Tabelle 45: APOE-4 Status und Diabetes mellitus Typ 2 der Kontrollgruppe

Um zu untersuchen, ob APOE4 und DM2 bei gemeinsamen Vorliegen einen synergistischen Effekt als Risikofaktoren für Demenzerkrankungen haben, wird die Gesamtpopulation nach Diabetikern und Nicht-Diabetikern stratifiziert. In beiden Strata wird jeweils die Odds Ratio (OR) zwischen APOE4 und Demenz berechnet. Bei synergistischem Effekt der Risikofaktoren erwartet man im DM2-Stratum eine erhöhte OR gegenüber dem Nicht-DM2-Stratum.

In beiden Strata ist APOE4 als Risikofaktor statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,60 im Fisher-Test im DM2-Stratum, p-Wert = 0,08 im Fisher-Test im Nicht-DM2-Stratum). Die OR beträgt im DM2-Stratum 2,8 (95%-CI 0,2-171,8) und ist gegenüber dem Nichtdiabetiker-Stratum nicht erhöht (OR = 3,42, 95%-CI 0,85-17,1). Vergleiche dazu Tabellen 46 und 47.

Damit ist kein statistisch signifikanter synergistischer Effekt der Risikofaktoren APOE4 und DM2 festzustellen.

	kein APOE4	APOE4
keine Demenz	4	1
Demenz	8	6

Tabelle 46: APOE4 und Demenz in der Gruppe der Diabetiker

	kein APOE4	APOE4
keine Demenz	14	4
Demenz	18	18

Tabelle 47: APOE4 und Demenz in der Gruppe der Nicht-Diabetiker

5 Diskussion

Ziel vorliegender Arbeit ist es, APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktoren für Demenzerkrankungen zu bestätigen. Zudem soll nachgewiesen werden, dass APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2 bei gemeinsamen Vorliegen das Auftreten einer Demenzerkrankung synergistisch modifizieren.

5.1 APOE4 und Demenzerkrankungen

In zahlreichen Studien wurde die Rolle von APOE4 bei der Entstehung von Demenzerkrankungen untersucht. APOE4 ist als Risikofaktor für Demenzerkrankungen bestätigt, sowohl für die Alzheimer-Demenz als auch die vaskulären Demenzen. Übereinstimmend mit diesen Studien bestätigt die vorliegende Studie APOE4 als Risikofaktor für Demenzerkrankungen. Im Vergleich zur nicht-dementen Kontrollgruppe ist der Anteil der APOE4-positiven Personen im Patientenkollektiv signifikant erhöht ($p = 0,04$ im Fisher-Test, Signifikanzniveau von über 95%).

Betrachtet man die Allelfrequenzen des APOE-Genotyps der Kontrollgruppe, kann man eine vergleichbare Verteilung der Allelfrequenzen mit Kollektiven anderer europäischer und weltweiter Studien finden (vergleiche Tabelle 48).

Menzel et al [230] untersuchten 1983 die Allelverteilung des APOE an einem deutschen Kollektiv (Düsseldorf) und fanden in ihrer Kontrollgruppe folgende Allelverteilung: $\epsilon 2$ 7,8%, $\epsilon 3$ 78% und $\epsilon 4$ 14% ($n = 1000$).

1984 untersuchten Utermann et al [379] ebenfalls ein deutsches Kollektiv (Marburg) und fanden Allelfrequenzen von $\epsilon 2$ 7,7%, $\epsilon 3$ 77% und $\epsilon 4$ 15%.

Corbo et al [52] betrachteten 1999 die weltweite Allelverteilung des APOE-Allels. Für Deutschland berichteten sie eine Verteilung von $\epsilon 2$ 7,7%, $\epsilon 3$ 77,8% und $\epsilon 4$ 14,5%.

Die Ergebnisse der Allelverteilung vorliegender Studie sind mit den genannten Studien vergleichbar. Die Schwankungen bezüglich $\epsilon 2$ lassen sich durch die geringe Fallzahl erklären. Trotz der geringen Fallzahl kann man jedoch im Vergleich zu den genannten ebenfalls deutschen Kollektiven von einer repräsentativen Verteilung der Allelfrequenzen sprechen.

Studie	Allel $\epsilon 2$	Allel $\epsilon 3$	Allel $\epsilon 4$	n
eigene Studie	13	76	11	23
Menzel 1983 [230]	7,8	78	14	1000
Utermann 1984 [379]	7,7	77	15	1031
Corbo 1999 [52]	7,7	77,8	14,5	2031

Tabelle 48: Vergleich der Allelfrequenzen des APOE-Genotyps, Kontrollen, Angaben in %

5.1.1 APOE4 und die Demenz vom Alzheimer-Typ

APOE4 stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung einer DAT dar. Dies ist in vielen Studien bestätigt [361] , [323], [298], [289], [223], Review bei [6]. Im Kollektiv der DAT-Patienten dieser Studie ist der Anteil des APOE4-Allels im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ebenfalls signifikant erhöht ($p = 0,01$ im Chi-Quadrat-Test).

Die Frequenz der Allele in vorliegender Studie beträgt für $\epsilon 2$ 10%, $\epsilon 3$ 40% und für $\epsilon 4$ 50% (siehe auch Tabelle 36 im Ergebnisteil der Arbeit). Der Beginn der Demenzerkrankung bei allen Alzheimer-Patienten liegt unter 70 Jahren. Der Mittelwert des Beginns in Jahren ist 64,5 mit einer Standardabweichung von 4,6 Jahren.

Sando et al [321] finden 2008 in einer norwegischen Fall-Kontroll-Studie mit 376 Alzheimer-Patienten und 561 Kontrollen eine Allelverteilung bei Patienten von $\epsilon 2$ 7,3%, $\epsilon 3$ 53,1% und $\epsilon 4$ 39,6% (Kontrollen: $\epsilon 2$ 11,3%, $\epsilon 3$ 74,3% und $\epsilon 4$ 14,3%). Betrachtet man in dieser Studie die Altersgruppe der 60-69-Jährigen ($n=74$), die dem Einschlusskriterium vorliegender Studie entspricht, so finden Sando et al eine Allelverteilung von $\epsilon 2$ 6,8%, $\epsilon 3$ 41,9% und $\epsilon 4$ 51,4%. Diese Verteilung ist vergleichbar mit der vorliegenden Studie. Der p-Wert der Ereignisse APOE4 und Alzheimer-Demenz liegt unter 0,001 [321].

Bickeböller [26] untersuchte 1997 eine französische Population (417 Kontrollen, 1030 Patienten) und fand eine Allelverteilung von $\epsilon 2$ 8%, $\epsilon 3$ 77,1% und $\epsilon 4$ 14,9% bei Kontrollen und $\epsilon 2$ 2,8%, $\epsilon 3$ 62,8% und $\epsilon 4$ 34,4% bei Patienten. Der Beginn der Alzheimerschen Erkrankung variierte dabei von unter 60 bis über 80 Jahren. Betrachtet man auch hier die Gruppe der 60-69-Jährigen, so findet man eine Allelverteilung von $\epsilon 2$ 1,2%, $\epsilon 3$ 54,1% und $\epsilon 4$ 45,7%, ebenfalls vergleichbar mit vorliegender Studie.

Helisalmi et al [127] fanden 1996 eine Allelverteilung von $\epsilon 2$ 1%, $\epsilon 3$ 55% und $\epsilon 4$ 44% bei 94 Alzheimer-Patienten mit einem Beginn der DAT mit durchschnittlich 69 Jahren. Der Beginn der DAT lag auch hier vor dem 70. Lebensjahr, die Frequenzen sind vergleichbar mit meiner Studie.

In einer niederländischen Studie von 1994 von Feskens et al [86] wurde bei einer Gesamtzahl von 538 Demenzpatienten eine Verteilung von $\epsilon 2$ 5,5%, $\epsilon 3$ 80,6% und $\epsilon 4$ 13,9% gefunden (Kontrollgruppe $\epsilon 2$ 7,3% $\epsilon 3$ 77,2% und $\epsilon 4$ 15,5%, $n = 507$). Zur vorliegenden Studie fällt der Unterschied vor allem bei $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ auf: Bei [86] findet man 80,6 % $\epsilon 3$ und 13,9% $\epsilon 4$, wohingegen ich eine Frequenz von $\epsilon 3$ 40% und $\epsilon 4$ 50% finde. Feskens [86] betrachtet jedoch Demenzpatienten mit einem Alter von 70-89 Jahren im Gegensatz zu vorliegender Studie, wodurch die Unterschiede in der Allelverteilung hinreichend erklärt sind. Im Mittel sind die Patienten bei Feskens et al 10 Jahre älter als in vorliegender Studie, die $\epsilon 4$ Allelfrequenz unterscheidet sich um 30%.

Frisoni et al [94] finden eine $\epsilon 4$ -Allelfrequenz von 40,4% bei Alzheimerpatienten ($n = 156$, Kontrollgruppe 12,1%, $n=120$) mit einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren. Im Vergleich zu vorliegender Studie sind die Teilnehmer im Schnitt 5 Jahre älter und haben eine 10% niedrigere $\epsilon 4$ -Allelfrequenz.

Mayeux et al [222] finden bei durchschnittlich 72-Jährigen neuropathologisch bestätigten Alzheimer-Patienten ($n=1643$) in 3,6% $\epsilon 2$, 56,8% $\epsilon 3$ und 40,1% $\epsilon 4$. Durchschnittlich sind diese Patienten 7 Jahre älter als in vorliegender Studie mit einer $\epsilon 4$ -Allelfrequenz von 10%.

Diese im Vergleich zu meiner Studie niedrigeren $\epsilon 4$ -Werte bei höherem Alter findet man auch in zahlreichen anderen Studien [71], [372], [289], [391].

Im Gegensatz dazu finden Locke et al [198] eine höhere $\epsilon 4$ -Frequenz bei Patienten mit durchschnittlichem Beginn der DAT mit 72 Jahren ($\epsilon 2$ 1%, $\epsilon 3$ 50% und $\epsilon 4$ 49%). In dieser Studie haben jedoch alle Probanden eine positive Familienanamnese bezüglich Demenzerkrankungen, wodurch eine höhere Rate an $\epsilon 4$ erklärt ist. Ebenfalls ein Grund für die Abweichung im Vergleich zu anderen großen Studien kann die kleine Fallzahl von 71 Teilnehmern bei Locke sein.

Der Einfluss des APOE4 auf den kognitiven Abbau ist vor allem in der Altersgruppe der 65-69-Jährigen zu finden. Chirstensen et al [47] finden in einer 4-Jahres follow-up-Studie in der Gruppe der E4-positiven Probanden einen stärkeren kognitiven Abbau als in einer E4-negativen Gruppe im Vergleich zu anderen Altersgruppen (n Gesamt = 2021).

Auch der Einfluss des APOE4 auf die DAT-Entstehung ist nach Bickeböller [26] im Alter von 60 bis 79 Jahren, nach Frisoni [94] im Alter von 65 bis 75 Jahren, nach Farrer [81] im Alter zwischen 60 und 70 Jahren am stärksten. Diesen Angaben entspricht auch die vorliegende Studie, die bei einem durchschnittlichen Beginn der DAT von 64,5 Jahren

höhere Frequenzen von $\epsilon 4$ aufweist als Studien mit höherem Alter bei Demenzbeginn. Unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests zur Überprüfung der stochastischen Unabhängigkeit zwischen DAT und APOE4 ergibt sich in vorliegender Studie eine Ablehnung der Nullhypothese bei einem p-Wert von 0,01 und einem Chi-Quadrat von 6,55. APOE4 wird mit einem Signifikanzniveau von deutlich über 95% als Risikofaktor für DAT bestätigt. Czech et al [60] fanden 1993 in einer deutschen Studie (Heidelberg) von 40 Patienten mit DAT und 37 Kontrollen ein Chi-Quadrat von 10,8 mit einem p-Wert von unter 0,01 für die Ereignisse Alzheimer-Demenz und APOE4 und bestätigten E4 als Risikofaktor für die DAT. Das durchschnittliche Alter der Alzheimer-Patienten betrug 70,2 Jahre. Zusammenfassend kann man sagen, dass vorliegende Studie APOE4 als Risikofaktor für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz bestätigt und damit mit zahlreichen Studien übereinstimmt. Die gefundenen Allelfrequenzen für $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ sind vergleichbar mit Studienkollektiven anderer Studien gleichen Alters bei Beginn der Demenzerkrankung.

5.1.2 APOE4 und vaskuläre Demenzen

Von 50 Patienten der vorliegenden Studie sind 10 als vaskuläre Demenz klassifiziert. Von diesen 10 Patienten sind 5 E4-positiv. Die Allelfrequenz für APOE ist 5% $\epsilon 2$, 65% $\epsilon 3$ und 30% $\epsilon 4$, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $\epsilon 2$ 13%, $\epsilon 3$ 76% und $\epsilon 4$ 11%. Der p-Wert im Chi-Quadrat-Test für die Ereignisse vaskuläre Demenz und APOE4-Allel beträgt 0,2258, ist aber bei geringer Fallzahl nicht zuverlässig. Der deswegen angewandte Fisher-Test ergibt einen p-Wert von 0,2148. In vorliegender Studie ist APOE4 als Risikofaktor für VD nicht bestätigt. Die Allelfrequenz $\epsilon 4$ ist zwar im Vergleich zur gesunden Kontrolle erhöht, jedoch nicht signifikant.

Ebenfalls ein vermehrtes Vorkommen des $\epsilon 4$ -Allels ohne statistische Signifikanz stellten Engelbourghs et al 2003 [77] fest. Im Vergleich zur gesunden Kontrolle (n=189) trugen von 152 VD-Patienten 24,7% das E4-Allel (p=0,045). 6,2% der VD-Patienten trugen $\epsilon 2$ und 69,1% $\epsilon 3$. Der Beginn der VD lag bei durchschnittlich 75 Jahren. In vorliegendem VD-Kollektiv liegt der durchschnittliche Beginn der VD bei 62,1 Jahren, ein deutlicher Unterschied zu [77], bei vergleichbaren Allelfrequenzen.

Slooter et al [345] untersuchten 1997 den Zusammenhang zwischen APOE4 und der Infarkt-Demenz, vaskulären Demenz und gemischten Demenz. Bei einem durchschnittlichen Alter von 80 Jahren fanden Slooter et al bei der vaskulären Demenz eine nicht signifikante Erhöhung des $\epsilon 4$ -Allels ($\epsilon 2$ 7,2%, $\epsilon 3$ 72,2%, $\epsilon 4$ 20,6% bei n=90 im Vergleich zur Kontrolle $\epsilon 2$ 8,6%, $\epsilon 3$ 77,8%, 13,6% $\epsilon 4$ bei n=507). In der Untergruppe der Demenzerkrankungen

VD oder DAT mit Schlaganfall konnten sie jedoch einen signifikanten Zusammenhang zu dem $\epsilon 4$ -Allel nachweisen ($\epsilon 2$ 7,1%, $\epsilon 3$ 72,9%, $\epsilon 4$ 20% bei $n=70$ im Vergleich zur Kontrolle $\epsilon 2$ 8,6%, $\epsilon 3$ 77,8%, $\epsilon 4$ 13,6% bei $n=507$).

Helisalmi [127] fand 1996 bei einer kleinen Gruppe an Patienten mit VD ($n=29$) mit dem durchschnittlichen Alter bei Beginn von 74 Jahren 3% $\epsilon 2$, 62% $\epsilon 3$ und 35% $\epsilon 4$ (Kontrollgruppe $n=60$ $\epsilon 2$ 6%, $\epsilon 3$ 77% und $\epsilon 4$ 17%), Werte, die mit vorliegender Studie vergleichbar sind. Auch [127] fand also eine Erhöhung des $\epsilon 4$ -Allels ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Auch in anderen Studien wurde eine erhöhte Allelfrequenz des $\epsilon 4$ ohne statistische Signifikanz bei vaskulären Demenzen festgestellt [250], [149], [13], [371], [217], [309], [87], [273].

Andere Studien finden einen signifikanten Zusammenhang zwischen $\epsilon 4$ und der Entstehung der vaskulären Demenzen. Wehr [386] fand 1999 in einem Kollektiv aus 64 Patienten (26 AD, 34 VD, 4 andere) mit durchschnittlich 73,5 Jahren bei der Gruppe der VD eine Allelfrequenz von $\epsilon 2$ 5,9%, $\epsilon 3$ 61,8% und $\epsilon 4$ 32,4%, Werte, die mit vorliegender Studie ebenfalls vergleichbar sind. In der Kontrollgruppe aus 39 Personen waren die Allele zu 11,5% $\epsilon 2$, 76,9% $\epsilon 3$ und 11,5% $\epsilon 4$ verteilt. Er fand eine signifikante Erhöhung der $\epsilon 4$ -Allele und bestätigte $\epsilon 4$ als Risikofaktor für VD.

Ebenfalls fand Slooter [346] im Rahmen der Rotterdam-Studie 2004 ein erhöhtes relatives Risiko für VD bei Trägern eines $\epsilon 4$ -Allels (OR 1,8 bei Heterozygoten, 8,6 bei Homozygoten).

In einer Gruppe aus 41 Patienten mit vaskulärer Demenz (durchschnittlich 74 Jahre alt) und 40 Kontrollen fand Chapman 1998 [45] eine grenzwertige statistische Signifikanz der Ereignisse VD und APOE4 ($p=0,07$ im Fisher-Test).

2006 fanden [61] bei VD die Häufigkeiten für die Allelfrequenzen von 4% $\epsilon 2$, 64% $\epsilon 3$ und 32% $\epsilon 4$ bei $n=89$ und in der Kontrollgruppe mit $n=766$ $\epsilon 2$ 8%, $\epsilon 3$ 78% und $\epsilon 4$ 14%. Der p -Wert für die Ereignisse E4 und VD war kleiner als 0,0001, E4 wurde als Risikofaktor für VD bestätigt.

Gegen einen starken genetischen Einfluss durch APOE4 auf die Entstehung der vaskulären Demenz und für ein Überwiegen von Faktoren aus Lebensführung und Umwelt spricht eine Zwillingsstudie aus Schweden [22]. Die Autoren stellten keinen Unterschied in der Konkordanz bei mono- und dizygoten Zwillingen mit VD fest. Keinen Zusammenhang zwischen den Ereignissen E4 und VD stellten ebenfalls Kim et al [169] in einer

koreanischen Population fest. Bei einer Population von 100 VD-Patienten (durchschnittliches Alter 73,6 Jahre) und 200 Kontrollen betrug der p-Wert für die Ereignisse E4 und VD nur 0,67 im Chi-Quadrat-Test, $\epsilon 4$ als Risikofaktor für VD ist nicht bestätigt (Allelverteilung VD $\epsilon 2$ 6%, $\epsilon 3$ 83% und $\epsilon 4$ 11%, Kontrolle $\epsilon 2$ 5%, $\epsilon 3$ 85,5% und $\epsilon 4$ 9,5%). Ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen APOE4 und VD finden [11] und [286].

Bei der Beurteilung der nicht konsistenten Ergebnisse der verschiedenen Studien zum Thema APOE4 und vaskuläre Demenzen spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Die Klassifikationskriterien für VD haben keine ausreichende neuropathologische Validierung wie die der DAT, sind zahlreich und weisen unterschiedlich gute Sensitivität und Spezifität auf (vergleiche [178], [48]). Gemischte Demenz oder DAT mit zerebrovaskulärer Erkrankung kann fälschlicherweise zu VD klassifiziert werden und so einen erhöhten $\epsilon 4$ -Anteil vortäuschen. Ebenfalls einen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hatten die Inkonsistenz der Studien bezüglich Alter und angewandter Diagnosekriterien, geringe Fallzahlen oder auch unterschiedliche ethnische Populationen.

In vorliegender Studie ist die Allelfrequenz von $\epsilon 4$ bei Patienten mit VD im Vergleich zu gesunden Kontrollen zwar erhöht, jedoch nicht signifikant. Andere Studien vergleichbarer Altersgruppen finden ebenfalls eine Erhöhung des $\epsilon 4$ -Allels bei Patienten mit vaskulärer Demenz. Bei dem gesetzten Signifikanzniveau von 95% kann APOE4 in dieser Studie nicht als Risikofaktor für VD bestätigt werden.

Bei anderen in dieser Studie erhobenen Demenzarten – FTD, MSA, MD, PD, DLB – ist die Fallzahl zu gering, um eine statistisch valide Aussage zu treffen.

APOE4 stellt einen Risikofaktor für die Entstehung von Demenzerkrankungen, besonders der Demenz vom Alzheimer-Typ, dar. Jedoch werden nicht alle Träger eines oder zweier APOE- $\epsilon 4$ -Allele dement. Und Demenzerkrankungen entstehen auch bei $\epsilon 4$ -negativen Personen. APOE4 erhöht also nur die Suszeptibilität, an einer Demenz zu erkranken. Andere Faktoren müssen ebenfalls zur Entstehung beitragen. In diesem Zusammenhang wird unter anderem auch Diabetes mellitus Typ 2 diskutiert.

5.2 Diabetes mellitus Typ 2 und Demenzerkrankungen

In vorliegender Studie kann Diabetes mellitus Typ 2 nicht als Risikofaktor für die Entstehung von Demenzerkrankungen, besonders auch der Demenz vom Alzheimer-Typ und der vaskulären Demenzen, bestätigt werden. Kritisch anzumerken an der Betrachtung dieses Ergebnisses ist jedoch die kleine Fallzahl.

2006 zeigten die Ergebnisse der Framingham-Studie, dass DM2 das Risiko für Demenz

(DAT und VD) nicht erhöht [4]. In einer prospektiven Studie von anfänglich 2210 durchschnittlich 70-Jährigen Personen konnte DM2 das Risiko für Demenzerkrankungen nicht erhöhen. Ebenfalls keine signifikante Korrelation zeigten Curb et al [59], Hassing et al [125] und MacKnight et al [210].

Die Ergebnisse vorliegender Studie widersprechen anderen Studien, die Diabetes mellitus als Risikofaktor für Demenzerkrankungen bestätigen [271], [279], [390], [325], [402], [12], [204], [37], [189].

In der Honolulu Asia Aging Studie mit 2574 Probanden und einem durchschnittlichen Alter von 77 Jahren zeigten Peila et al 2002 [279], dass Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein signifikant erhöhtes Risiko für Demenz im Allgemeinen und für DAT und VD im Speziellen aufwiesen. Damit widersprachen sie einer früheren Publikation (Curb et al [59]), die im gleichen Studienkollektiv keinen Zusammenhang zwischen Demenz und Diabetes finden konnten. Als Ursache geben Peila et al die geringe Fallzahl der Diabetiker an. In nur drei Jahren hätte sich die Anzahl der Diabetiker im gleichen Studienkollektiv verdoppelt – ein Effekt, der auch in der vorliegenden Studie nicht zu vernachlässigen ist. In vorliegender Studie sind die Patienten durchschnittlich 67,4 Jahre, die Kontrollpersonen 64,2 Jahre alt. Damit sind sie deutlich jünger als die Populationen der meisten Studien, die Diabetes als Risikofaktor für Demenzerkrankungen bestätigen (Peila 77 Jahre [279], Whitmer 77 Jahre [390], Schnaider 80 Jahre [325], Ott 71 Jahre [271], Xu 85 Jahre [402], dabei angegeben ist das Alter bei Ende der Studie). Interessant wäre eine Reevaluation der Daten dieses Studienkollektivs in 8-10 Jahren, um den Effekt des Alters auf den Einfluss des Risikofaktors DM2 auf die Demenzentstehung genauer betrachten zu können.

Einen Überblick über ausgewählte Studien zu Demenz und Diabetes gibt Tabelle 49. Die in der Tabelle angeführten Studien sind Longitudinalstudien. Kritisch anzumerken ist, dass diese anfällig sind für den „survivor-bias“ – am definierten Endpunkt werden die Überlebenden betrachtet. Gerade jedoch Diabetiker haben aufgrund der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen eine geringere Lebenserwartung, so dass man in Hinblick auf Diabetes diese Ergebnisse kritisch betrachten muss.

Studie	n	Alter bei Einschluss	Ergebnis
Akomolafe et al [4]	2210	70 Jahre	keine signifikante Korrelation, RR = 1,19 (95%-CI 0,79-1,78)
Curb et al [59]	3774	53 Jahre	keine signifikante Korrelation, RR = 1,1 (95% CI 0,7-1,8)
Hassing et al [125]	702	84 Jahre	keine signifikante Korrelation, RR = 1,2 (95% CI 0,8-1,7)
MacKnight et al [210]	9131	74 Jahre	keine signifikante Korrelation, RR = 1,2, (95% CI 0,9-1,7)
Ott [271]	6370	69 Jahre	positiv korreliert, RR = 1,9, 95% CI 1,3-2,8
Peila [279]	3508	77 Jahre	positiv korreliert, RR = 1,5, 95% CI 1,0-2,2
Whitmer [390]	8845	42 Jahre	positiv korreliert, RR = 1,5, 95% CI 1,2-1,8
Schnaider Berri [325]	10059	45 Jahre	positiv korreliert, RR = 2,8, 95% CI 1,4-5,7
Xu [402]	1301	81 Jahre	positiv korreliert, RR = 1,5, 95% CI 1,1-2,1

Tabelle 49: Studienlage zu Demenz und Diabetes mellitus

Diabetes mellitus könnte über verschiedene Faktoren zur Entstehung von Demenzerkrankungen beitragen. Diabetes fördert die Entstehung von Atherosklerose, mikrovaskulären Störungen, führt zu Hyperinsulinämie und damit zu einem verminderten Abbau von Amyloid und trägt über die Toxizität der Glucose selbst zur Bildung von oxidativem Stress und von Advanced Glycation End Products (AGEs) bei. Dies alles sind normale Alterungsvorgänge im Gehirn, die sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern zu finden sind. Das durchschnittliche Studienalter liegt in vorliegender Studie bei 67 Jahren (Patienten) und 64 Jahren (Kontrollen). Da das Ausmaß der Veränderungen mit dem Alter sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern steigt, kann eine erneute Prüfung des Kollektivs in einigen Jahren aufdecken, ob sich Diabetes als signifikanter Risikofaktor zeigt. In der Altersgruppe dieser Studie jedoch kann Diabetes mellitus Typ 2 nicht als Risikofaktor für Demenz bestätigt werden.

5.3 Diabetes mellitus Typ 2, APOE4 und Demenzerkrankungen

In vorliegender Studie kann keine signifikante Interaktion der Faktoren Diabetes mellitus Typ 2 und APOE4 für Demenzentstehung festgestellt werden. Die Hypothese, dass ein gemeinsames Vorliegen der Risikofaktoren APOE4 und DM2 das Risiko für Demenzerkrankungen in einem höherem Ausmaß als lediglich additiv erhöht, wird verworfen.

Irie et al [146] kamen 2008 in einer prospektiven Studie (Cardiovascular Health Study Cognition Study, CHS) mit über 2500 Teilnehmern zu dem Ergebnis, dass das gleichzeitige Vorhandensein von APOE4 und DM2 das Risiko, an Demenz zu erkranken, mehr als nur additiv erhöht. Im Vergleich der Odds Ratios (OR) der Referenzgruppe (weder DM2 noch APOE4) und der Gruppen nur DM2, nur APOE4 und Vorhandensein von DM2 und APOE4 ergab sich eine erhöhte OR für die Ereignisse nur DM2 (OR 1,42) und nur APOE4 (OR 2,07). In der Gruppe mit APOE4 und DM2 kam es zu einer deutlich erhöhten OR (3,32), was nach Ansicht der Autoren auf einen synergistischen Effekt der beiden Risikofaktoren schließen lässt.

2003 fanden Haan et al [109] ebenfalls im Kollektiv der CHS in der Untergruppe der APOE4-positiven Diabetiker einen verstärkten kognitiven Abbau verglichen mit der Gruppe der E4-negativen Diabetiker.

2002 untersuchten Peila et al [279] den Zusammenhang zwischen DM2, APOE4 und Demenzerkrankungen in einer neuropathologisch validierten Studie mit über 2500 Teilnehmern. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass sich das gemeinsame Vorliegen von DM2 und APOE4 synergistisch auf das Demenzrisiko auswirkt. Die OR für nur DM2 ist mit 1,2, für nur APOE4 mit 1,6 und für beide Ereignisse mit 2,6 erhöht.

Das Alter des Studienkollektivs der CHS Cognition Study [146] liegt bei durchschnittlich 74 Jahren, das durchschnittliche Alter der Honolulu-Asia-Aging-Study [279] bei 77 Jahren. Damit liegt das Durchschnittsalter beider Studien mindestens 10 Jahre über dem Altersdurchschnitt vorliegender Studie.

Vermehrte Ablagerung von β -Amyloid bei APOE4-positiven Individuen, die Toxizität der Glucose, mikrovaskuläre Schädigungen der Hirngefäße und auch die Ablagerung von AGEs bei Diabetikern sind Prozesse, die mit steigendem Alter stärker zu Tage treten.

Eine Erklärung dafür, dass in vorliegender Studie kein synergistischer Zusammenhang von APOE4 und DM2 auf Demenzerkrankungen festgestellt werden konnte, kann demnach das niedrigere Durchschnittsalter sein.

Für die Hypothese, dass ein synergistischer Effekt von DM2 und APOE4 erst mit steigendem Alter zunimmt, sprechen auch die Ergebnisse der Studie von Akomolafe et al 2006 [4]. Im Kollektiv der Framingham Studie von 2210 Probanden konnten die Ergebnisse von [146] und [279] nicht bestätigt werden. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs lag mit 70 Jahren zwar höher als das vorliegender Studie, jedoch unter dem der CHS Cognition Study und der Honolulu Asia Aging Study.

Eine synergistische Interaktion von APOE4 und DM2 könnte demnach erst in höherem Lebensalter beobachtet werden. Um diese Hypothese zu untersuchen, wäre eine Reevaluation der Daten vorliegender Studie in 8 bis 10 Jahren interessant.

6 Zusammenfassung

Die demographische Entwicklung und die zunehmende Lebenserwartung in den Industrieländern haben zu einem starken Anstieg demenzkranker Patienten geführt. 2003 waren schätzungsweise 1,2 Millionen Bundesbürger von Demenzerkrankungen betroffen [352], bis 2050 soll die Zahl der Patienten auf über 3 Millionen steigen. Alle 20 Jahre soll sich die weltweite Anzahl Demenzkranker verdoppeln - das entspricht einer Neuerkrankung alle sieben Sekunden [50]. Um die mit Demenzerkrankungen verbundenen Belastungen zu bewältigen, muss die Forschung an Prävention und Risikofaktoren eine zentrale Aufgabe der Gesellschaft werden. APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2 werden als Risikofaktoren für Demenzerkrankungen angesehen [53], [361], [289], [181], [271], [189]. Ziel vorliegender Studie ist es, APOE4 und Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktoren zu bestätigen. Zudem soll untersucht werden, ob APOE4 den Einfluss von DM2 auf die Entstehung von Demenzerkrankungen synergistisch modifiziert.

Im Patienten (n=50)- und Kontrollkollektiv (n=23) erfolgten Eigen-, Fremd- und Familienanamnese, ausführliche internistische und neurologische Untersuchung und neuropsychologische Testung anhand der CERAD-Testbatterie und des Uhrentests. Zur Klassifikation der Demenzen wurden NINCDS-ADRD-, NINCDS-AIREN-, ADDTC-, Lund-Manchester-, McKeith-Kriterien, Rosen- und Hachinski-Ischämie-Skalen, GDS, HAMD- und FBI-Fragebogen verwendet. Zudem erfolgte eine laborchemische Untersuchung mit APOE-Genotypisierung. Als Einschlusskriterium galt der Beginn der Demenzerkrankung vor dem 70. Lebensjahr. Gesunde Ehepartner fungierten als Kontrollkollektiv.

Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Demenzerkrankung liegt bei 62,8 Jahren (SD 8,6). Die Kontrollpersonen sind durchschnittlich 64,2 Jahre (SD 10,3) alt. Einen Überblick über die diagnostizierten Demenzformen gibt Tabelle 14. 48% der Patienten im Vergleich zu 22% der Kontrollen sind heterozygot für das APOE4-Allel. Die Allelverteilung des APOE zeigt Tabelle 36. Im Fisher-Test wird APOE4 als statistisch signifikanter Risikofaktor für Demenzerkrankungen ($p=0,04$) und die DAT ($p=0,01$ im Fisher-Test) bestätigt. In der Gruppe der vaskulären Demenzen ist die APOE4-Frequenz zwar erhöht (30% der VD-Patienten versus 11% der Kontrollen), es konnte jedoch keine statistische Signifikanz gezeigt werden ($p=0,2$ im Fisher-Test). Der Prozentsatz der Diabetiker in der Patientengruppe ist mit 28% im Vergleich zu 22% der Kontrollen leicht erhöht, jedoch stellt sich keine statistische Signifikanz heraus ($p=0,78$). Auch in den Untergruppen DAT ($p=0,8$) und VD ($p=0,4$) stellt Diabetes keinen signifikanten Risikofaktor dar. Um

zu untersuchen, ob APOE4 und DM2 bei gemeinsamem Vorliegen einen synergistischen Effekt als Risikofaktoren für Demenzerkrankungen haben, wird die Gesamtpopulation nach Diabetikern und Nicht-Diabetikern stratifiziert. In beiden Strata wird jeweils die Odds Ratio (OR) zwischen APOE4 und Demenz berechnet. Bei synergistischem Effekt der Risikofaktoren erwartet man im DM2-Stratum eine erhöhte OR gegenüber dem Nicht-DM2-Stratum. In beiden Strata ist APOE4 als Risikofaktor statistisch nicht signifikant ($p=0,6$ im Fisher-Test im DM2-Stratum, $p=0,08$ im Fisher-Test im Nicht-DM2-Stratum). Die OR beträgt im DM2-Stratum 2,84 (95%-CI 0,2-171,8) und ist gegenüber dem Nichtdiabetiker-Stratum nicht erhöht (OR = 3,42, 95%-CI 0,85-17,1). Damit ist kein statistisch signifikanter synergistischer Effekt der Risikofaktoren APOE4 und DM2 festzustellen.

Übereinstimmend mit zahlreichen Studien konnten wir APOE4 als signifikanten Risikofaktor für Demenzerkrankungen im Allgemeinen und die Demenz vom Alzheimer-Typ bestätigen [361], [289], [324], [298]. Die gefundenen Allelfrequenzen für APOE stimmten für die Kontroll- [230], [379], [52] und Patientengruppe der DAT [321], [26], [127] mit zahlreichen großen Studien derselben Altersgruppe überein. APOE4 konnte in unserem Kollektiv nicht als Risikofaktor für VD bestätigt werden. Die Datenlage zu VD und APOE4 ist inkonsistent. Zahlreiche Studien stellen lediglich erhöhte Allelfrequenzen für APOE4 ohne statistische Signifikanz fest [127], [77], [345], wie auch unsere Studie, während E4 in anderen Studien ein signifikanter Risikofaktor ist [61], [346], [386]. Bei der Vergleichbarkeit der Studien untereinander muss vor allem dem unterschiedliche Alter der Kollektive, den unterschiedlichen Klassifikationskriterien ohne ausreichender neuropathologischer Validierung, der geringen Sensitivität und Spezifität [48] der Kriterien und den ungleichen ethnischen Populationen Rechnung getragen werden. Bei leicht erhöhtem Prozentsatz der Diabetiker in der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe, konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Dies steht zwar im Einklang mit einigen Studien [59], [125], [210], jedoch nicht mit vielen anderen Studien, die den momentanen Stand widerspiegeln, Diabetes als Risikofaktor für Demenzerkrankungen anzuerkennen [279], [390], [271]. Bei dem Ergebnis unserer Studie muss man zum einen die geringe Fallzahl berücksichtigen. Zum anderen ist die Studienpopulation deutlich jünger als die der genannten Studien. Die diskutierten Mechanismen, über die Diabetes zu Demenz führt (Anhäufung von AGEs, Atherosklerose, oxidativer Stress), zeigen sich besonders im Alter. Ebenfalls konnten wir keine synergistisch modifizierenden Ef-

fekte durch APOE4 und Diabetes auf Demenzen feststellen. Jedoch könnte auch hier das niedrige Durchschnittsalter unserer Studie eine Rolle spielen. Zwar widerspricht unser Ergebnis einigen Studien mit hohem Kollektivalter [279], [146], [109], jedoch finden Akomolafe et al 2006 [4] bei einem Durchschnittsalter von 70 Jahren ebenfalls keinen synergistischen Effekt. Eine Reevaluierung der Daten in einigen Jahren wäre interessant, um den Einfluss des Alters in Zusammenhang mit den untersuchten Risikofaktoren auf die Demenzentstehung zu untersuchen.

Anhang

Neurologische Untersuchung:

untersucht	auffällig bei Patienten	auffällig bei Kontrollen
HNV allgemein	14 (28)	1 (4,3)
Visus	1 (2,1)	0
Amaurosis	0	0
Gesichtsfeld fingerperimetrisch	1 (2,1)	0
direkte Pupillomotorik	0	0
indirekte Pupillomotorik	0	0
willkürliche Augenbewegungen	0	0
unwillkürliche Augenbewegungen	0	0
Trigeminus motorisch	0	0
Trigeminus sensibel	1 (2)	0
Fazialis peripher	0	0
Fazialis zentral	7 (14)	0
Hypakusis	10 (20)	1 (4,3)
Hyperakusis	0	0
Gaumensegel	0	0
Zungenbewegungen	0	0

Tabelle 50: Überblick über Befunde bei der Untersuchung des Hirnnervenstatus, Patienten und Kontrollen im Vergleich, Angabe in Absolutzahlen (%)

Untersuchung der Motorik in der Patientengruppe:

Untersuchung	untersucht bei	auffällig bei	Prozent %
Allgemein	50	37	74
Paresen	50	4	8
Atrophie	50	1	2
Muskeltonus	50	23	46
Spastik	50	1	2
Rigor	50	10	20
EPS	49	1	2
Tremor	50	14	28
Dysarthrie	50	4	8
Ataxie	48	3	6,3
Dysdiadochokinese	40	27	67,5
Hyperkinesien	50	1	2
FNV	48	6	12,5
Gangprüfung	43	10	23,3
Romberg	39	7	17,9
Unterberg	39	7	17,9
AHV	42	4	9,5
Myoklonien	50	0	0
Pallhypästhesie	44	8	18,2

Tabelle 51: Überblick über die Befunde bei der Untersuchung der Motorik in der Patientengruppe; bei den Kontrollen ergaben sich keine motorischen Auffälligkeiten

Untersuchung des Reflexstatus in der Patientengruppe:

untersucht	auffällig bei	Prozent %
allgemein	25	50
BSR	12	24
TSR	13	26
BRR	12	24
PSR	9	18
ASR	15	30
Kloni	0	0
Babinski-Reflex	3	6
Palmomental-Reflex	1	2
Schnauz-Reflex	12	24
Greif-Reflex	1	2
Glabella-Reflex	3	6
Rooting-Reflex	0	0

Tabelle 52: Überblick über Befund bei der Untersuchung des Reflexstatus der Patienten; in der Kontrollgruppe gab es keine Auffälligkeiten

Untersuchung der Sensibilität in der Patientengruppe:

untersucht	untersucht bei	auffällig bei	Prozent %
Berührung	45	2	4,4
Schmerz	26	1	3,8
distale Extinktion	21	2	10
Lagesinn	15	1	6,7
Temperatur	30	0	0
Neglect	17	1	5,9

Tabelle 53: Überblick über Befunde bei der Untersuchung der Sensibilität; in der Kontrollgruppe gab es keine Auffälligkeiten

Überblick über erhobene Laborparameter in der Patientengruppe:

Wert	gemessen bei	MW	SD	Prozent im Normbereich	Prozent über der Norm	Prozent unter der Norm
Kreatinin	50	0,86	0,19	64	36	0
Glucose	45	106,2	31,8	57,8	42,2	0
Glucose	39	108,9	51,9	41	48,7	10,3
GOT	37	27,9	17,9	89,2	10,8	0
GPT	48	24,9	11,0	89,6	10,4	0
Gamma-GT	36	36,9	62,0	80,6	19,4	0
Bilirubin gesamt	45	0,7	0,3	88,9	11,1	0
CRP	50	10,1	17,4	48	42	0
HbA1c	49	6,4	1,0	36,7	63,3	0
TSH	49	1,3	1,2	91,8	2,1	6,1
Vitamin B12	50	413,7	160,4	94	2	4
Folsäure	50	8,1	7,3	84	12	4
Cholesterin	50	208,0	40,0	38	62	0
Triglyceride	49	118,0	66,0	85,7	14,3	0
HDL	50	52,5	13,8	68	14	18
LDL	50	119,8	31,8	78	22	0
Lipoprotein a	43	29,6	33,6	69,8	30,2	0
Homocystein	50	15,7	5,8	28	72	0
ApoAI	50	154,3	34,0	90	0	5
ApoB	50	108,9	26,4	90	6	4
ApoE	50	4,2	1,7	90	4	6

Tabelle 54: Überblick über die erhobenen Laborwerte mit SD, MW in der Patientengruppe

Überblick über erhobene Laborparameter in der Kontrollgruppe:

Wert	gemessen bei	MW	SD	Prozent im Norm-bereich	Prozent über der Norm	Prozent unter der Norm
Kreatinin	23	0,9	0,2	87	13	0
Glucose	17	92,6	22,4	52,9	41,2	5,9
Glucose kapillär	12	72	32,8	33,3	33,3	33,3
GOT	17	26	10,2	88,8	11,2	0
GPT	23	30,1	10,0	78,3	21,7	0
Gamma-GT	10	54,2	36,2	0,3	0,7	0
Bilirubin	16	0,8	0,39	75	25	0
CRP	17	6,0	8,7	70,6	29,4	0
HbA1c	23	6,1	0,65	52,2	47,8	0
TSH	23	1,5	0,8	95,7	0	4,3
Vitamin B12	23	379,1	141,6	91,3	0	8,7
Folsäure	23	9,0	4,3	91,3	8,7	0
Cholesterin	23	226,5	43,4	34,8	65,2	0
TG	23	136,0	88,0	73,9	26,1	0
HDL	22	63,5	16,9	41	59	0
LDL	23	130,5	37,7	78,3	21,7	0
Lp(a)	20	29,5	30,3	70	30	0
ApoAI	23	183,4	36,1	83	17	0
ApoB	23	112,3	29,5	87	13	0
ApoE	23	4,8	1,2	91,3	8,7	0
Homocystein	23	14,3	5,7	53	47	0

Tabelle 55: Überblick über die erhobenen Laborwert mit SD, MW in der Kontrollgruppe

Tabellenverzeichnis

1	Risikofaktoren für DAT	5
2	Risikofaktoren für VD	7
3	Unterformen des Pick-Komplexes	8
4	APOE4 und DAT, VD, FTD und DLB	12
5	Anamnese REDEPPS	19
6	Anamnese Demenz	20
7	internistische und neurologische Untersuchung	21
8	Übersicht über angewandte neuropsychologische Testverfahren	21
9	Übersicht über angewandte Kriterien	22
10	Zusammenfassung CERAD	23
11	Neuropathologische Validierung der Hachinski-, ADDTC- und NINDS-AIREN-Kriterien nach [103]	27
12	Übersicht über die laborchemische Diagnostik	31
13	Demographischer Überblick über Patienten und Kontrollen (m/w), Alter in Jahren zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Testung, Mittelwert (Standardabweichung SD)	33
14	Verteilung der Demenzformen nach Geschlecht	35
15	Daten zu Beginn der Demenzerkrankungen	36
16	durchschnittlicher Beginn der verschiedenen Demenzerkrankungen	38
17	Erste Symptome nach Demenzerkrankungen geordnet, Mehrfachnennung möglich	38
18	Verlauf der Demenzerkrankung, geordnet nach Demenzform, Mehrfachnennung möglich	39
19	Symptome, die im Verlauf der Demenzerkrankung aufgetreten sind, Angaben in Absolutzahlen	40
20	Übersicht über erhobene Risikofaktoren bei Patienten und Kontrollen	41
21	Testung relevanter Risikofaktoren für Demenzerkrankungen auf Signifikanz	42
22	Überblick über die Befunde der neurologischen und internistischen Untersuchungen, Angabe in Absolutzahlen	42
23	Befunde bei der internistischen Untersuchung, Patienten und Kontrollen	43
24	Ergebnisse des MMST bei Patienten und Kontrollen	43
25	Überblick über die CERAD-Ergebnisse bei den Patienten, n=33	46
26	CERAD-Ergebnisse im Kontrollkollektiv, n=8	47
27	GDS	47
28	Vergleich NINCDS-ADRDA und Hachinski mit tatsächlichen DAT-Fällen	49
29	Vergleich Kriterien zur VD mit tatsächlichen DAT-Fällen	49
30	Hachinski- und Rosen-Ischämie-Skalen	49
31	McKeith-Kriterien zur DLB, Vergleich mit tatsächlichen Zahlen	50
32	Überblick über erhobene Kriterien zu frontalen Demenzen	51
33	Eckdaten zu HAMD	51
34	Übersicht über Hoehn und Yahr Stadien	52
35	APOE-Genotyp bezüglich der verschiedenen Demenzarten	54
36	APOE-Allelfrequenzen der Patienten- und Kontrollgruppe	54
37	Tabelle zur Durchführung des Fisher-Tests zu den Ereignissen Demenz und APOE4	55
38	Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, DAT	55
39	Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, VD	55
40	Diabetiker und die Verteilung auf die Demenzformen	56
41	Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, DM2 und Demenz	57
42	Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, DM2 und DAT	57
43	Tabelle zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, DM2 und VD	57
44	APOE-4 Status und Diabetes mellitus Typ 2 der Patientengruppe	58
45	APOE-4 Status und Diabetes mellitus Typ 2 der Kontrollgruppe	58
46	APOE4 und Demenz in der Gruppe der Diabetiker	58
47	APOE4 und Demenz in der Gruppe der Nicht-Diabetiker	58
48	Vergleich der Allelfrequenzen des APOE-Genotyps, Kontrollen	60
49	Studienlage zu Demenz und Diabetes mellitus	66

50	Überblick über Befunde bei der Untersuchung des Hirnnervenstatus, Patienten und Kontrollen im Vergleich, Angabe in Absolutzahlen (%)	72
51	Überblick über die Befunde bei der Untersuchung der Motorik in der Patientengruppe	73
52	Überblick über Befund bei der Untersuchung des Reflexstatus der Patienten . . .	73
53	Überblick über Befunde bei der Untersuchung der Sensibilität	74
54	Überblick über die erhobenen Laborwerte mit SD, MW in der Patientengruppe .	74
55	Überblick über die erhobenen Laborwert mit SD, MW in der Kontrollgruppe . .	75

Abbildungsverzeichnis

1	Diabetes mellitus und seine Einflüsse auf Altern und Kognition, modifiziert nach [28]	15
2	Altersverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe bei Kontaktaufnahme	34
3	Verteilung der verschiedenen Demenzformen	35
4	Beginn der Demenzerkrankung	36
5	Alter bei Beginn der Demenzerkrankung, Darstellung nach den jeweiligen Demenzformen. Andere Demenzen: MSA, PD, OPCA.	37
6	Punkteverteilung bei Patienten und Kontrollen im MMST	44
7	Verteilung des Shulman-Score bei Patienten und Kontrollen	45
8	GDS bei Patienten	48
9	Hamilton Depression Scale	52
10	APOE-Genotyp-Verteilung im Patienten- und Kontrollkollektiv	53
11	Diabetes-mellitus-Typ-2-Status im Patienten- und Kontrollkollektiv	56

Literatur

- [1] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al, *Risk of dementia in Parkinson's disease: a community based, prospective study*, Neurology **56** (2001), 730–736.
- [2] Aisen PS, et al, *The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease*, Lancet Neurol **1** (2002), 279–284.
- [3] Akatsu H, Kamino K, Yamagata H, et al, *Increased incidence of dementia with Lewy bodies in patients carrying the E4-allele of apolipoprotein E*, Psychogeriatrics **4** (2004), 24–32.
- [4] Akomolafe A, Beiser A, et al, *Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer's Disease*, Arch Neurol **63** (2006), 1551–1555.
- [5] Alexander GE, Furey ML, Grady CL, et al, *Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implication for the cognitive reserve hypothesis*, Am J Psychiatry **154** (1997), 165–172.
- [6] Allen K, Frier B, Strachan WJ, et al, *The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations*, European Journal of Pharmacology **490** (2004), 169–175.
- [7] Almeida OP, Hulske GK, Lawrence D, et al, *Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies*, Addiction **97** (2002), 15–28.
- [8] Altman GD, *Practical Statistics for Medical Research*, 9. Auflage, Chapman and Hall/CRC, 1999.
- [9] Anwar N, Lovestone S, Cheetham ME, et al, *Apolipoprotein E- ϵ 4 allele and Alzheimer's disease*, Lancet **342** (1993), 1308–1309.
- [10] Araki Y, Nomura M, Tanaka H, et al, *MRI of the brain in diabetes mellitus*, Neuroradiology **36** (1994), 101–103.
- [11] Arpa A, del Ser T, et al, *Apolipoprotein E, Angiotensin Converting Enzyme and Alpha-I-Antichymotrypsin genotypes are not associated with post-stroke dementia*, J Neurol Sci **210** (2003), 77–82.
- [12] Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL et al, *Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease and decline in cognitive function*, Archiv Neurol **61** (2004), 661–666.
- [13] Asherov A, Veshchev J, et al, *APO E4 in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia*, Alzheimer Dis Assoc Disord **10** (1996), 189–191.
- [14] Atkinson RC, Shiffrin RM, et al, *The control of short term memory*, Scientific American **221** (1971), 82–90.
- [15] Bale RN, *Brain damage in diabetes mellitus*, Brit J Psychiatr **122** (1973), 337–341.
- [16] Bales KR, Verina T, Cummins DJ, et al, *Apolipoprotein E ist essential for amyloid deposition in the APPV717F transgenic mouse model of Alzheimer's disease*, PNAS USA **96** (1999), 15233–15238.
- [17] Bao F, Arai H, Matsushita S, et al, *Expression of apolipoprotein E in normal and diverse neurodegenerative disease in brain*, Neuroreport **7** (1996), 1733–1739.
- [18] Basun H, Corder EH, Guo Z, et al, *Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population sample aged 75 years or more*, Stroke **27** (1996), 1310–1315.
- [19] Baum L, Lam L, Kwok T, et al, *Apolipoprotein E e4 allele is associated with vascular dementia*, Dement and Geriatr Cogn Dis **22** (2006), 301–305.
- [20] Bellosta S, Nathan BP, Orth M et al, *Stable expression and secretion of apolipoproteins E3 and E4 in mouse neuroblastoma cells produces differential effects on neurite outgrowth*, J Biol Chem **270** (1995), 27063–27071.

- [21] Benjamin R, Leake A, McArthur F, et al, *Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease in an elderly Norwegian cohort*, Neurodegeneration **5** (1996), 43–47.
- [22] Bergem AL, Lannfelt L, et al, *Apolipoprotein E type $\epsilon 4$ allele, heritability and age at onset in twins with Alzheimer's disease and vascular dementia*, Clin Genet **52** (1997), 408–413.
- [23] Berger K, Schulte H, Stogbauer F, et al, *Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. Prospective Cardiovascular Muenster Study*, Stroke **29** (1998), 1562–1566.
- [24] Betard C, Robitaille Y, Gee M, et al, *Apo E allele frequencies in Alzheimer's disease, Lewy body dementia, Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and vascular dementia*, Neuroreport **5(15)** (1994), 1893–1896.
- [25] Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A, *Demenzen Grundlagen und Klinik*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2002.
- [26] Bickeböller H, Campion D, et al, *Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: genotype-specific risks by age and sex*, Am J Hum Genet **60(2)** (1997), 439–446.
- [27] Bickel, H, *Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland*, Das Gesundheitswesen **62** (2001), 211–218.
- [28] Biessels GJ, Staekenbeorg S, Brunner E., et al, *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review*, Lancet Neurology **5** (2006), 64–74.
- [29] Blacker D, Haines JL, Rodes L, et al, *ApoE4 and age of onset of Alzheimer's disease: the genetics NIMH initiative*, Neurology **48** (1997), 139–147.
- [30] Blennow K, de Leon M, Zetterberg H, *Alzheimer's disease*, Lancet **368** (2006), 387–403.
- [31] Bonarek M, Barberger Gateau P, Letenneur L, et al, *Relationship between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross sectional analysis from the PAQUID Study*, Neuroepidemiology **19** (2000), 141–148.
- [32] Borgaonkar DS, Schmidt LC, Martin SE, *Linkage of late-onset Alzheimer's disease with apolipoprotein E type 4 on chromosome 19*, Lancet **342** (1993), 695.
- [33] Borroni B, Grassi M, Costanzi C, et al, *APOE Genotype and Cholesterol Levels in Lewy Body dementia and Alzheimer's disease: Investigating Genotype-Phenotype Effect on Disease Risk*, Am J Geriatr Psychiatry **14(12)** (2006), 1022–1031.
- [34] Boschert U, Merlo-Oich E, Higgins G, et al, *Apolipoprotein E expression by neurons surviving excitotoxic stress*, Neurobiol Dis **6** (1999), 508–514.
- [35] Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al, *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes*, JAMA **274** (1995), 1049–1057.
- [36] Boyles JK, Pitas RE, Wilson E, et al, *Apolipoprotein E associates with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system*, J Clin Invest **76** (1985), 1501–1513.
- [37] Brayne C, Gill C, Huppert FA, et al, *Vascular risks and incident dementia: results from a cohort study of the very old*, Dement Geriatr Cogn Disord **9** (1998), 175–180.
- [38] Breteler MM, Bots ML, Ott A, Hofman A, *Risk factors for vascular disease and dementia*, Haemostasis **28** (1998), 167–173.
- [39] Brun et al, *Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia*, J Neurol Neurosurg Psychiatry **57** (1994), 416–418.
- [40] Buchholtz N, *Background and purpose of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease*, Neurology **49 S3** (1997), 1–10.

- [41] Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, et al, *Change in body mass index and risk of incident Alzheimer's disease*, Neurology **65** (2005), 892–897.
- [42] Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al, *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program*, Stroke **25** (1994), 951–957.
- [43] Callahan CM, Hall KS, Hui SL, et al, *Relationship of age, education and occupation with dementia among a community based sample of African Americans*, Arch Neurol **53** (1996), 134–140.
- [44] Chantal A, *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Eine Multi Center Studie*, Dissertation **1** (2002), 1–200.
- [45] Chapman J, Wang N, et al, *ACE, MTHFR, Factor-V-Leiden and APOE-polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia*, Stroke **29** (1998), 1401–1404.
- [46] Chiu HC, Victoroff JJ, Margolin D, et al, *Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's disease Diagnostic and Treatment centers*, Neurology **42** (1992), 473–480.
- [47] Christensen H, Batterham P et al, *The association of APOE-Genotype and cognitive decline in interaction with risk factors in a 65-69 year old community sample*, BMC Geriatrics **8** (2008), 14–24.
- [48] Chui HC, Mack W, Jackson E, et al, *Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. A multicenter study of comparability and interrater reliability.*, Arch Neurol **57** (2000), 191–196.
- [49] Clarke R, Daly L, Robinson K, et al, *Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease*, NEJM **324** (1991), 1149–1155.
- [50] Cleusa P Ferri, Prince M, Brayne C, et al, *Global prevalence of dementia: A Delphi Consensus Study*, Lancet **366** (2006), 2112–2117.
- [51] Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, et al, *Reduced hippocampal insulin degrading enzyme in late onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E epsilon 4 allele*, Am J Pathol **162** (2003), 313–319.
- [52] Corbo RM, Scacchi R, *APOE allele distribution in the world. Is APOE4 a Thrifty allele?*, Ann Hum Genet **63** (1999), 301–310.
- [53] Corder E, Saunders A, Strittmatter W, et al, *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*, Science **261**(5123) (1993), 921–923.
- [54] Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al, *Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease*, Nat Genet **7** (1994), 180–184.
- [55] Cox DJ, Gonder-Frederick L, *Major developments in behavioral diabetes research*, J Consult Clin Psychol **60** (1992), 628–638.
- [56] Craft S, Watson GS, *Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms*, Lancet Neurol **3** (2004), 169–178.
- [57] Croxson SCM, Jagger C, *Diabetes and cognitive impairment: a community based study of elderly subjects*, Age Ageing **24** (1995), 421–424.
- [58] Cujec B, Mainra R, Johnson DH, *Prevention of recurrent cerebral ischaemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischaemic attacks*, Can J Cardiol **15** (1999), 57–64.
- [59] Curb JD, Rodriguez BL et al, *Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance*, Neurology **52** (1999), 971–975.
- [60] Czech C, Förstl H et al, *Apolipoprotein E-4 gene dose in clinically diagnosed Alzheimer's disease: Prevalence, plasma cholesterol levels and cerebrovascular change*, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **243** (1994), 291–292.

- [61] Davidson Y, Gibbons L et al, *Apolipoprotein E e4 allele frequency in vascular dementia*, Dementia and Geriatric Cognitive Disorders **22** (2006), 15–19.
- [62] Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, et al, *Apolipoprotein E e4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease*, Dement Geriatr Cogn Dis **23** (2007), 60–66.
- [63] de la Torre JC, *Alzheimer's disease as a vascular disorder: nosological evidence*, Stroke **33** (2002), 1152–1162.
- [64] Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, et al, *Severe hypoglycaemia and intelligence in adult patients with insulin treated diabetes*, Diabetes **42** (1993), 341–344.
- [65] den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, et al, *Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI*, Diabetologia **46** (2003), 1604–1610.
- [66] Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F), klinisch diagnostische Leitlinien*, 5. Auflage, Verlag Hans Huber, 2005.
- [67] Dornan TL, Peck GM, Dow JDC, et al, *A community survey of diabetes in the elderly*, Diabetic Med **9** (1992), 860–865.
- [68] Drory VE, Birnbaum M, Korczyn AD et al, *Association of APOE epsilon 4 allele with survival in amyotrophic lateral sclerosis*, J Neurol Sci **190** (2001), 17–20.
- [69] Duggirala R, Blangero J, Almasy L, et al, *Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans*, Am J Hum Genet **64** (1999), 1127–1140.
- [70] ———, *A major locus for fasting insulin concentrations and insulin resistance on chromosome 6 q with strong pleiotropic effects on obesity related phenotypes in nondiabetic Mexican Americans*, Am J Hum Genet **68** (2001), 1149–1164.
- [71] Dupuy AM, Mas E, *The relationship between Apolipoprotein E4 and lipid metabolism is impaired in Alzheimer's disease*, Gerontology **47** (2000), 213–218.
- [72] Egensperger R, Bancher C, Kosel S, et al, *The apolipoprotein E epsilon 4 allele in Parkinson disease with Alzheimer lesions*, Biochem Biophys Res Commun **224(2)** (1996), 484–486.
- [73] Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, et al, *Obesity, diabetes and cognitive deficit. The Framingham Heart Study*, Neurobiol Aging **26 S1** (2005), 11–16.
- [74] Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB et al, *NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance: The Framingham Study*, Diabetes Care **20(9)** (1997), 1388–1395.
- [75] Elshourbagy NA, Liao WS, Mahley RW, et al, *Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets*, PNAS USA **82** (1985), 203–207.
- [76] Emre M, *Dementia associated with Parkinson disease*, Lancet Neurology **2** (2003), 229–237.
- [77] Engelborghs S, Dermaut B, Goeman J, et al, *A prospective Belgian study of neurodegenerative and vascular dementia: APOE genotype effects*, J Neurol Neurosurg Psychiatr **74** (2003), 1148–1151.
- [78] Erkinjuntti T, *Vascular dementia: an overview*, in: Dementia (Burns A O'Brien J, Ames D, ed.), Oxford University Press, 2000.
- [79] Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al, *Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer's disease in a defined population of older persons*, Arch Neurol **54** (1997), 1399–1405.
- [80] Evers S, Koch HG, Grotemeyer KH, et al, *Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia*, Arch Neurol **54** (1997), 1276–1282.

- [81] Farrer LA, *Genetics and the dementia patient*, Neurologist **3** (1997), 13–30.
- [82] Farrer LA, Abraham CR, Volicer L et al, *Allele epsilon 4 of apolipoprotein E shows a dose effect on age at onset of Pick disease*, Exp Neurol **136** (1995), 162–170.
- [83] Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al, *Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis*, J Am Med Ass **278** (1997), 1349–1357.
- [84] Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al, *Insulin-degrading-enzyme regulates the levels of insulin, amyloid-beta-protein and the beta-amyloid-precursor proteine intracellular domaine in vivo*, PNAS **100** (2003), 4162–4167.
- [85] Ferri CP, Prince M, Brayne C et al, *Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study*, Lancet **366** (2005), 2112–2117.
- [86] Feskens EJM, Havekes LM, Kalmijn S, et al, *Apolipoprotein E4 allele and cognitive decline in elderly men*, Brit Med J **309** (1994), 1202–1206.
- [87] Folin M, Baiguera S, et al, *Apolipoprotein E as a vascular risk factor in neurodegenerative dementia*, Int J Mol Med **14** (2004), 609–613.
- [88] Folstein MF, Folstein SE, McHoug PR, *Mini Mental State. A practical methode for grading the cognitive state of patients for the clinician*, J Psychiatr Res **12** (1975), 189–198.
- [89] ———, *Mini Mental Status Test (MMST). Deutsche Fassung von J. Kessler, H.-J. Markowitsch & P.E. Denzler*, 1. Auflage, Beltz, 1990.
- [90] Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, et al, *Changes in cognitive abilities over a 4 year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: Results of the Epidemiology of Vascular Aging Study*, Diabetes Care **24** (2001), 366–370.
- [91] Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al, *The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe Sys-Eur Study*, Arch Intern Med **162** (2002), 2046–2052.
- [92] Frank A, Diez-Tejedor E, Bullido MJ, et al, *APOE genotype in cerebrovascular disease and vascular dementia*, J Neurol Sci **203-204** (2002), 173–176.
- [93] Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C, et al, *Apolipoprotein E epsilon 4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia*, Dementia **5** (1994), 240–242.
- [94] Frisoni GB, Manfredi M, et al, *The prevalence of apoE-e4 in Alzheimers disease is age dependent*, J Neurol Neurosurg Psychiatry **65** (1998), 103–106.
- [95] Frolich, L, Blum-Degen D, Bernstein HG, et al, *Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease*, J Neural Transm **105** (1998), 423–438.
- [96] Galasko D, Saitoh T, Xia Y, et al, *The apolipoprotein E allele epsilon 4 is overrepresented in patients with the Lewy-Body variant of Alzheimer's disease*, Neurology **44** (1994), 1950–1951.
- [97] Gao S, Hendrie HC, Hall KS, et al, *The relationship between age, sex and the incidence of dementia and Alzheimer's disease: a metaanalysis*, Arch Gen Psychiatry **55** (1998), 809–815.
- [98] Garlepp MJ, Tabarias H, van Bockxmeer FM, et al, *Apolipoprotein E epsilon 4 in inclusion body myositis*, Ann Neurol **38** (1995), 957–959.
- [99] Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al, *Role of genes and environments for explaining Alzheimer's disesae*, Arch Gen Psychiatry **63** (2006), 168–174.
- [100] Geschwind D, Klarrim J, Nelson SF, et al, *The apolipoprotein ϵ 4 allele is not a significant risk factor for frontotemporal dementia*, Ann Neurol **44** (1998), 134–138.
- [101] Gibson GE, Huang HM, et al, *Oxidative stress in Alzheimer's disease*, Neurobiology of Aging **26** (2005), 575–578.

- [102] Gillman MW, Cupples CA, Gagnon D, et al, *Protective effects of fruits and vegetables on development of stroke in men*, JAMA **273** (1995), 1113–1117.
- [103] Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao jr. C, et al, *Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia*, Neurology **49** (1997), 690–694.
- [104] Goldberg RJ, Buchfiel CM, Benfante R, et al, *Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle aged men. 20-year findings from the Honolulu Heart Programme*, Arch Intern Med **155** (1995), 686–695.
- [105] Gossrau G, Gestrich B, Koch R, et al, *Apolipoprotein E and alpha-1-antichymotrypsin polymorphisms in sporadic inclusion body myositis*, Eur Neurol **51** (2004), 215–220.
- [106] Gregg E, Yaffe K, Cauley, J, *Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older woman?*, Arch Intern Med **160** (2000), 174–180.
- [107] Grodstein F, Chen J, Wilson RS, et al, *Type 2 diabetes and cognitive function in community dwelling elderly women*, Diabetes Care **24** (2001), 1060–1065.
- [108] Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, et al, *An 18-year follow up of overweight and Alzheimer's disease*, Arch Intern Med **163** (2003), 1524–1528.
- [109] Haan MN, Mungas DM, Gonzalez HM, et al, *Prevalence of dementia in older Latinos: The influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors*, J Am Geriatr Soc **51** (2003), 169–177.
- [110] Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, et al, *The role of APOE epsilon 4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons*, J Am Med Assoc **282** (1999), 40–46.
- [111] Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY et al, *Amyloid beta peptide is produced by cultured cells during normal metabolism*, Nature **359** (1992), 322–325.
- [112] Hachinski et al, *Cerebral blood flow in dementia*, Archives of Neurology **32** (1975), 632–637.
- [113] Hamilton M, *Hamilton Depression Scale. A rating scale for depression*, Journal Neurol Neurosurg Psychiat **23** (1960), 56–62.
- [114] Han SH, Einstein G, Weisgraber KH, et al, *Apolipoprotein E is localized to the cytoplasm of human cortical neurons: A light and electron microscopic study*, J Neuropathol Exp Neurol **53** (1994), 535–544.
- [115] Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, et al, *Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention*, Stroke **25** (1994), 782–786.
- [116] Hansson, L, *The Hypertension Optimal Treatment Study and the importance of lowering blood pressure*, J Hypertens Suppl **17** (1999), S9–13.
- [117] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, *Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment HOT randomised trial. HOT Study Group*, Lancet **351** (1998), 1755–1762.
- [118] Hardy J, Crook R, Pihar G, et al, *Senile dementia of the Lewy body type has an apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency intermediate between controls and Alzheimer's disease*, Neurosci Lett **182(1)** (1994), 1–2.
- [119] Hardy J, Selkoe DJ, *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics*, Science **297** (2002), 353–356.
- [120] Hardy JA, Higgins GA, *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*, Science **256** (1992), 184–185.
- [121] Harhangi BS, de Rijk MC, van Duijn CM, et al, *APOE and the risk of PD with or without dementia in a population based study*, Neurology **54** (2000), 1272–1276.

- [122] Harrington CR, Louwagie J, Rossau R, et al, *Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. Significance for etiological theories of Alzheimer's disease*, Am J Pathol **145** (1994), 1472–1484.
- [123] Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al, *Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation*, Neurology **51** (1998), 674–681.
- [124] Harvey RJ, Skelton Robinson M, Rossor MN, *The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years*, J Neurol Neurosurg Psychiatry **74** (2003), 1206–1209.
- [125] Hassing LB, Johansson B, Nilson SE, et al, *Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population based study of the oldest old*, Int Psychogeriatr **14** (2002), 239–248.
- [126] Hauner H, *Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland*, Deutsche medizinische Wochenschrift **123** (1998), 777–782.
- [127] Helisalmi S, Linnaranta K et al, *Apolipoprotein E polymorphism in patients with different neurodegenerative disorders*, Neuroscience Letters **205** (1996), 61–64.
- [128] Henderson AS, Eastel S, Jorm AF, et al, *Apolipoprotein E ϵ 4, dementia, and cognitive decline in a population sample*, Lancet **346** (1995), 1387–1390.
- [129] Herz J, Beffert U, *Apolipoprotein E receptors: Linking brain development and Alzheimer's disease*, Nat Rev Neurosci **1** (2000), 51–58.
- [130] Hixon JE, *Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. Pathobiological determinants of atherosclerosis in Youth (PDAY) research group*, Arterioscler Thromb **11** (1991), 1237–1244.
- [131] Hoehn MM, Yahr MD, *Parkinsonism: onset, progression, and mortality*, Neurology **17** (1967), 427–442.
- [132] Hofman A, Ott A, Breteler MMB, et al, *Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study*, Lancet **349** (1997), 151–154.
- [133] Holmes C, Carins N, Lantos P, et al, *Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies*, Br J Psychiatry **174** (1999), 45–50.
- [134] Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, et al, *Apolipoprotein E isoform dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease*, PNAS USA **97** (2000), 2892–2897.
- [135] Holtzman DM, Fagan AM, Mackey B, et al, *Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaques formation in an Alzheimer's disease model*, Ann Neurol **47** (2000), 739–747.
- [136] Houlden H, Crook R, Hardy J, et al, *Confirmation that familial clustering and age of onset in late onset Alzheimer's disease are determined at the apolipoprotein E locus*, Neurosci Lett **174** (1994), 222–224.
- [137] Houlden H, Rizzu P, Stevens M, et al, *Apolipoprotein E genotype does not affect the age of onset of dementia in families with defined tau mutations*, Neurosci Lett **260** (1999), 193–195.
- [138] Hsiung GY, Sadovnik AD, Feldman H, *Apolipoprotein E epsilon 4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: Data from the Canadian Study of Health and Aging*, Can Med Assoc J **71** (2004), 863–867.
- [139] Huang Y, *Apolipoprotein E and Alzheimer's disease*, Neurology **66(2)** (2006), S79–S85.
- [140] Hutter M, Perez-Tur J, Hardy J, *Genetics of Alzheimer's disease*, Essays Biochem **33** (1998), 117–131.
- [141] Hyman BT, Gomez-Isla T, Briggs M, et al, *Apolipoprotein and cognitive change in an elderly population*, Ann Neurol **40** (1996), 55–66.

- [142] Iadecola C, *Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease*, Nat Rev Neurosci **5** (2004), 347–360.
- [143] Ihl, R, Frölich, L, *Die Reisberg-Skalen GDS BCRS FAST - Manual*, Weinheim **Beltz-Test** (1991), 10.
- [144] Inzelberg R, Chapman J, Treves TA, et al, *Apolipoprotein E4 in Parkinson's disease and dementia: new data and metaanalysis of published studies*, Alzheimer Dis Assoc Disord **12** (1998), 45–48.
- [145] Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S et al, *Tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies*, Biochem Biophys Acta **1739** (2005), 198–210.
- [146] Irie F, Fitzpatrick AL, et al, *Enhanced risk for Alzheimer's disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon e4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study*, Arch Neurol **65**(1) (2008), 89–93.
- [147] Irizarry MC, Heung BS, Rebeck GW, et al, *Apolipoprotein E affects the amount, form, and anatomical distribution of amyloid beta peptide deposition in homozygous APP V717F transgenic mice*, Acta Neuropathologica **100** (2000), 451–458.
- [148] Isaacs B, Kennie AT, *The Set test as an aid to the detection of dementia in old people*, Br J Psych **123** (575) (1973), 467–470.
- [149] Isoe K, Urakami K, Sato K, et al, *Apolipoprotein E in patients with dementia of the Alzheimer type and vascular dementia*, Acta Neurol Scand **93** (1996), 133–137.
- [150] Jaworska-Wilczynska M, Wilczynska GM, Engel WK, et al, *Three lipoprotein receptors and cholesterol in inclusion body myositis*, Neurology **58** (2002), 438–445.
- [151] Ji Y, Urakami K, Adachi Y, et al, *Apolipoprotein E polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and ischaemic vascular disease*, Dementia Geriatr Cogn Dis **9** (1998), 243–245.
- [152] Jick H, Zornberger GL, Jick SS, et al, *Statins and the risk of dementia*, Lancet **356** (2000), 1627–1631.
- [153] Jorm AF, Jolley D, *The incidence of dementia: A meta analysis*, Neurology **51** (1998), 728–733.
- [154] Josephs KA, Tsuboi Y, Cookson N, et al, *Apolipoprotein E e4 is a determinant for Alzheimer Type pathologic features in Tauopathies, Synucleinopathies and frontotemporal degeneration*, Arch Neurol **61** (2004), 1579–1584.
- [155] Junker R, Koch HG, Auberger K, et al, *Prothrombin G20120A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia*, Arterioscler Thromb Vasc Biol **19** (1999), 2568–2572.
- [156] Kalaria RN, Ballard C, et al, *Overlap between pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia*, Alzheimer Dis Ass Dis **13** (1999), S115–113.
- [157] Kalmijn S, Feskens E, Launer L et al, *Glucose intolerance, hyperinsulinemia and cognitive function in a general population of elderly men*, Diabetologia **38** (1995), 1096–1102.
- [158] Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al, *Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study*, Ann Neurol **42** (1997), 776–782.
- [159] Kamayama M, Fushimi H, Uda F, *Diabetes mellitus and cerebral vascular disease*, Diabet Res Clin Pract **24** (1994), S205–208.
- [160] Kantarci OH, Hebrink DD, Achenbach SJ, et al, *Association of APOE polymorphisms with disease severity in MS is limited to women*, Neurology **62** (2004), 811–814.
- [161] Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S, et al, *The Boston Naming Test*, 1. Auflage, Veteran Administration Medical Center, 1978.

- [162] Kaprio J, Toumilehto J, Koskenvuo M et al, *Concordance for type 1 and type 2 diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland*, Diabetologia **35** (1992), 1060–1067.
- [163] Katzman R, *Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease*, Neurology **43** (1993), 13–20.
- [164] Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al, *Smoking cessation in relation to total mortality rates among woman. A prospective cohort study*, Ann Intern Med **119** (1993), 992–1000.
- [165] Kawamata J, Tanaka S, Shimomama S, et al, *Apolipoprotein E polymorphism in Japanese patients with Alzheimer's disease or vascular dementia*, J Neurol Neurosurg Psychiatry **57** (1994), 1414–1416.
- [166] Kertesz A, Davidson W, Fox H, et al, *Frontal behaviour inventory: Diagnostic criteria for frontal lobe dementia.*, The Canadian Journal of Neurological Sciences **24** (1997), 29–36.
- [167] Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al, *Cognitive function, vascular risk factors and education. A cross-sectional study based on a cohort of 70-year-old-men*, J Intern Med **8** (1997), 313–321.
- [168] Kim JS, Han SR, Chung SW, et al, *The apolipoprotein E epsilon 4 haplotype is an important predictor for recurrence in ischemic cerebrovascular disease*, J Neurol Sci **206** (2003), 31–37.
- [169] Kim KW, Youn JC et al, *Lack of association between apolipoprotein E polymorphism and vascular dementia in Koreans*, J of Geriatric Psychiatry and Neurology **21(1)** (2008), 12–17.
- [170] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al, *Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study*, BMJ **322** (2001), 1447–1451.
- [171] ———, *Apolipoprotein E epsilon 4 Allel, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late life Alzheimer's disease*, Arch Intern Med **137** (2002), 149–155.
- [172] Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al, *Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease*, Arch Neurol **62** (2005), 1556–160.
- [173] Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al, *Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle aged adults*, Neurology **56** (2001), 42–48.
- [174] Knopman DS, Rubens AB, Selnes OA, et al, *Mechanisms of recovery from amnesia: evidence from serial xenon 133 cerebral blood flow studies*, Ann Neurol **15** (1984), 530–535.
- [175] Knott VJ, Harr A, Mahoney C, *Smoking history and ageing-associated cognitive decline: An event related brain potential study*, Neuropsychobiology **40** (1999), 95–106.
- [176] Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al, *Diffuse type of Lewy body disease: Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree - a new disease?*, Clin Neuropathol **3 (5)** (1984), 185–192.
- [177] Koskenvuo M, Kaprio J, Heikkila K, et al, *Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men*, Br Med J (Clin Res Ed) **294** (1987), 643.
- [178] Kosunen O, Soininen H et al, *Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: A neuropathological study*, Acta Neuropathol **91** (1996), 185–193.
- [179] Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, et al, *The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease*, Neurology **40** (1990), 1364–1369.
- [180] Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al, *Body mass index and the risk of stroke in men*, Arch Intern Med **162** (2002), 2557–2562.
- [181] Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, et al, *Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of the apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study*, BMJ **315** (1997), 1045–1049.

- [182] LaDu MJ, Falduto MT, Manelli AM, et al, *Isoform specific binding of apolipoprotein E to β -amyloid*, J Biol Chem **269** (1994), 23403–23406.
- [183] Laitinen MH, Ngandu T, Helkala EL, et al, *Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease*, Dement Geriatr Cogn Disorders **22** (2006), 99–107.
- [184] Lancet, *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Study (4S)*, Lancet **344** (1994), 1383–1389.
- [185] Lauderback CM, Kanski J, Hackett JM, et al, *Apolipoprotein E modulates Alzheimer's A beta 1-42 induced oxidative damage to synaptosomes in an allele specific manner*, Brain Res **924** (2002), 90–97.
- [186] Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al, *Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses*, Neurology **52** (1999), 78–84.
- [187] Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al, *The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia-Aging-Study*, J Am Med Ass **274** (1995), 1846–1851.
- [188] Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al, *Midlife blood pressure and dementia: The Honolulu Asia Aging Study*, Neurobiology of Aging **21** (2000), 49–55.
- [189] Leibson C, Rocca W, Hanson V, et al, *The risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study*, Ann N Y Acad Sci U S A **826** (1997), 422–427.
- [190] Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al, *Atrial fibrillation: Current knowledge and recommendations for managment. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology*, Eur Heart J **19** (1998), 1294–1320.
- [191] Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al, *Effect of Pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial*, Ann Intern Med **129** (1998), 681–689.
- [192] Li G, Silverman JM, et al, *Age at onset and familial risk in Alzheimer's disease*, Am J Psychiatry **152** (1995), 424.
- [193] Li YJ, Hauser MA, Scott WK, et al, *Apolipoprotein E controls the risk and age at onset of Parkinson disease*, Neurology **62** (2004), 2005–2009.
- [194] Lindsay J et al, *Canadian Study of Health and Aging: Risk factors for Alzheimer's disease in Canada*, Neurology **44** (1994), 2073–2080.
- [195] Ling Y, Morgan K, Kalsheker N, *Amyloid Precursor Protein and the biology of proteolytic processing: Relevance to Alzheimer's disease*, Int J Biochem Cell Biol **35** (2002), 1505–1535.
- [196] Lipid-Study-Group, *Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group*, NEJM **339** (1998), 1349–1357.
- [197] Liu HC, Lin KN, Teng EL, et al, *Prevalence and subtypes of dementia in Taiwan: a community survey of 5297 individuals*, J Am Geriatr Soc **43** (1995), 144–149.
- [198] Locke PA, Conneally RE, Tanzi JF, et al, *Apolipoprotein E4 allele and Alzheimer's disease: Examination of allelic association and effect on age of onset in both early- and late-onset cases*, Genet Epidemiol **12** (1995), 83–91.
- [199] Lodder J, Boiten J, *Incidence, natural history and risk factors in lacunar infarction*, Adv Neurol **62** (1993), 213–227.
- [200] Logroscino G, Kang JH, Grodstein F, *Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years*, BMJ **328** (2004), 548.
- [201] Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al, *Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction*, NEJM **336** (1997), 251–256.

- [202] Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al, *Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias*, *Neurology* **53** (1999), 1292–1299.
- [203] Luchsinger JA, Mayeux R, *Dietary factors and Alzheimer's disease*, *Lancet Neurology* **3** (2004), 579–587.
- [204] Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, et al, *Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer's disease*, *Neurology* **65** (2005), 545–551.
- [205] Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al, *Caloric intake and the risk of Alzheimer's disease*, *Arch Neurol* **59** (2002), 1258–1263.
- [206] Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al, *Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort*, *Am J Epidemiol* **154** (2001), 635–641.
- [207] Lucotte G, David F, Visvikis S, et al, *Apolipoprotein E- ϵ 4 allele and Alzheimer's disease*, *Lancet* **342** (1993), 1309.
- [208] Ma J, Yee A, Brewer Jr HB, et al, *Amyloid associated proteins alpha-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta protein into filaments*, *Nature* **372** (1994), 92–94.
- [209] MacKeith I, *Dementia with Lewy bodies*, *British Journal of Psychiatry* **180** (2002), 144–147.
- [210] MacKnight C, Rockwood K, et al, *Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging*, *Dement Geriatr Cogn Disord* **14** (2002), 77–82.
- [211] Maestre G, Ottmann R, Stern Y, et al, *Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: ethnic variation in genotypic risks*, *Ann Neurol* **37** (1995), 254–259.
- [212] Mahley R, *Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology*, *Science* **240** (1988), 622–630.
- [213] Mahley RW, Huang Y, *Apolipoprotein E: From Atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond*, *Curr Opin Lipidol* **10** (1999), 207–217.
- [214] Mangione CM, Seddon JM, Cook EF, et al, *Correlates of cognitive function scores in elderly outpatients*, *J Am Geriatr Soc* **41** (1993), 491–497.
- [215] Mann DMA, McDonagh AM, Pickering-Brown SM, et al, *Amyloid- β -deposition in patients with frontotemporal lobar degeneration: relationship to age and apolipoprotein E genotype*, *Neurosci Lett* **304** (2001), 161–164.
- [216] Marder K, Maestre G, Cote L, et al, *The apolipoprotein E epsilon 4 allele in Parkinson's disease with and without dementia*, *Neurology* **44** (1994), 1330–1331.
- [217] Marin DM, Breuer B et al, *The relationship between apolipoprotein E, dementia and vascular illness*, *Atherosclerosis* **140** (1998), 239–244.
- [218] Martel CL, Mackic JB, Matsubara E et al, *Isoform specific effects of apolipoprotein E2, E3, and E4 on cerebral capillary sequestration and blood brain barrier transport of circulation Alzheimer's amyloid beta*, *J Neurochem* **69** (1997), 1995–2004.
- [219] Martini A, Ravelli A, *The clinical significance of antiphospholipid antibodies*, *Ann Med* **29** (1997), 159–163.
- [220] Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al, *Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down Syndrome*, *PNAS USA* **82** (1985), 4245–4249.
- [221] Mayeux R, *Epidemiology of neurodegeneration*, *Annu Rev Neurosci* **26** (2003), 81–104.
- [222] Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al, *Utility of the Apolipoprotein E Genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease*, *NEJM* **338** (1998), 506–511.
- [223] Mayeux R, Stern J, Ottmann K, et al, *The apolipoprotein epsilon 4 allele in patients with Alzheimer's disease*, *Ann Neurol* **34** (1993), 752–754.

- [224] Mazur-Kolecka BB, Frackowiak J, Kowal D, et al, *Oxidative proteine damage in cells engaged in beta amyloidosis is related to apoE genotype*, Neuroreport **13** (2002), 465–468.
- [225] McCall AL, *The impact of diabetes on the CNS*, Diabetes **41** (1992), 557–570.
- [226] McCarron MO, DeLong D, Alberts MJ, *APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis*, Neurology **53** (1999), 1308–1311.
- [227] McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al, *Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies*, Neurology **54** (2000), 1050–1058.
- [228] McKeith, IG, Galasko D, Kosaka K, et al, *For the Consortium on Dementia with Lewy Bodies. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop*, Neurology **47** (1996), 1113–1124.
- [229] McKhann G, Drachman D, Folstein M, *Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s disease*, Neurology **34**(7) (1984), 939–944.
- [230] Menzel HJ, Kladetzky RG, Assman G, *Apolipoprotein E Polymorphism and Coronary Artery Disease*, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology **3** (1983), 310–315.
- [231] Messier C, *Diabetes, Alzheimer’s disease and apolipoprotein genotype*, Experimental Gerontology **38** (2003), 941–946.
- [232] Metz LM, Edworthy S, Mydlarski R, et al, *The frequency of phospholipid antibodies in an unselected stroke population*, Can J Neurol Sci **25** (1998), 64–69.
- [233] Metzger RE, LaDu MJ, Pan JB, et al, *Neurons of the human frontal cortex display apolipoprotein E immunoreactivity: Implications for Alzheimer’s disease*, J Neuropathol Exp Neurol **55** (1996), 372–380.
- [234] Meyer MR, Tschanz JT, Norton M, et al, *APOE genotype predicts when - not whether - one is predisposed to develop Alzheimer’s disease*, Nat Genet **19** (1998), 321–322.
- [235] Miller BC, Eckman EA, Sambamurti K, et al, *Amyloid-beta peptide levels in brain are correlated with insulin activity levels in vivo*, PNAS **100** (2003), 6221–6226.
- [236] Minthon L, Hesse C, Sjogren M et al, *The apolipoprotein epsilon 4 allele frequency is normal in frontotemporal dementia but correlates with age at onset of disease*, Neurosci Lett **226** (1997), 65–67.
- [237] Mirabella M, Alvarez RB, Bilak M, et al, *Difference in expression of phosphorylated tau epitopes between sporadic inclusion-body-myositis and hereditary inclusion-body-myopathies*, J Neuropathol Exp Neurol **55** (1996), 774–786.
- [238] Miyata M, Smith JD, *Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta amyloid peptides*, Nat Genet **14** (1996), 55–61.
- [239] Mohs RC, Kim Y, Johns CY, et al, *Assessing change in Alzheimer’s disease: memory and language tests*, in: Handbook for clinical memory assessment of older adults (LW Poon, et al, ed.).
- [240] Mohsenin V, *Sleep related breathing disorders and risk of stroke*, Stroke **32** (2001), 1271–1278.
- [241] Mooradian AD, Perryman K, Fitten J et al, *Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. Behavioral and electrophysiologic studies*, Arch Intern Med **148** (1988), 2369–2372.
- [242] Morris JC, Heyman A, Mohs RC et al, *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease*, Neurology **39** (1989), 1159–1165.
- [243] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al, *Consumption of fish and n-3 fatty acids and the risk of incident Alzheimer’s disease*, Arch Neurol **60** (2003), 940–946.

- [244] ———, *Dietary fat intakes and the risk of incident Alzheimer's disease*, Arch Neurol **60** (2003), 194–200.
- [245] Mortel KF, Meyer JS, Herold B, et al, *Education and occupation as risk factors for dementia disease*, Dementia **6** (1995), 55–62.
- [246] Mortimer JA, Snowden DA, Markersbery WR, et al, *Head circumference, education and risk of dementia. Findings from the nun study*, J Clin Exp Neuropsychol **25** (2003), 671–679.
- [247] Moulard B, Sefiani A, Laamri A, et al, *Apolipoprotein E genotyping in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Evidence for a major influence on the clinical presentation and prognosis*, J Neurol Sci **139** (1996), 34–37.
- [248] Munch G, Schinzel R, Loske C, et al, *Alzheimer disease synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation end products*, J Neural Transm **105** (1998), 439–461.
- [249] Myers AJ, et al, *The genetics of late onset Alzheimer's disease*, Curr Opin Neurol **14** (2001), 173–175.
- [250] Myers RH, Schaefer EJ, et al, *Apolipoprotein E e4 association with dementia in a population based study: The Framingham Study*, Neurology **46** (1996), 672–673.
- [251] Nabavi DG, Junker R, Wolff E, et al, *Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischemia: a case control study on 225 patients*, J Neurol **245** (1998), 653–658.
- [252] Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, et al, *Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and Kuru plaque amyloid in Creutzfeldt Jacobs Disease*, Brain Res **541** (1991), 163–166.
- [253] Nathan BP, Bellosta S, Mahley RW, et al, *Apolipoprotein E3 and E4 induced differences in neurite overgrowth are associated with differences in the subcellular localization of apolipoprotein E*, Society for Neuroscience **20** (1994), 1033.
- [254] Nathan BP, Chang KC, Bellosta S, et al, *Differential effects of apolipoprotein E3 and E4 on neuronal growth in vitro*, Science **264** (1994), 850–852.
- [255] ———, *The inhibitory effect of apolipoprotein E4 on neurite outgrowth is associated with microtubule depolymerization*, J Biol Chem **270** (1995), 19791–19799.
- [256] Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al, *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria*, Neurology **51** (1998), 1546–1554.
- [257] Neau JP, Meurice JP, Paquereau J, et al, *Habitual snoring as a risk factor for brain infarction*, Acta Neurol Scand **92** (1995), 63–68.
- [258] Nendaz MR, Sarasin FP, Junod AF, et al, *Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: antithrombotic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? A decision analytic perspective*, Am Heart J **135** (1998), 532–541.
- [259] Newman B, Selby JV, King MC, et al, *Concordance for type 2 diabetes mellitus in male twins*, Diabetologia **30** (1987), 763–768.
- [260] Nicoll JAR, Roberts GW, Graham DI, *Amyloid β -proteine, APOE-Genotype and head injury*, Ann NY Acad Sci **777** (1996), 271–275.
- [261] Nielson KA, Nolan JH, Berchthold NC, et al, *Apolipoprotein E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease?*, J Am Geriatr Soc **44** (1996), 897–904.
- [262] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B, *Plasma Homocystein, Cobalamin/Folate Status, and vascular disease in a large population of psychogeriatric patients*, Dement Geriatr Cogn Dis **22** (2006), 358–366.

- [263] Noguchi S, Murakami S, Yamada N, *Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease*, Lancet **342** (1993), 737.
- [264] Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al, *Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease*, Neuroepidemiology **17** (1998), 14–20.
- [265] O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al, *Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risk of cardiovascular disease and mortality in male physician*, Circulation **95** (1997), 1132–1137.
- [266] Olichney JM, Sabbagh MN, Hofstetter D, et al, *The impact of apolipoprotein E4 on cause of death in Alzheimer's disease*, Neurology **49** (1997), 76–81.
- [267] Oliveri RL, Nicoletti G, Cittadella R, et al, *Apolipoprotein E polymorphisms and Parkinson's disease*, Neurosci Lett **277** (1999), 83–86.
- [268] Ott A et al, *Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam Study*, British Medical Journal **310** (1995), 970–973.
- [269] Ott A, Slooter AJ, Hofman A, et al, *Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population based cohort study: the Rotterdam Study*, Lancet **351** (1998), 1840–1843.
- [270] Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al, *Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study*, Diabetologia **39** (1996), 1392–1397.
- [271] Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al, *Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study*, Neurology **53** (1999), 1937–1942.
- [272] Palomaki H, *Snoring and cerebral infarction*, Stroke **22** (1991), 10021–1025.
- [273] Palumbo B, Parnetti L et al, *Apolipoprotein E genotype in normal aging age associated memory impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia patients*, Neurosci Lett **231** (1997), 59–61.
- [274] Pankratz N, Byder L, Halter C, et al, *Presence of APOE4-Allel results in significantly earlier onset of Parkinsons disease and a higher risk of dementia*, Movement Disorders **21(1)** (2006), 45–49.
- [275] Panza F, Solfrizzi V, D'Introno A, et al, *Genetics of late onset Alzheimer's disease: vascular risk and beta-amyloid metabolism*, Recent Prog Med **93(9)** (2002), 489–497.
- [276] Parsian A, Racette B, Goldsmith LJ, et al, *Parkinson disease and Apolipoprotein E: possible association with dementia but not with age at onset*, Genomics **79** (2002), 458–461.
- [277] Partinen M, Palomaki H, *Snoring and cerebral infarction*, Lancet **2** (1985), 1325–1326.
- [278] Payami I, Montee KR, Kaye JA, et al, *Alzheimer's disease, apolipoprotein E4, and gender*, JAMA **271** (1994), 1316–1317.
- [279] Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, *Type 2 diabetes, APOE gene and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu Asia Aging Study*, Diabetes **51** (2002), 1256–1262.
- [280] Perez A, Morelli L, Cresto JC, et al, *Degradation of soluble amyloid beta peptides 1-40, 1-42 and the Dutch variant 1-40Q by insulin degrading enzyme from Alzheimer's disease and control brains*, Neurochem Res **25** (2000), 247–255.
- [281] Pericak-Vance, MA, Bebout JL, Gaskell PC, et al, *Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosom 19 linkage*, Am J Human Genet **48** (1991), 1034–1050.
- [282] Peterson JC, Spence JD, *Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia*, Lancet **351** (1998), 263.
- [283] Pickering Brown SM, Owen F, Snowden JS, et al, *Apolipoprotein E epsilon 4 allele has no effect on age at onset or duration of disease in cases of frontotemporal dementia with Pick oder microvacuolartype histology*, Exp Neurol **163** (2000), 452–456.
- [284] Pickering-Brown SM, Siddons M, Mann DMA, et al, *Apolipoprotein E allelic frequency in patients with lobar atrophy*, Neurosci Lett **188** (1995), 205–207.

- [285] Pierce M, Keen H, Bradley C, *Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes*, Diabetes Medicine **12** (1995), 6–13.
- [286] Pirttila T, Lehtimäki T, Rinne J, et al, *The frequency of apolipoprotein E epsilon 4 allele is not increased in patients with probable vascular dementia*, Acta Neurol Scand **93** (1996), 352–354.
- [287] Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, et al, *Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E containing lipoproteins*, Biochem Biophys Acta **917** (1987), 148–161.
- [288] Poewe W, *Konsensus Statement Parkinson Demenz*, P-Aktuell **1** (2005), 1–8.
- [289] Poirier J, D’Avignon J, Bomhillier D, et al, *Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer’s disease*, Lancet **342** (1993), 697–699.
- [290] Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, et al, *Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of β -amyloid protein*, NEJM **333** (1995), 1242–1247.
- [291] Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, et al, *Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study*, Neurology **59** (2002), 1375–1380.
- [292] Qiu WQ, Folstein MF, *Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid β peptide in Alzheimer’s disease: review and hypothesis*, Neurobiology of Aging **27** (2006), 190–198.
- [293] R Development Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2006, ISBN 3-900051-07-0.
- [294] Rall Jr SC, Weisgraber KH, Mahley RW, et al, *Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence*, J Biol Chem **257** (1982), 4171–4178.
- [295] Rasmusson DX, Brandt J, Steele C, et al, *Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer’s disease and clinical features of patients with non-Alzheimer’s disease neuropathology*, Alz Diss Ass Dis **10** (1996), 180–188.
- [296] Rayn CM, Williams TM, Finegold DM, et al, *Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycemia and other chronic complications*, Diabetologia **36** (1993), 329–334.
- [297] Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G, et al, *Obesity, abdominal obesity and Alzheimer’s disease*, Dement Geriatr Cogn Dis **22** (2006), 173–176.
- [298] Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT, *Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer’s disease: allelic variation and receptor interactions*, Neuron **11** (1993), 575–580.
- [299] Reddy PH, Beal MF, et al, *Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer’s disease*, Brain Res Rev **49** (2005), 618–632.
- [300] Rees DC, Cox M, Clegg JB, et al, *Word distribution of Factor V Leiden*, Lancet **346** (1995), 1133–1134.
- [301] Reisberg B, Ferris SH, deLeon MJ, Crook T, *The global deterioration scale (GDS) for assessment of primary degenerative dementia*, American Journal of Psychiatry **139** (1982), 1136–1139.
- [302] Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al, *A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women*, JAMA **277** (1997), 1539–1545.
- [303] Richard F, Amouyel P, *Genetic susceptibility factors for Alzheimer’s disease*, Eur J Pharm **412** (2001), 1–12.
- [304] Richardson JT, *Cognitive function in diabetes mellitus*, Neurosci Biobehav Rev **14** (1990), 385–388.
- [305] Riemenschneider M, Diehl J, Müller U et al, *Apolipoprotein E polymorphism in German patients with frontotemporal degeneration*, J Neurol Neurosurg Psychiatry **72** (2002), 639–643.

- [306] Ritchie K, Dupuy AM, *The current status of Apo E4 as a risk factor for Alzheimer's disease: an epidemiological perspective*, Int J Geriatr Psychiatry **14** (1999), 695–700.
- [307] Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al, *Use of lipid lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in a community-dwelling elderly people*, Arch Neurol **59** (2002), 223–227.
- [308] Rockwood K, Macknight C, Wentzel C, et al, *The diagnosis of mixed dementia in the Consortium of the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC)*, Ann NY Acad Sci **903** (2000), 522–528.
- [309] Rodriguez G, Vitali P, Calvini P, et al, *Hippocampal perfusion in mild Alzheimer's disease*, Psychiatry Res **100**(2) (2000), 65–74.
- [310] Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntii T, et al, *Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop*, Neurology **43** (1993), 250–268.
- [311] Rosen, WG et al, *Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias*, Annals of Neurology **7** (1980), 486–488.
- [312] Rosen WG, Mohs RC, Davis KL, *A new rating scale for Alzheimer's disease*, Am J Psychiatry **141** (1984), 1356–1364.
- [313] Roses AD, *Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the tip of the susceptibility iceberg*, Ann NY Acad Sci **855** (1998), 738–743.
- [314] Roses AD, Strittmatter WJ, Pericak-Vance MA, et al, *Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease*, Lancet **343** (1994), 1564–1565.
- [315] Roses AK, *Apolipoprotein E alleles as a risk factor in Alzheimer's disease*, Annu Rev Med **47** (1996), 387–400.
- [316] Rosso SM, Roks G, Cruts M, et al, *Apolipoprotein E in the temporal variant of frontotemporal dementia*, J Neurol Neurosurg Psychiatr **72** (2002), 820.
- [317] Rubinsztein DC, Easton DF, *Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. A meta-analysis*, Dement Geriatr Cogn Disord **10** (1999), 199–209.
- [318] Ryan CM, Williams TM, Orchard TJ, et al, *Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus*, Diabetes **41** (1992), 107–113.
- [319] Sanan DA, Weisgraber KH, Russel SL et al, *Apolipoprotein E associates with beta amyloid peptide with Alzheimer's disease to form novel monofibrils. Isoform apoE4 associates more efficiently than apoE3*, J Clin Invest **94** (1994), 860–869.
- [320] Sandbrink R, Hartmann T, Masters CL, *Genes contributing to Alzheimer's disease*, Mol Psychiat **1** (1996), 27–40.
- [321] Sando SB, Melquist S et al, *APOE epsilon 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway*, BMC Neurology **8** (2008), 9.
- [322] Satzger W, Hampel H, Padger F, et al, *Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening*, Nervenarzt **72** (2001), 196–203.
- [323] Saunders AM, Schmechel K, Breitner JCS, et al, *Apolipoprotein E ϵ 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid forming diseases*, Lancet **342** (1993), 710–711.
- [324] Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al, *Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease*, Neurology **43** (1993), 1467–1472.
- [325] Schaidt Beerli M, Goldbourt U, Silverman JM, et al, *Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later*, Neurology **63** (2004), 1902–1907.

- [326] Schmand B, Smit J, Lindeboom J et al, *Low education is a genuine risk factor for accelerated memory decline and dementia*, J Clin Epidemiol **50** (1997), 1025–1033.
- [327] Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al, *Increased amyloid- β -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer's disease*, Proc Natl Acad Sci **90** (1993), 9649–9653.
- [328] Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG et al, *Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: The Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study*, Diabetes **53** (2004), 687–692.
- [329] Schmidt S, Barvellos LF, De Sombre K, et al, *Association of the polymorphisms in the apolipoprotein E region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis*, Am J Hum Genet **70** (2002), 708–717.
- [330] Schneider JA, Gearing M, Robbins RS, et al, *Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders*, Ann Neurol **38** (1995), 131–135.
- [331] Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al, *Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs*, J Gen Intern Med **15** (2000), 56–67.
- [332] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al, *Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease*, NEJM **346** (2002), 476–483.
- [333] Seshadri S, Drachmann DA; Lippa CF, et al, *Apolipoprotein E epsilon 4 allele and the lifetime risk of developing Alzheimer's disease: what physicians know and what they should know*, Arch Neurol **52** (1995), 1074–1079.
- [334] Shibata M, Yamada S, Kumar SR, et al, *Clearance of Alzheimer's amyloid beta 1-40 peptide from brain by LDL receptor related protein 1 at the blood brain barrier*, J Clin Invest **106** (2000), 1489–1499.
- [335] Shinton R, Sagar G, Breevers G, et al, *Body fat and stroke: unmasking the hazards of overweight and obesity*, J Epidemiol Community Health **49** (1995), 258–264.
- [336] Shulman K et al, *Clock drawing and dementia in the community: a longitudinal study*, International Journal of Geriatric Psychiatry **8** (1993), 487–496.
- [337] Shulman K, Shedletsky R, Silver I, et al, *The challenge of time. Clock drawing and cognitive functioning in the elderly*, International Journal of Geriatric Psychiatry **1** (1986), 135–140.
- [338] Shulman KI, *Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?*, International Journal of Geriatric Psychiatry **15(6)** (2000), 548–561.
- [339] Sinclair AJ, Allard I, Bayer A, et al, *Observations of diabetes care in long term institutional settings with measures of cognitive function and dependency*, Diabetes Care **20** (1997), 778–784.
- [340] Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ, et al, *Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self management and use of care services All Wales Research into Elderly AWARE study*, Diabetes Res Clin Pract **50** (2000), 203–212.
- [341] Singleton AB, Wharton A, O'Brien KK, et al, *Clinical and neuropathological correlates of apolipoprotein E genotype in dementia with Lewy Bodies*, Dement Geriatr Cogn Dis **14** (2002), 167–175.
- [342] Sjögren M, Minthon L, Davidsson P, et al, *CSF levels of tau, beta amyloid 1-42 and GAP 43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging*, J Neurol Transm **107** (2000), 563–579.
- [343] Skoog I, Hesse C, Aevansson O, et al, *A population study of apo E genotype at the age of 85: relation to dementia, cerebrovascular disease, and mortality*, J Neurol Neurosurg Psychiatr **64** (1998), 37–43.

- [344] Skoog I, Lernfeldt B, Landahl S, et al, *15-year longitudinal study of blood pressure and dementia*, Lancet **347** (1996), 1141–1145.
- [345] Slooter A, Tang M, Van Duijn C, et al, *Apolipoprotein E ϵ 4 and the risk of dementia with stroke*, JAMA **277** (1997), 818–821.
- [346] Slooter AJC, Cruts M et al, *The impact of APOE on myocardial infarction, stroke and dementia*, Neurology **62** (2004), 1196–1198.
- [347] Spriggs DA, French JM, Murdy JM, et al, *Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis*, Q J Med **83** (1992), 555–562.
- [348] Srinivasan R, Davidson Y, Gibbons L, et al, *The apolipoprotein E ϵ 4 allele selectively increases the risk of frontotemporal lobar degeneration in males*, J Neurol Neurosurg Psychiatry **77** (2006), 154–158.
- [349] St Clair D, *Apolipoprotein E gene in Parkinson's disease, Lewy body dementia and in Alzheimer's disease*, J Neurol Transm Suppl **61** (1997), 151–155.
- [350] St Clair D, Norman J, Perry R, et al, *Apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in patients with Lewy body dementia, Alzheimer's disease and age matched controls*, Neurosci Lett **176** (1994), 45–46.
- [351] St George-Hyslop P, McLachlan DC, Tsudan T, et al, *Alzheimer's disease and possible gene interaction*, Erratum, Science **263** (1994), 994.
- [352] Statistisches Bundesamt, *Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis zum Jahr 2050. Ergebnisse der 10. Koordinierten Bevölkerungsberechnung*, Bericht, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2003.
- [353] Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al, *Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signalling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes?*, J Alzheimers Dis **7** (2005), 63–80.
- [354] Stegmayr B, Asplund K, *Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective*, Diabetologia **38** (1995), 1061–1068.
- [355] Steiner H, Haas C, et al, *Intramembrane proteolysis by presenilins*, Nat Rev Mol Cell Biol **1** (2000), 217–224.
- [356] Stern Y, Tang MX, Denaro J, et al, *Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment*, Ann Neurol **37** (1995), 590–595.
- [357] Stevens M, van Duijn CM, de Knijff P, et al, *Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia*, Neurology **48** (1997), 1256–1259.
- [358] Stewart R, Lolitsa D, et al, *Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia*, Diabetic Medicine **16** (1999), 93–112.
- [359] Strachan M, Deary I, Ewing F, et al, *Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies*, Diabetes Care **20**(3) (1997), 438–445.
- [360] Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M, et al, *Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule associated protein tau: Implications for Alzheimer's disease*, PNAS USA **91** (1994), 11183–11186.
- [361] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al, *Apolipoprotein E: high avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late onset familial Alzheimer's disease*, Proc Natl Acad Sci **90** (1993), 1977–1981.
- [362] Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, et al, *Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer's disease*, Proc Natl Acad Sci **90** (1993), 8098–8102.

- [363] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften T, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*, Lancet **365** (2005), 1333–1346.
- [364] Swan GE, deCarli C, Miller BL, et al, *Association of midlife blood pressure to late life cognitive decline and brain morphology*, Neurology **51** (1998), 986–993.
- [365] Talbot C, Lendon C, Craddock N, et al, *Protection against Alzheimer's disease with apoE ϵ 2*, Lancet **343** (1994), 1432–1433.
- [366] Tanzi RE, Bertram L, *New frontiers in Alzheimer's disease genetics*, Neuron **Oct 25; 32(2)** (2001), 181–184.
- [367] Thalman B, Monsch AU, Bernasconi F, Berres M, et al, *Die CERAD-Neuropsychologische Testbatterie – ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung*, 1998, Novartis foundation of gerontology, <http://tods.healthandage.com/cerad/>.
- [368] The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS), *Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death*, Neurology **48** (1997), 91–94.
- [369] Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, et al, *Lifetime health and economic consequences of obesity*, Arch Intern Med **159** (1999), 2177–2183.
- [370] Traykov L, Rigaud AS, Baudie S, et al, *Apolipoprotein E ϵ 4 allele frequency in demented and cognitively impaired patients with and without cerebrovascular disease*, J Neurol Sci **203-204** (2002), 177–181.
- [371] Treves TA, Bornstein NM, Chapman J, et al, *APOE ϵ 4 patients with Alzheimer's disease and vascular dementia*, Alz Dis Assoc Disorders **10** (1996), 189–191.
- [372] Tsai MS, Tangalos E, et al, *Apolipoprotein E: risk factor for Alzheimer's disease*, Am J Hum Genet **54** (1994), 643–649.
- [373] Tsuang DW, Wilson RK, Lopez OL, et al, *Genetic association between APOE4 allele and Lewy bodies in Alzheimer disease*, Neurology **64** (2005), 509–513.
- [374] Tuhim S, Rand JH, Wu X, et al, *Antiphosphatidyl serine antibodies are independently associated with ischemic stroke*, Neurology **53** (1999), 1523–1527.
- [375] Tun PA, Nathan DM, Perlmuter LC, et al, *Cognitive and affective disorders in elderly diabetics*, Clin Geriatr Med **6** (1990), 731–746.
- [376] Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A, *Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging*, Neurology **53** (1999), 1948–1952.
- [377] Ukkola O, Kervinen K, Salmela P, et al, *Apolipoprotein E phenotype is related to macro- and microangiopathy in patients with NIDDM*, Atherosclerosis **101** (1993), 9–15.
- [378] Utermann G, *Apolipoprotein E polymorphism in health and disease*, Am Heart J **113** (1987), 433–440.
- [379] Utermann G, Kindermann I et al, *Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia*, Hum Genet **65** (1984), 232–236.
- [380] Uusitupa M, Karhunen L, Rissanen A et al, *Apolipoprotein E phenotype modifies metabolic and hemodynamic abnormalities related to central obesity in women*, Am J Clin Nutr **64** (1996), 131–136.
- [381] Van Duijn C, Clayton D, Chanrda V, et al, *Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: A collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM risk factors research group*, Int J Epidemiol **20 Suppl 2** (1991), S13–20.
- [382] Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al, *Association of metabolic syndrome with Alzheimer's disease*, Neurology **67** (2006), 843–847.

- [383] Verhey FRJ, Lodder J, Rozendaal N, et al, *Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia*, Neuroepidemiology **15** (1996), 166–172.
- [384] Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, et al, *Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men*, Am J Epidemiol **144** (1996), 1143–1150.
- [385] Webber KM, Raina AK, Marlatt WM, et al, *The cell cycle in Alzheimer’s disease: a unique target for neuropharmacology*, Mech Ageing Dev **126** (2005), 1019–1025.
- [386] Wehr H, Parnowsky T et al, *Apolipoprotein E Genotype and Lipid and Lipoprotein Levels in Dementia*, Dementia and Geriatric Cognitive Disorders **11** (2000), 70–73.
- [387] Weisgraber KH, Rall Jr SC, Mahley RW, *Human E apoprotein heterogeneity. Cystein-arginine interchanges in the amino-acid sequence of the apo-E-isoforms*, J Biol Chem **256** (1981), 9077–9083.
- [388] Welsh KA, Butters N, Mohs RC, et al, *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s disease (CERAD), Part IV. A normative study of the neuropsychological battery*, Neurology **44** (1994), 609–614.
- [389] Whitehead AS, Bertrandy S, Finnan F, et al, *Frequency of the apolipoprotein E epsilon 4 allele in a case control study of early onset Parkinson’s disease*, J Neurol Neurosurg Psychiatr **61** (1996), 347–351.
- [390] Whitmer RA, Sidney S, Selby J et al, *Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life*, Neurology **64** (2005), 277–281.
- [391] Wieringa GE, Burlinson S, et al, *Apolipoprotein E genotypes and serum lipid levels in Alzheimers disease and multi-infarct dementia*, Int J Ger Psych **12** (1997), 359–362.
- [392] Wilson PW, Myers RH, Larson MG, et al, *Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: a meta analysis*, Arterioscler Thromb Vasc Biol **16** (1996), 1250–1255.
- [393] Wisniewski T, Castano EM, Golabek A et al, *Acceleration of Alzheimer’s fibril formation by apolipoprotein E in vitro*, Am J Pathol **145** (1994), 1030–1035.
- [394] Wisniewski T, Frangione B, *Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid*, Neurosci Lett **135** (1992), 235–238.
- [395] Wisniewski T, Golabek A, Matsubara E, et al, *Apolipoprotein E: binding to soluble Alzheimer’s beta amyloid*, Biochem Biophys Res Commun **192** (1993), 359–365.
- [396] Wolf PA, Abbott RD, Kannell WB, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*, Stroke **22** (1991), 983–988.
- [397] Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, et al, *Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study*, Am Heart J **131** (1996), 790–795.
- [398] Wolf PA, D’Agostino RB, Kannell WB, et al, *Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study*, JAMA **259** (1988), 1025–1029.
- [399] Woodruff BK, Graff-Radford NR, Ferman TJ, et al, *Family history of dementia is a risk factor for Lewy body disease*, Neurology **66** (2006), 1949–1950.
- [400] Wyss-Coray T, *Inflammation in Alzheimer’s disease: driving force, bystander or beneficial response*, Nature **12(9)** (2006), 1005–1015.
- [401] Xu PT, Gilbert JR, Qiu HL, et al, *Specific regional transcription of apolipoprotein E in human brain neurons*, Am J Pathol **154** (1999), 601–611.
- [402] Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, et al, *Diabetes mellitus and the risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year-follow-up-study*, Neurology **63** (2004), 1181–1186.
- [403] Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al, *Diabetes, impaired fasting glucose and development of cognitive impairment of older women*, Neurology **63** (2004), 658–663.

- [404] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al, *Development and validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A preliminary report*, Journal of Psychiatric Research **17** (1983), 37–49.
- [405] Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al, *Incidence and risk factors for vascular dementia and Alzheimer’s disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study*, Neurology **45** (1995), 1161–1168.
- [406] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al, *Effects of angiotensin-converting-enzyme-inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*, NEJM **342** (2000), 145–153.
- [407] Zhang M, Katzman R, Salomon D, et al, *The prevalence of dementia and Alzheimer’s disease in Shanghai China: Impact of age, gender and education*, Ann Neurol **27** (1990), 428–437.

Lebenslauf

Name	Verena Kristina Tamme, geb. Schricker
Geburtstag	2. März 1982
Geburtsort	Regensburg
Familienstand	verheiratet, 1 Kind
Konfession	römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Lothar Schricker, geboren am 31. Januar 1942 Gudrun Schricker, geb. Pessert, geboren am 26. Februar 1944
Schulzeit	1988-1992 Besuch der St.Wolfgangs-Grundschule Regensburg 1992-1999 Besuch des Albrecht-Altdorfer-Gymnasiums Regensburg 1999-2001 Besuch des Albertus-Magnus-Gymnasiums Regensburg 2001 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
Studium	Wintersemester 2001/2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Regensburg
Ärztliche Vorprüfung	September 2003
2. Ärztliche Prüfung	Juni 2008
Approbation als Ärztin	Juni 2008

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die bei der Entstehung dieser Arbeit mitgeholfen haben:

Herrn PD Dr. Klünemann danke ich für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung während der Rekrutierung der Patienten, für die Unterweisung in der neurologischen Untersuchung und den unzählig vielen nützlichen Tips und Tricks, die ich bei ihm lernen durfte. Vielen herzlichen Dank für die geduldige Beantwortung all der Fragen und die Zeit, die Sie sich trotz engen Terminplans immer genommen haben! Vielen Dank auch dem Team der Gedächtnisambulanz und Michaela Nowicki!

Bei den Stationen 21 A und 20 A des Bezirksklinikums, stellvertretend seien Dr. Stöhr, Dr. Gürtler und Dr. Iesanu genannt, bedanke ich mich für die großartige Unterstützung, ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre, besonders für die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten und der Blutabnahme – dafür danke ich vor allem den Pflegeteams der beiden Stationen!

Ein großes Dankeschön richte ich an die Patienten und Angehörigen, die an der Studie teilgenommen haben.

Für die Bereitstellung der Akten aus dem Archiv möchte ich mich bei Herrn Kummer bedanken.

Herrn Prof. Dr. Schmitz danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens. Dem Institut für Klinische Chemie der Universität Regensburg unter Leitung von Prof. Dr. Schmitz gilt mein Dank für die laborchemischen Analysen.

Bei meinen Eltern, meinen Schwiegereltern und meiner ganzen Familie möchte ich mich bedanken, dass sie jederzeit ein offenes Ohr für mich hatten und haben und mich in jeder Hinsicht unterstützen!

Dir, liebe Clara, danke ich für Dein Lachen und die Kraft, die Du mir gegeben hast!

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Mann. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht in der vorliegenden Form entstanden. Lieber Georg, ich danke Dir für all den Rückhalt, die Aufmunterungen, die Spielstunden mit Clara, den mathematischen Beistand – und für all die Dinge, die ich hier nun nicht aufzähle! Vielen Dank!