

**Aus dem Lehrstuhl  
für Psychiatrie und Psychotherapie  
Prof. Dr. med. H. E. Klein  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg**

# **APOE IM ZUSAMMENHANG MIT DIABETES, FAMILIENANAMNESE DEMENZ UND FAMILIENANAMNESE DIABETES**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von  
Maria Zintl**

**2011**

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert  
1. Berichterstatter: PD Dr. Hans-H. Klünemann  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerd Schmitz  
Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2012

Meinen Eltern,  
die immer für mich da sind,  
gewidmet.

**INHALT**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>3</b>
2.1	Studiendesign	3
2.1.1	Patientenkollektiv	3
2.1.2	Kontrollkollektiv	3
2.2	Anamnese	4
2.3	Körperliche Untersuchung	5
2.4	Apparative Diagnostik	5
2.5	Laboruntersuchungen	5
2.6.	Neuropsychologische Tests und Beurteilungsskalen	6
2.6.1	Die CERAD-Testbatterie	6
2.6.2	Uhrentest	8
2.6.3	Global Deterioration Scale	8
2.6.4.	Hoehn-Yahr-Stadien	8
2.6.5	Hamilton Depression Scale (HAMD)	9
2.7.	Differenzierung der Demenzformen	9
2.7.1	Diagnostik und Klassifikation der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)	9
2.7.2	Diagnostik und Klassifikation der vaskulären Demenz	10
2.7.3	Differenzierung zwischen DAT und VD mittels Hachinski- und Rosen-Scores	10

## INHALTSVERZEICHNIS

---

2.7.4	Diagnostik und Klassifikation der Frontotemporalen Demenz (FTD)	11
2.7.5	Diagnostik und Klassifikation der Lewy-Body-Demenz (DLB)	11
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>12</b>
3.1	Erkrankungsbeginn	13
3.2	Alter bei Testung	14
3.2.1	Alter bei Testung im Patientenkollektiv	14
3.2.2	Alter bei Testung im Kontrollkollektiv	15
3.3	Aufschlüsselung des Studienkollektivs nach Geschlecht	16
3.4	Verteilung der Demenzformen im Patientenkollektiv	18
3.5	Verteilung der ApoE-Polymorphismen im Studienkollektiv	20
3.5.1	Aufschlüsselung der ApoE-Polymorphismen nach Patienten- und Kontrollkollektiv	20
3.5.2	Aufschlüsselung der ApoE-Polymorphismen im Patientenkollektiv nach Geschlecht	24
3.5.3	Aufschlüsselung der ApoE-Polymorphismen nach Demenzformen	28
3.6	Verteilung der Variablen Diabetes mellitus, positive Familienanamnese Demenz, positive Familienanamnese Diabetes mellitus und positive Familienanamnese Demenz und Diabetes mellitus bezüglich der ApoE-Genotypen	32
3.6.1	Statistische Auswertung der erhobenen Daten im Patientenkollektiv, unabhängig von der Demenzform	32
3.6.2	Statistische Auswertung der erhobenen Daten bei Patienten mit DAT	36
3.6.3	Statistische Auswertung der erhobenen Daten bei Patienten mit VD	40

## **INHALTSVERZEICHNIS**

---

3.6.4	Statistische Auswertung der erhobenen Daten bei Patienten mit FTD	44
3.6.5	Statistische Auswertung der erhobenen Daten bei Patienten mit anderen Demenzformen	48
3.6.6	Statistische Auswertung der erhobenen Daten im Kontrollkollektiv	52
3.7	Signifikanz der Variablen in Bezug auf ein erhöhtes Risiko an Demenz zu erkranken	56
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>57</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>Literatur</b>		
<b>Anhang</b>		
<b>Danksagung</b>		

## 1 Einleitung

Unter den Herausforderungen, denen sich die Bevölkerungen der reichen Länder gegenübersehen, steht der Wandel ihrer Altersstruktur mit an erster Stelle. Der Anstieg der Lebenserwartung und eine seit Jahren geringe Geburtenrate haben erhebliche Auswirkungen auf den Altersaufbau der Industrienationen: Laut statistischem Bundesamt wird sich bis zum Jahr 2050 die Form der umgekehrten Pyramide immer mehr durchsetzen. Die am stärksten besetzten Jahrgänge sind dann zwischen 60 und 85 Jahre alt. Damit verbunden wird ein überproportionaler Anstieg von Demenzerkrankungen sein.<sup>1</sup>

Doch nicht nur die steigende Zahl von Demenzpatienten im Rahmen der demographischen Entwicklung gibt Anlass zur Sorge. Bereits bei jungen Erwachsenen ist Übergewicht weit verbreitet und nimmt mit zunehmendem Alter epidemische Ausmaße an. Rund 250 Millionen Menschen weltweit leiden an Diabetes, wobei sich die Zahl innerhalb der nächsten 20 Jahre verdoppeln wird.<sup>2</sup> Sollte Diabetes tatsächlich wie in mehreren Studien beschrieben, ein Risikofaktor für Demenzerkrankungen sein,<sup>3-8</sup> so werden Demenzerkrankungen, begünstigt durch den demographischen Wandel und wachsende Diabetikerzahlen, stetig an Bedeutung gewinnen – auch im volkswirtschaftlichen Bereich. Im vierten Altenbericht der deutschen Bundesregierung aus dem Jahr 2004 wurden die Behandlungs- und Pflegekosten für Demenzkranke auf 26 Milliarden Euro geschätzt. Im Jahr 2010 werden die Kosten auf voraussichtlich 36,3 Milliarden Euro ansteigen.

Eine optimale Behandlung der Demenz beruht auf zwei Säulen: der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie. Beliebte Antidementiva sind beispielsweise Acetylcholinesterase-Hemmer wie Donepezil, Galanthamin und Rivastigmin oder neuroprotektive Substanzen wie Memantine. Kompetenz-, Gedächtnis- und Psychomotoriktraining können die medikamentöse Therapie unterstützen. Eine Kombination aus Gedächtnis- und Bewegungstraining wirkt nach Oswald et al. dem Hirnalterungsprozess entgegen, verbessert die Gedächtnisleistungen, fördert die Selbstständigkeit und verzögert dementielle Symptome.<sup>9</sup> Natürlich tragen auch eine bewusste Ernährung und körperliche Aktivität zur Erhaltung der Gesundheit bei. Doch selbst wenn eine geeignete Behandlung den kognitiven Abbauprozess in vielen Fällen verzögern kann, so ist die Demenz dennoch nicht

heilbar. Gerade deshalb kommt der Ursachenforschung eine herausragende Bedeutung zu.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich insbesondere mit erblichen Ursachen für die Entwicklung einer Demenz. Durch eine Begrenzung des Probandenalters auf  $\leq 70$  Jahre bei Demenzbeginn sollte der Risikofaktor Alter so weit wie möglich umgangen werden. Eine genetische Disposition ist zahlreichen Studien zufolge bei Patienten mit APO  $\epsilon 4$  Allel oder positiver Familienanamnese bezüglich Demenz zu beobachten.<sup>10-18</sup> Bisher in noch keiner Studie wurde der potentielle Risikofaktor einer positiven Familienanamnese Diabetes mellitus hinsichtlich Demenz berücksichtigt. Ziel der Arbeit war es daher den APOE-Genotyp, Diabetes mellitus, eine positive Familienanamnese Demenz sowie eine positive Familienanamnese Diabetes mellitus hinsichtlich ihrer Bedeutung als Risikofaktoren für Demenz in einen Gesamtzusammenhang zu stellen.

Im Hinblick auf Prävention von Demenzen können die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse genutzt werden um bei bekannter genetischer Disposition bewusst Screening - Methoden in Anspruch zu nehmen. Der Demenz könnte mit Gedächtnistraining und einer effektiven Therapie bereits frühzeitig begegnet werden und die Progression der Krankheit könnte deutlich verzögert oder vielleicht sogar verhindert werden.

Längerfristige Aufgabe weiterführender, auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit aufbauenden wissenschaftlichen Forschungsstudien soll sein, Gene zu identifizieren, die bei der Demenz eine Rolle spielen, um neue therapeutische Ansätze für Demenzerkrankungen entwickeln zu können.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie rekrutierten vier Doktoranden insgesamt 178 Demenzpatienten. Davon waren 153 Probanden ambulante und stationäre Patienten des Bezirksklinikums Regensburg. 25 Studienteilnehmer stammten aus den Landkreisen Passau und Rottal-Inn und waren ambulante Patienten hausärztlicher und / oder neurologisch-psychiatrischer Praxen.

Nach Li et al. (1995) können bei Patienten mit Erkrankungsbeginn um das 70. Lebensjahr die besten Rückschlüsse auf das Erkrankungsrisiko der Verwandten gezogen werden.<sup>19</sup> Da ein Schwerpunkt der vorliegenden Studie in der familiären Häufung demenzieller Erkrankungen besteht, wurde als Einschlusskriterium für die Studienteilnahme die klinische Manifestation einer Demenzerkrankung bis einschließlich dem 70. Lebensjahr gewählt.

#### 2.1.2 Kontrollkollektiv

Das aus 61 Personen bestehende Kontrollkollektiv setzte sich aus den Lebenspartnern der Probanden zusammen. Die zugrunde liegende Idee für diese Konstellation bestand in der Annahme, dass die so zusammengestellte Kontrollgruppe über einen langen Zeitraum hinweg unter denselben Lebensumständen gelebt hatte und dementsprechend den gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt war.

Die geringe Anzahl der Kontrollprobanden erklärt sich dadurch, dass ein Teil der Patienten ledig oder bereits verwitwet war. Hinzu kam, dass potentielle Kontrollpersonen nicht bereit waren an Untersuchungen wie etwa der CERAD Testbatterie oder Laboruntersuchungen teilzunehmen. Die genaue Zahl der Personen, die aus diesen Gründen als Kontrollprobanden nicht zur Verfügung standen wurde leider

nicht von allen Doktoranden dokumentiert. Die zukünftige Dokumentation dieser Personen könnte zur Verbesserung der REDEPPS - Studie beitragen.

Mit der CERAD Testbatterie wurde zusätzlich im Vergleich zu anderen Familienstudien, die sich oft nur auf den MMSE als Screening – Verfahren stützen, eine sensitive und spezifische Testreihe gewählt. Dementsprechend mussten elf Kontrollen aus der Studie herausgenommen werden, da sie im CERAD im Sinne einer leichten kognitiven Störung aufgefallen waren, obgleich die im MMSE erzielten Testergebnisse in fünf Fällen keine kognitive Beeinträchtigung erkennen ließen. 15 Kontrollen konnten trotz eines unauffälligen MMSE nicht verwertet werden, da sie die Teilnahme an der im Vergleich zum MMSE aufwendigeren CERAD Testbatterie verweigerten. Es konnten somit 35 der ursprünglich 61 Kontrollprobanden in die Auswertung der Studie einbezogen werden.

## **2.2 Anamnese**

Für die detaillierte Eigen-, Fremd- und Familienanamnese der Probanden wurde ein eigener Anamnesebogen entwickelt, der im Anhang aufgeführt ist.

Anamnestische Daten wurden zu folgenden Punkten erhoben:

- Diabetes bzw. mit Diabetes assoziierte Erkrankungen
- Körpergröße und Körpergewicht zur Berechnung des BMI
- Diabetesrisikofaktoren wie z. B. Nikotinkonsum bzw. Diabetesprophylaxe wie beispielsweise gesunde Ernährung
- Vorerkrankungen
- Dauermedikation und Medikamentenunverträglichkeit
- Familienanamnese bezüglich Diabetes und mit Diabetes assoziierten Erkrankungen (Verwandte ersten und zweiten Grades)
- Neurologisch-psychiatrische Familienanamnese (Verwandte ersten und zweiten Grades)
- Neurologisch-psychiatrischer Symptomenkomplex

## **APOE IM ZUSAMMENHANG MIT DIABETES, FAMILIENANAMNESE DEMENZ UND FAMILIENANAMNESE DIABETES**

---

Die Fremdanamnese gewann mit zunehmendem Ausprägungsgrad der kognitiven Beeinträchtigung an Bedeutung. Befragt wurden neben dem Patienten selbst Ehepartner, nahe stehende Familienangehörige oder gesetzliche Betreuer.

Mit Hilfe der anamnestisch gewonnenen Daten wurde das aktuelle Beschwerdebild des Patienten, Art und Ausmaß der Defizite, Alltagsrelevanz der Beeinträchtigungen sowie deren Fluktuationen und Progredienz herausgearbeitet. Stimmungs- und Antriebslage, Verhalten bzw. psychovegetativer Zustand des Probanden generell wurden ebenfalls berücksichtigt.

Von besonderem Interesse für die Studie war eine ausführliche Familienanamnese bezüglich Diabetes und mit Diabetes assoziierten Erkrankungen sowie eine detaillierte neurologisch-psychiatrische Familienanamnese, wobei Verwandte ersten und zweiten Grades berücksichtigt wurden. Die sich daraus ableitenden Familienstammbäume wurden mit Progeny Software grafisch dargestellt.

### **2.3 Körperliche Untersuchung**

An die Anamneseerhebung schloss sich eine ausführliche internistische sowie neurologisch-psychiatrische Untersuchung an, die im Anhang detailliert aufgeführt ist.

### **2.4 Apparative Diagnostik**

Die im Rahmen der Diagnostik durchgeführten apparativen Untersuchungen wie CT, MRT oder EEG wurden dokumentiert.

### **2.5 Laboruntersuchungen**

Eine standardisierte Blutentnahme erfolgte auf freiwilliger Basis und nur mit schriftlicher Zustimmung des Patienten bzw. dessen gesetzlichen Betreuers. Dieselben Laborparameter wurden auch bei der Kontrollgruppe bestimmt.

Tabelle 2.1. gibt einen Überblick über die im Institut für Klinische Chemie der Universität Regensburg bestimmten Laborparameter.

Serumchemie	Hämatologie	Lipide & Lipoproteine	Genetische Defekte/Polymorphismen	Sonstige
<ul style="list-style-type: none"><li>•Kreatinin</li><li>•LDH</li><li>•GOT</li><li>•GPT</li><li>•TSH</li><li>•CRP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Blutbild</li><li>•Differentialblutbild</li><li>•Retikulozyten</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Cholesterin</li><li>•Triglyceride</li><li>•HDL-Cholesterin</li><li>•LDL-Cholesterin</li><li>•Lipoprotein(a)</li><li>•Homocystein</li><li>•Apolipoprotein A-I</li><li>•Apolipoprotein B</li><li>•Apolipoprotein E</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•ApoE-Polymorphismus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•HbA<sub>1c</sub></li><li>•Vitamin B<sub>12</sub></li><li>•Folsäure</li></ul>

Tabelle 2.1: Laborparameter

## **2.6 Neuropsychologische Testung und Beurteilungsskalen**

Die neuropsychologische Testung der Studienteilnehmer hatte zum Ziel, ein differenziertes Leistungsprofil der kognitiven Fähigkeiten des Patienten zu erstellen.

Im Gegensatz zur Anamnese, bei der die Anwesenheit von Bezugspersonen des Patienten erwünscht war, wurde die neuropsychologische Testung nach Möglichkeit mit dem Patienten alleine durchgeführt. Dies hatte den Vorteil, dass Angehörige einerseits nicht kritisierend oder helfend eingreifen konnten und verhinderte andererseits, dass Defizite vor den Angehörigen offen dargelegt werden mussten.

### **2.6.1 Die CERAD - Testbatterie**

Das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD) entwickelte ursprünglich eine Screening Testbatterie zur Früherkennung und Beschreibung typischer kognitiver Symptome bei der Alzheimerdemenz. Mittlerweile stellt die CERAD Testbatterie eine empfohlene Grundlage zur neuropsychologischen Diagnostik in allen deutschsprachigen Memory - Kliniken dar und hat sich zu einem weltweit anerkannten und genutztem diagnostischen Verfahren zur *allgemeinen* Demenzabklärung entwickelt.<sup>20-21</sup> Die CERAD Batterie prüft die bei kognitiven

Störungen besonders beeinträchtigten Bereiche Orientierung, Sprache, kognitive Praxis und Gedächtnis durch mehrere Einzeltests.

- **Verbale Flüssigkeit**

Aufzählung möglichst vieler Tiere innerhalb einer Minute zur Beurteilung der Sprachproduktion und des semantischen Gedächtnises.

- **Boston Naming Test**

Benennen von Zeichnungen zur Messung der visuellen Wahrnehmung.

- **Mini-Mental State Examination (MMSE)**

Screeningverfahren zur Erfassung mittelschwerer kognitiver Störungen und zur Einschätzung des Schweregrads einer Demenz, das die Bereiche Orientierung, Aufmerksamkeit, Kalkulie, Wortfindung, Praxie sowie Graphie umfasst.

- **Wortliste Gedächtnis**

Dreimaliges Lesen und anschließendes Abrufen von jeweils zehn zusammenhanglosen Wörtern zur Beurteilung der Fähigkeit neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen.

- **Wortliste Abrufen**

Verzögerte Wiedergabe der Wortliste zur Testung des verbalen episodischen Gedächtnises, d.h. wie viel der in der Wortliste Gedächtnis neu erlernten verbalen Information nach einer bestimmten Zeit reproduziert werden kann.

- **Wortliste Intrusionen**

Als Intrusionen zählen beim Erinnern fälschlicherweise genannte Wörter, die nicht in der Wortliste enthalten waren.

- **Wortliste Savings**

Die Savings stellen einen Wert für die Behaltensleistung dar.

- **Diskriminabilität**

Differenzierung der zehn zuvor erlernten Zielwörter von den zusammen mit den Zielwörtern präsentierten zehn Distraktorwörtern.

- **Konstruktive Praxis**

Abzeichnen von vier geometrischen Strichzeichnungen von zunehmender Komplexität (Kreis, Raute, überlappende Rechtecke, Würfel) zur Einschätzung der räumlichen Vorstellung des Probanden.

- **Konstruktive Praxis Abrufen**

Verzögerte Wiedergabe der geometrischen Figuren.

- **Konstruktive Praxis Savings**

Wert für die nonverbale Behaltensleistung.

Während die unmittelbare und verzögerte Wortwiedergabe insbesondere der Früherkennung einer Demenz dient, eignen sich die Wortflüssigkeit und der MMSE vor allem zur Verlaufsbeobachtung.<sup>20-23</sup>

### **2.6.2 Uhrentest**

Der Uhrentest überprüft das planerische und visuell–räumliche Denken zusammen mit abstraktem Denken. Obwohl der Uhrentest Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen geben kann, erlaubt er dennoch keine Rückschlüsse auf die Demenzform.<sup>24-26</sup> Zur Auswertung wurden in der vorliegenden Studie die Shulman-Kriterien herangezogen.

### **2.6.3 Global Deterioration Scale (GDS)**

Die Global Deterioration Scale (GDS) ist eine Fremdbeurteilungsskala, die es auf einer 7-teiligen Likert-Skala erlaubt, den globalen Schweregrad kognitiver Störungen bei Demenzen einzuschätzen.<sup>22</sup>

### **2.6.4 Hoehn-Yahr-Stadien**

Die Hoehn-Yahr-Stadien dienen zur Quantifizierung einer Parkinson-Symptomatik. Allerdings ist bei Vorliegen eines Parkinson-Syndroms kein Rückschluss auf des-

sen Genese möglich. Ob die Symptomatik medikamentös bedingt ist, bzw. mit welcher Demenzform sie im Einzelfall einhergeht, muss für jeden Patienten gesondert eruiert werden.

### **2.6.5 Hamilton Depression Scale (HAMD)**

Da die kognitiven Leistungen depressiver Personen ebenfalls unterdurchschnittlich ausfallen können, ist eine differenzialdiagnostische Abgrenzung depressiver Störungen gegenüber demenziellen Beeinträchtigungen notwendig.

Die Hamilton Depression Scale (HAMD) ist eine häufig verwendete Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Da einzelne Symptome allerdings sowohl im Rahmen einer Depression als auch einer Demenz vorkommen können, schließt ein hoher Depressionsscore das Vorliegen einer Demenz nicht aus.<sup>27</sup>

## **2.7 Differenzierung der Demenzformen**

Nachdem durch o. g. Diagnostik und Testverfahren bei einem Studienteilnehmer eine offensichtliche Demenz vorlag, wurde die vorliegende kognitive Störung mit Hilfe der nachfolgenden Manuale und Kriterien den einzelnen Demenzformen zugeordnet.

### **2.7.1 Diagnostik und Klassifikation der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)**

Zur Diagnostik der Demenz vom Alzheimer-Typ wurden folgende Kriterien verwendet:

- **ICD-10**

International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Edition (World Health Organisation (WHO) 1993, 2005)

- **DSM-IV**

Diagnostic and **S**tatistical **M**anual of **M**ental **D**isorders, 4<sup>th</sup> Edition (American Psychiatric Association (APA) 1994)

- **NINCDS-ADRDA**

National **I**nstitute of **N**eurologic and **C**ommunicative **D**isorders and **S**troke - **A**lzheimer's **D**isease and **R**elated **D**isorders **A**sociation (McKhann et al. 1984)

### **2.7.2 Diagnostik und Klassifikation der vaskulären Demenz (VD)**

Die Differenzierung der vaskulären Demenz erfolgte mit Hilfe folgender Klassifikationen:

- **ICD-10**

- **DSM-IV**

- **NINDS-AIREN**

National **I**nstitute of **N**eurological **D**isorders and **S**troke – **A**sociation **I**nternationale pour la **R**echerche et l'**E**nseignement en **N**

- **ADTC**

**A**lzheimer's **D**isease **D**iagnostic and **T**reatment **C**enters (Chui et al. 1992)

### **2.7.3 Differenzierung zwischen DAT und VD mittels Hachinski- und Rosen-Scores**

Die Ischämie Skalen nach Hachinski et al (1975) und Rosen et al. (1980) differenzieren zwischen der DAT und der Multiinfarktdemenz. Mit Hilfe der beiden Skalen wird versucht das Vorliegen einer vaskulären Demenz weitgehend auszuschließen um dementsprechend auf das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz schließen zu können. Dabei muss allerdings stets die eingeschränkte Aussagekraft der Ischämie Skalen auf Grund mangelhafter Sensitivität berücksichtigt werden. Während

laut Swanwick et al. (1995) die Sensitivität für DAT über 90% betrug, lag sie für die VD bei unter 70%. 63% der Mischdemenzen aus DAT und VD wurden als wahrscheinliche DAT klassifiziert.<sup>28</sup> Die einzelnen Items können nach O'Neill et al. (1995) zudem vielfältig interpretiert werden, was zu unterschiedlichen Antworten führt.<sup>29</sup>

#### **2.7.4 Diagnostik und Klassifikation der Frontotemporalen Demenz (FTD)**

Neben der sehr deutlich am Morbus Pick orientierten Lund-Manchester-Klassifikation (The Lund and Manchester Groups 1994) wurden noch die Neary-Kriterien (Neary et al. 1998) eingesetzt, so dass sich die FTD letztlich in drei klinisch definierte Prägnanztypen unterteilen ließ:

- Frontale / frontotemporale Verlaufsform
- Primär progressive Aphasie
- Semantische Demenz

Die Diagnostik der Frontotemporalen Demenz wurde durch den FBI (Frontal Behavioral Inventory)-Fremdanamnese-Bogen (Kertesz et al. 2000) ergänzt, der Fragen bezüglich typischer Symptome einer Frontotemporalen Demenz umfasst.

#### **2.7.5 Diagnostik und Klassifikation der Lewy-Body-Demenz (DLB)**

Zur Klassifikation der Demenz bei Lewy-Körperchen-Erkrankung wurden die McKeith Kriterien (McKeith et al. 2004) herangezogen.

### **3 Ergebnisse**

Zunächst wurden die gewonnenen Daten auf Erkrankungsbeginn, Alter bei Testung, Geschlechtsverteilung, Verteilung der Demenzformen sowie Verteilung des APOE-Polymorphismus untersucht. Anschließend wurden die Variablen Diabetes mellitus, positive Familienanamnese Demenz, positive Familienanamnese Diabetes mellitus und positive Familienanamnese Demenz und Diabetes mellitus bezüglich ihrer Verteilung auf die ApoE-Genotypen analysiert. Ebenso wurde die Signifikanz der Variablen in Bezug auf ein erhöhtes Risiko an Demenz zu erkranken berechnet.

Bei den einzelnen Demenzformen wurde zwischen Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), Vaskulärer Demenz (VD), Frontotemporaler Demenz (FTD) und anderen Demenzformen differenziert. Zu den anderen Demenzformen zählten Mischdemenz (DAT und VD), Lewy-Body-Demenz (DLB), Parkinson-Demenz, Multiple Systematrophie (MSA) und olivopontozerebelläre Atrophie.

Da von der Doktorandin, die die 25 Patienten aus den Landkreisen Passau und Rottal-Inn betreute allerdings keine Daten bezüglich einer positiven Familienanamnese Diabetes mellitus erhoben wurden, konnten die beiden Variablen positive Familienanamnese Diabetes und positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes nur für 153 Patienten ausgewertet werden. Acht Patienten aus Passau und Rottal-Inn verweigerten zudem eine Blutentnahme, so dass die Auswertungen, die den ApoE-Genotyp beinhalteten, mit 170 statt 178 Patienten durchgeführt wurden.

### 3.1 Erkrankungsbeginn

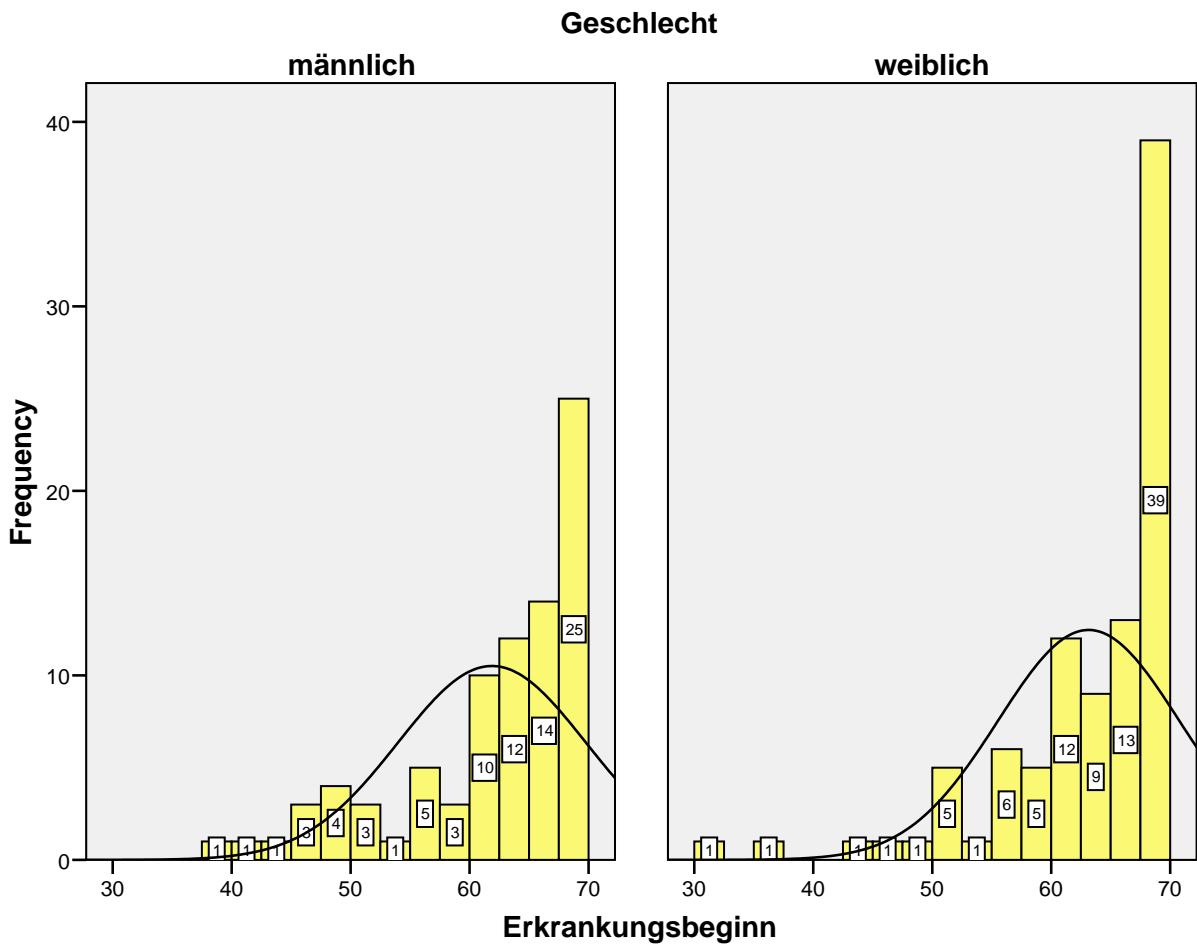


Abb. 3.1: Beginn der Demenzerkrankung, getrennt nach Geschlecht.

Der Mittelwert des Erkrankungsbeginns lag bei 62,56 Jahren. Getrennt nach Geschlecht erkrankten Männer bzw. Frauen im Schnitt mit 61,88 bzw. 63,15 Jahren.

### 3.2 Alter bei Testung

#### 3.2.1 Alter bei Testung im Patientenkollektiv

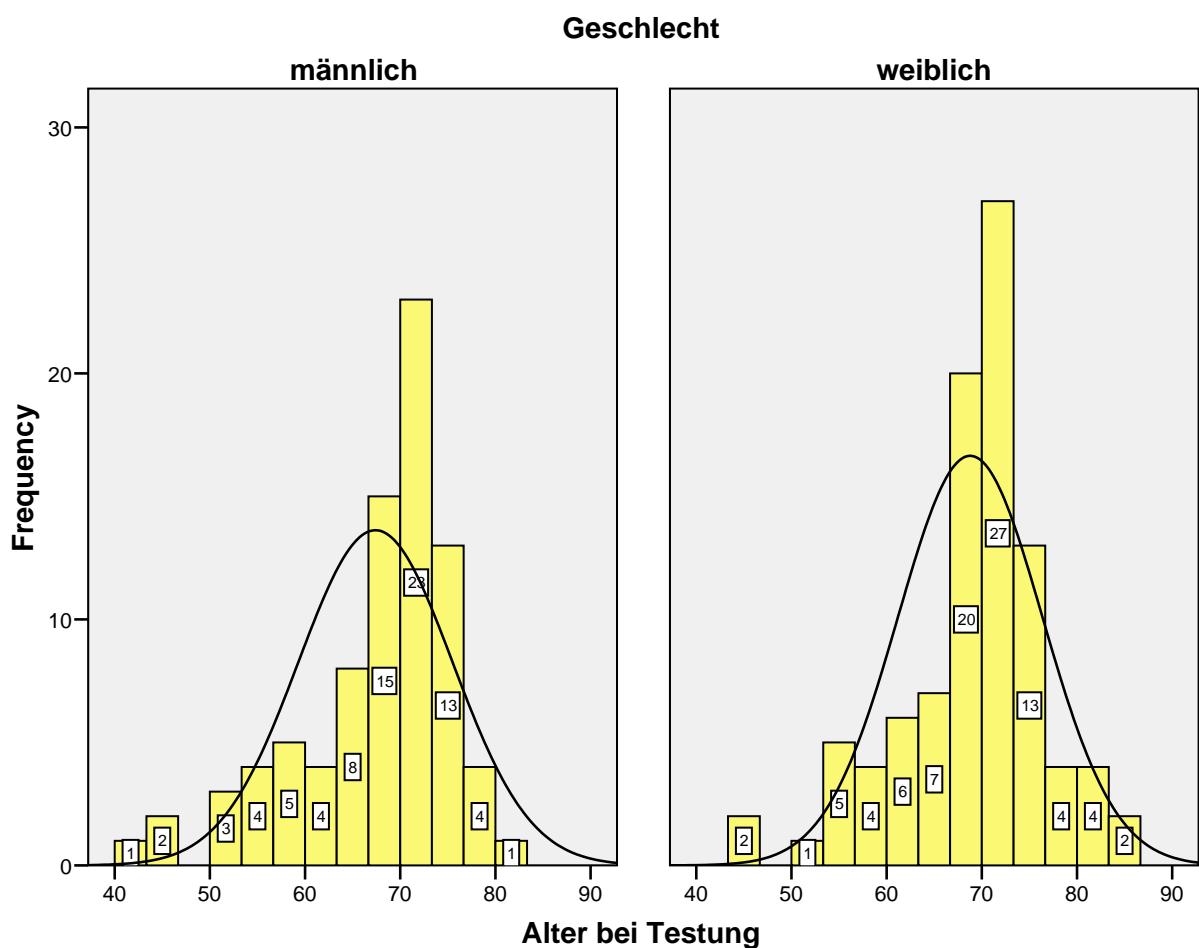


Abb. 3.2.1: Alter bei Testung im Patientenkollektiv, getrennt nach Geschlecht.

Das Alter bei Testung im Patientenkollektiv lag im Mittel bei 68,13 Jahren. Das Alter bei Männern bzw. Frauen betrug durchschnittlich 67,40 bzw. 68,78 Jahre.

### 3.2.2 Alter bei Testung im Kontrollkollektiv

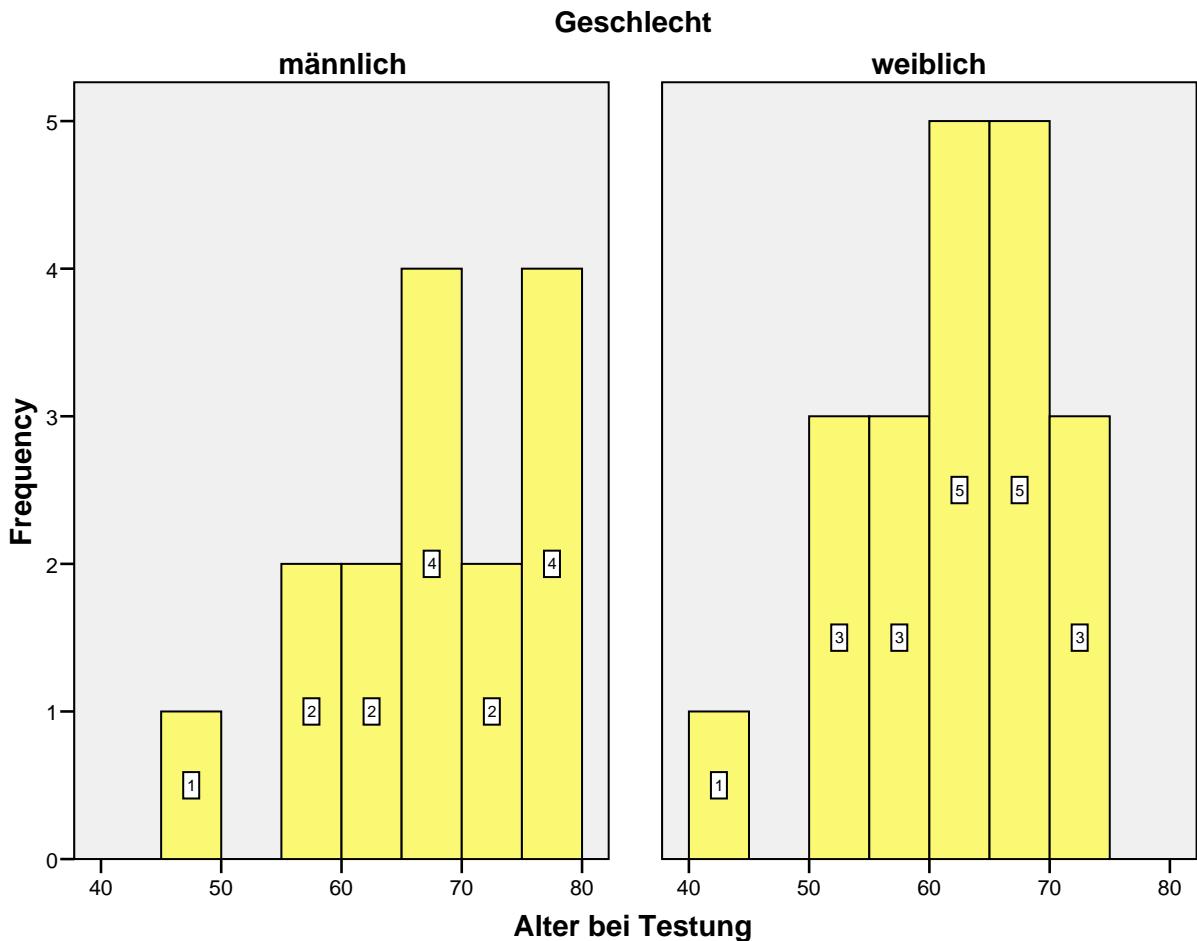
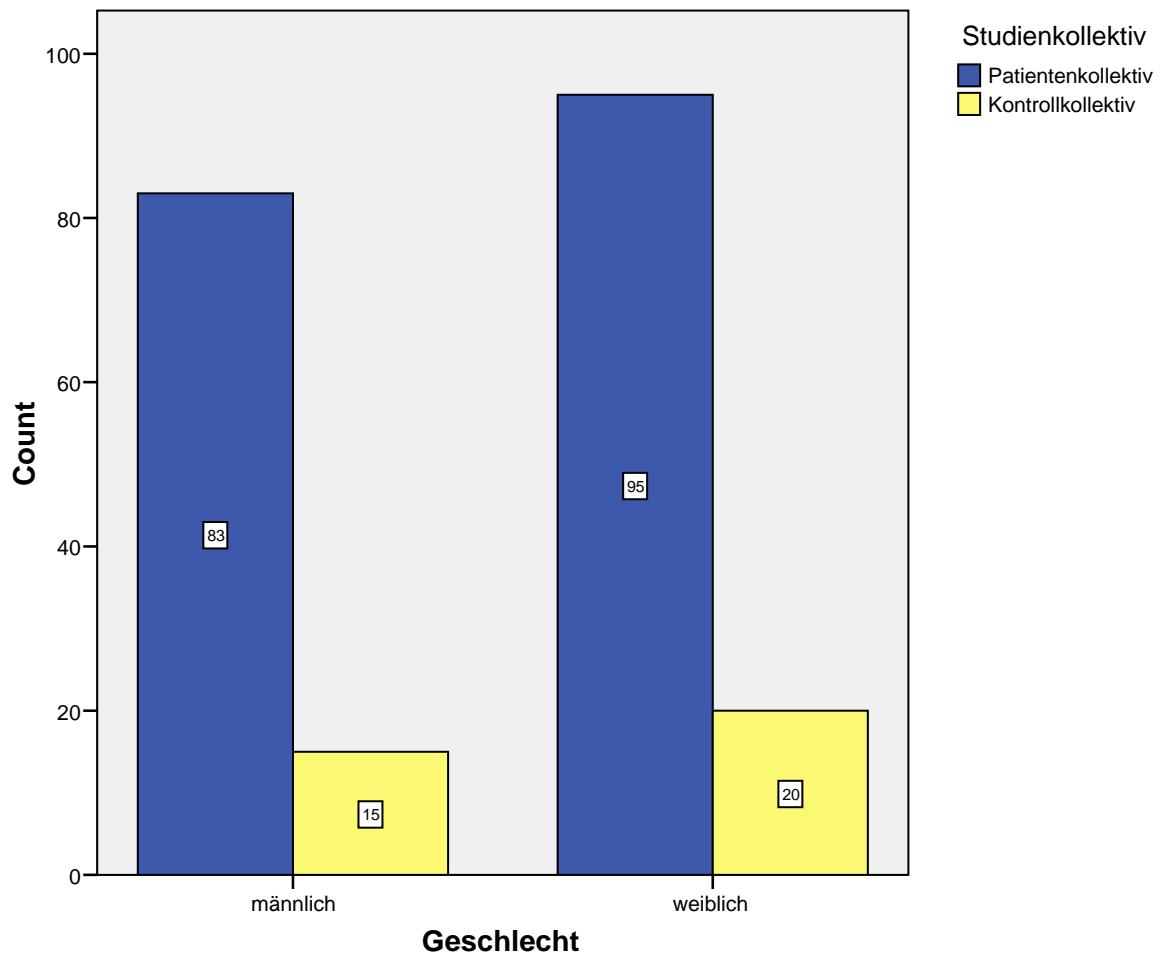


Abb. 3.2.2: Alter bei Testung im Kontrollkollektiv, getrennt nach Geschlecht.

Verglichen mit dem Patientenkollektiv war der Mittelwert hinsichtlich des Alters bei Testung im Kontrollkollektiv mit 64,00 etwas niedriger. Das Alter bei Männern bzw. Frauen betrug im Schnitt 67,00 bzw. 61,75 Jahre.

### 3.3 Aufschlüsselung des Studienkollektivs nach Geschlecht



3.3.1: Aufschlüsselung des Studienkollektivs nach Geschlecht mit  
Angabe der Häufigkeiten.

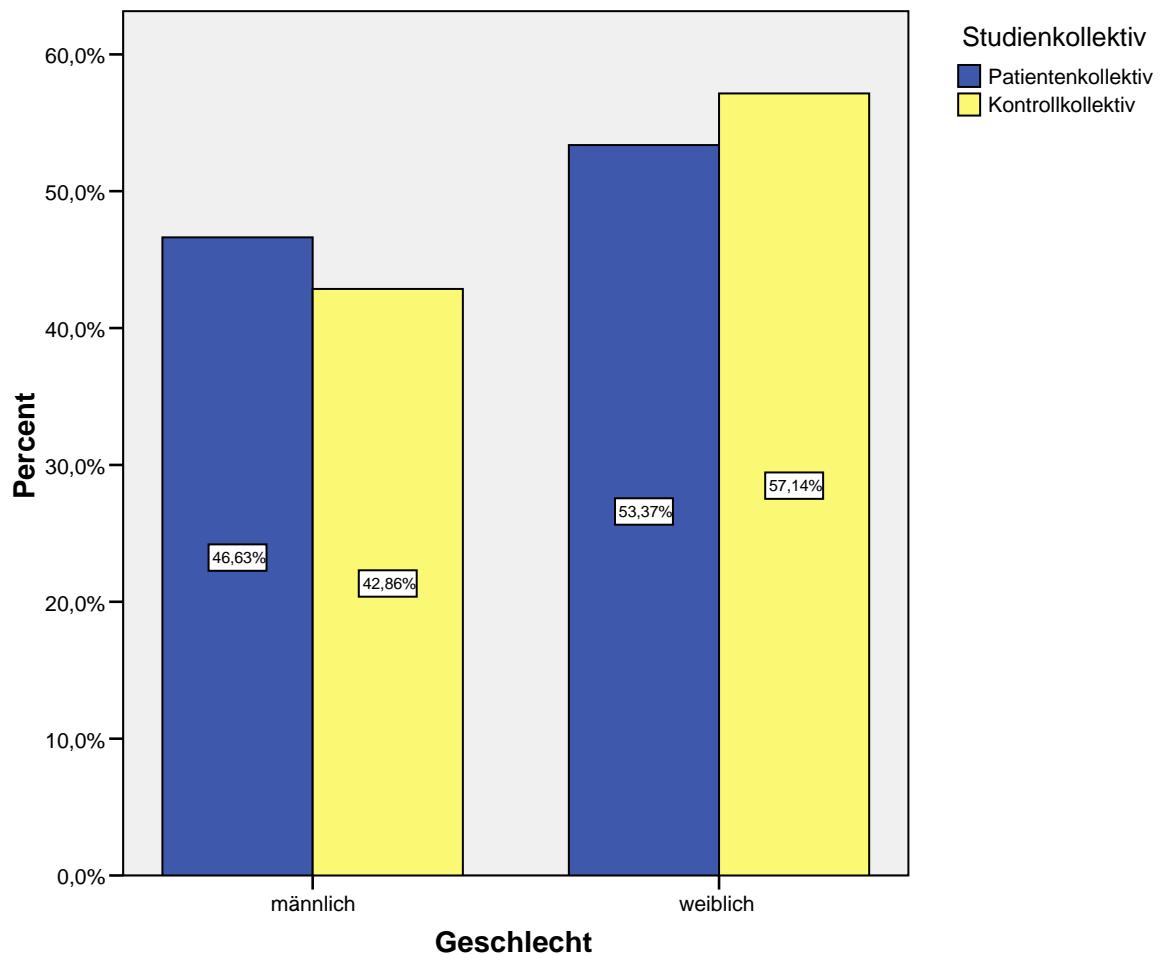
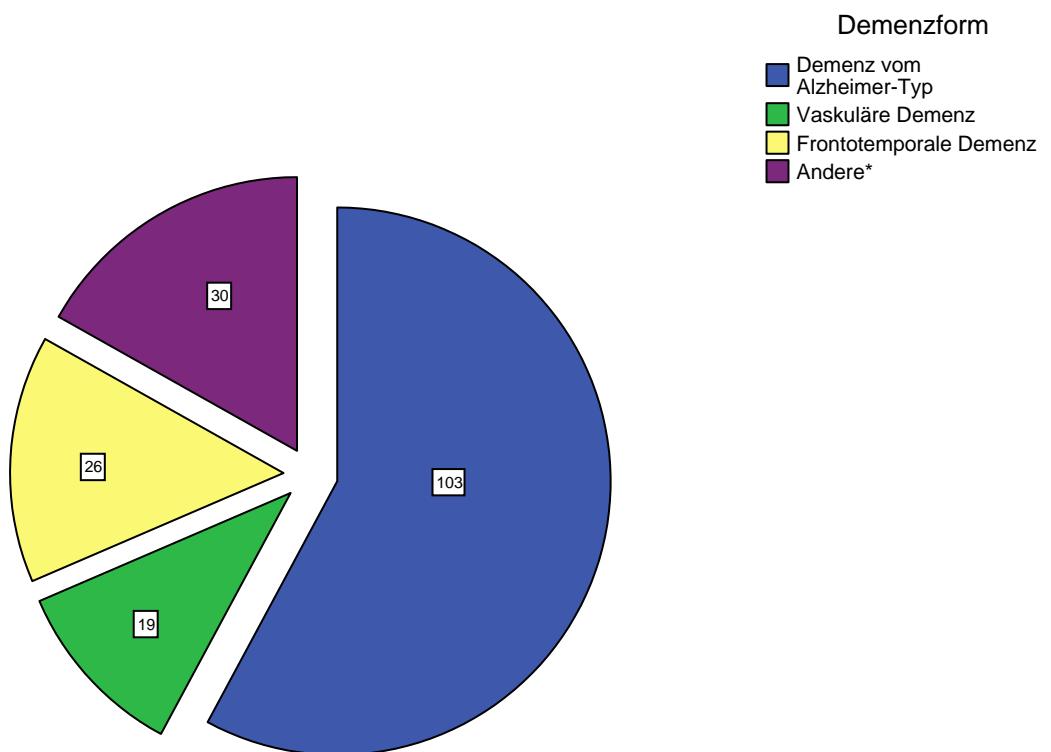


Abb. 3.3.2: Aufschlüsselung des Studienkollektivs nach Geschlecht mit Angabe der Prozentanteile.

### 3.4 Verteilung der Demenzformen im Patientenkollektiv



3.4.1: Zahlenmäßige Verteilung der Demenzformen im Patientenkollektiv.

---

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA),  
Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

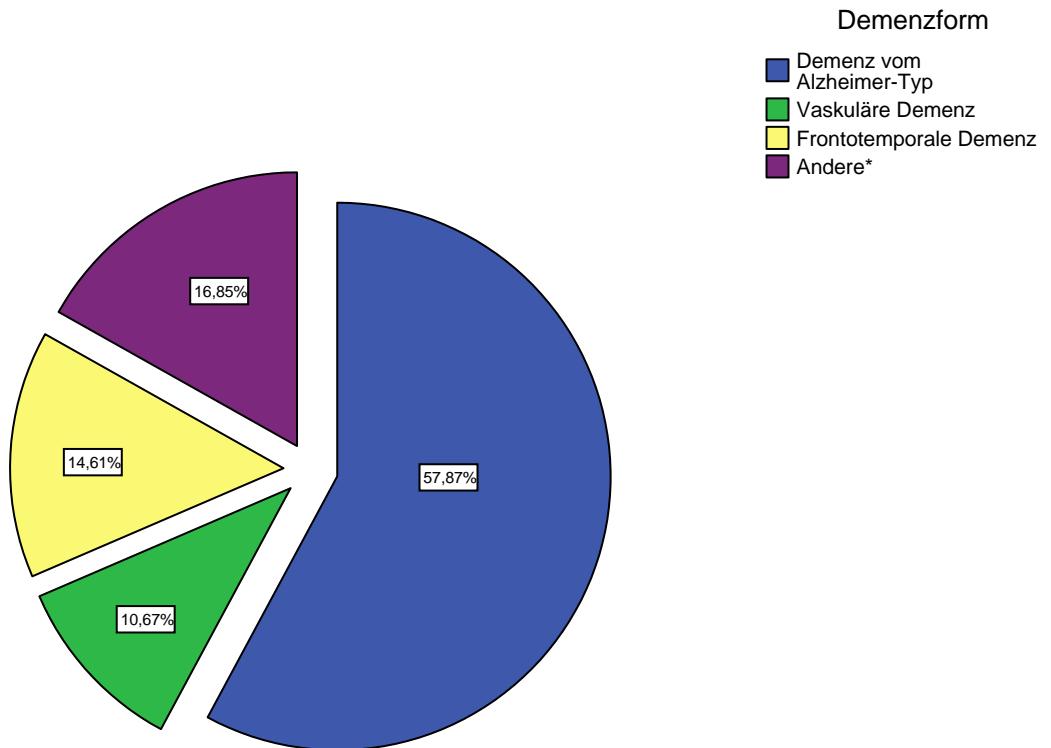


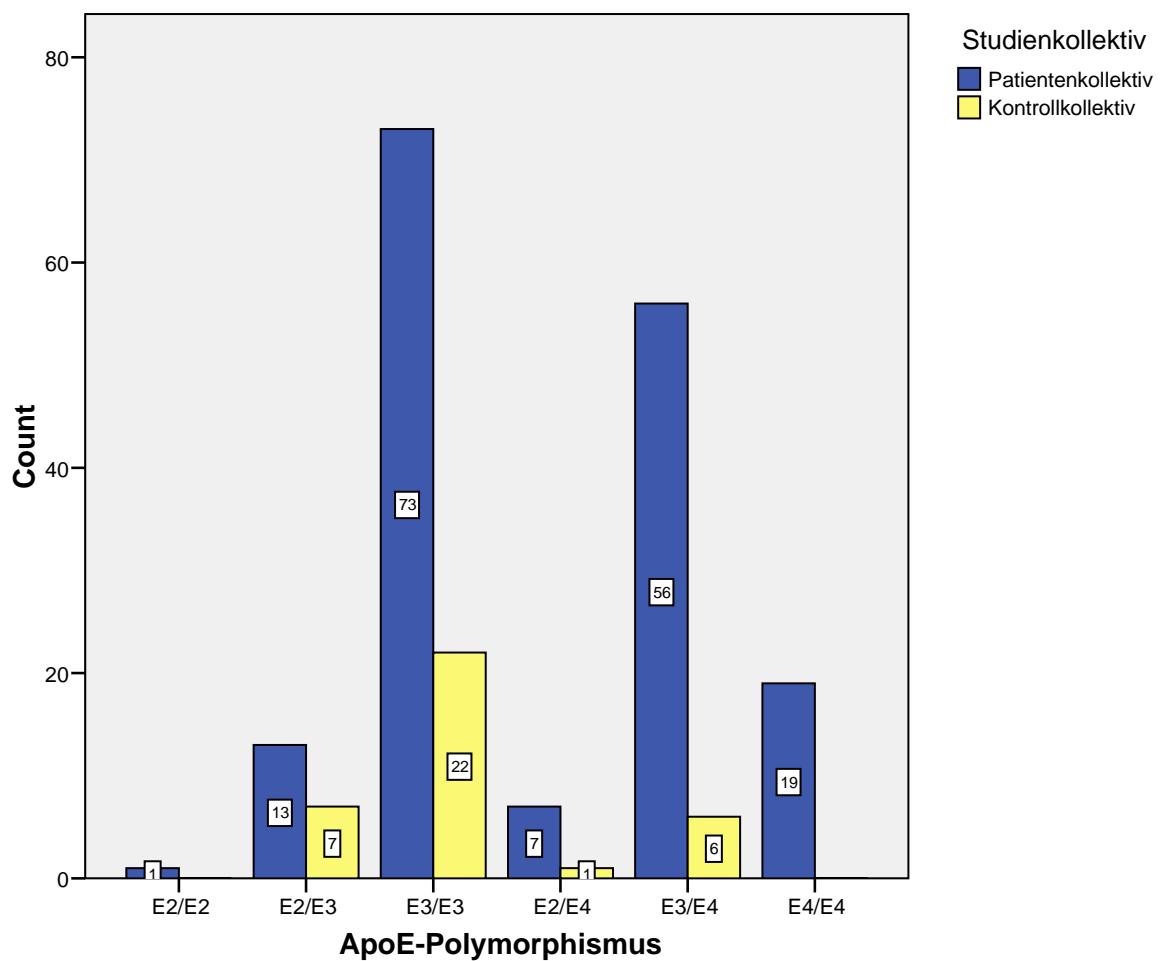
Abb. 3.4.2: Prozentuale Verteilung der Demenzformen im Patientenkollektiv.

---

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA),  
Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

### 3.5 Verteilung der ApoE-Polymorphismen im Studienkollektiv

#### 3.5.1 Aufschlüsselung der ApoE-Polymorphismen nach Patienten- und Kontrollkollektiv



3.5.1.1.1: Differenzierung der ApoE-Polymorphismen nach Patienten- und  
Kontrollkollektiv mit Angabe der Häufigkeiten.

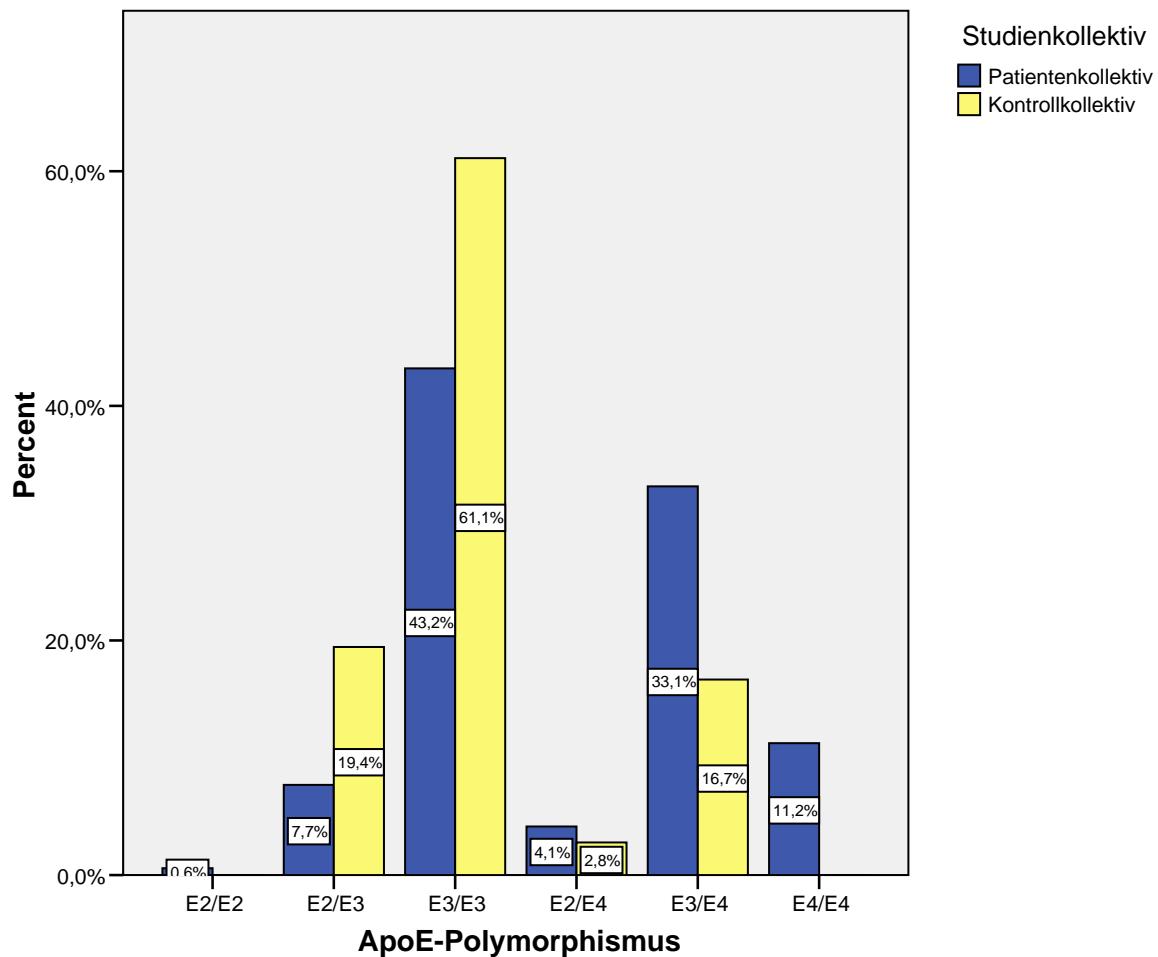


Abb. 3.5.1.1.2: Differenzierung der ApoE-Polymorphismen nach Patienten- und Kontrollkollektiv mit Angabe der Prozentanteile.

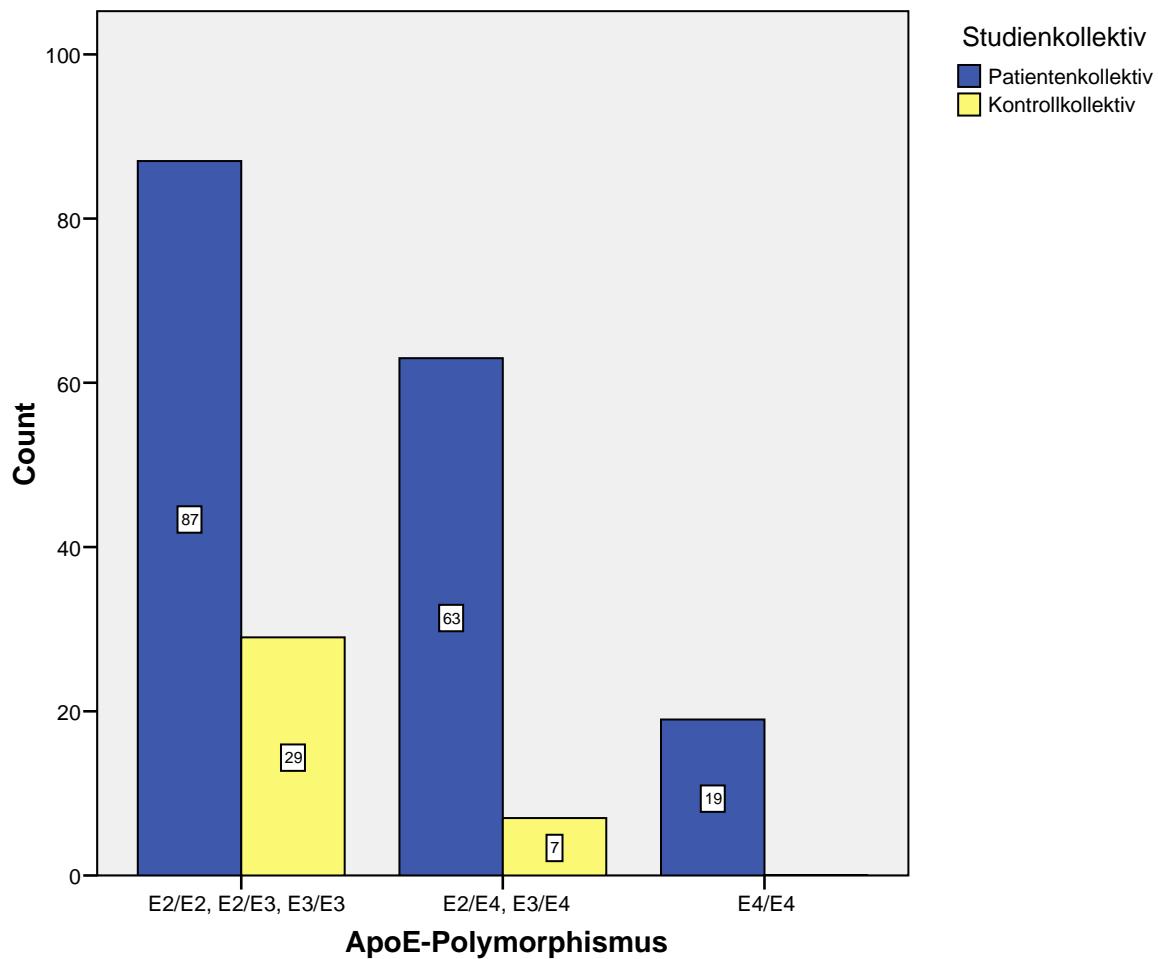


Abb. 3.5.1.2.1: Zahlenmäßige Verteilung der Apo  $\epsilon 4$  Allelfrequenzen, sowie der heterozygoten bzw. homozygoten Apo  $\epsilon 4$  Genträger im Studienkollektiv.

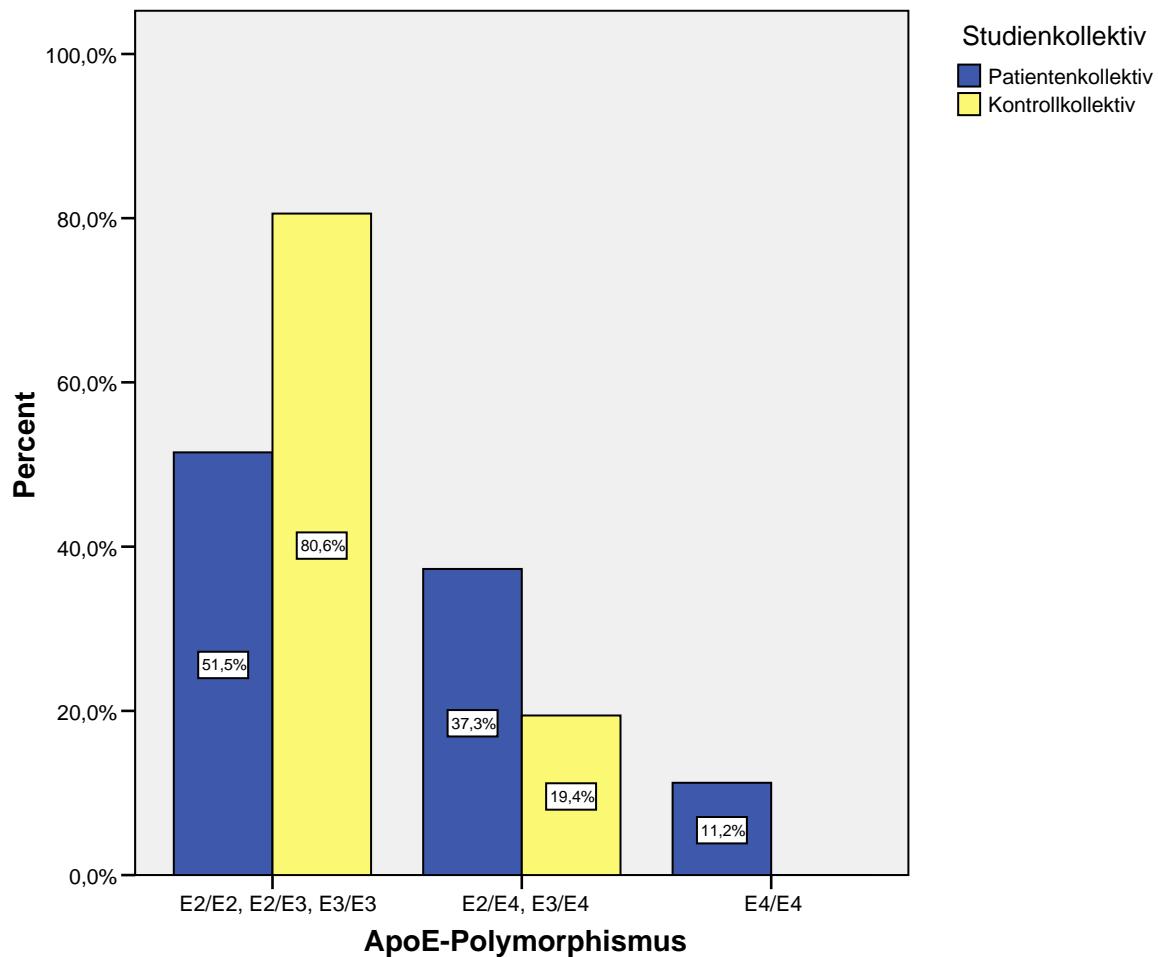
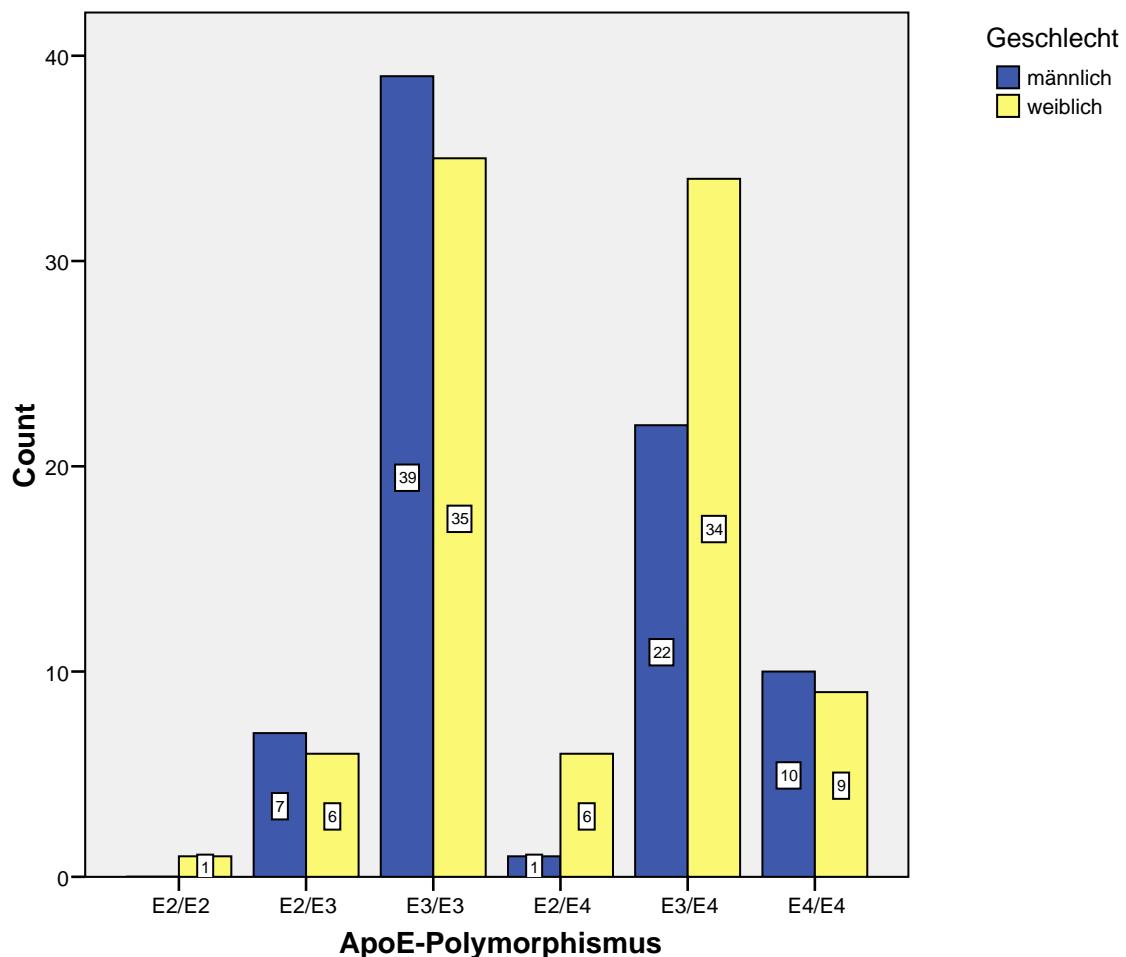


Abb. 3.5.1.2.2: Prozentuale Verteilung der Probanden ohne Apo  $\epsilon 4$  Allel, sowie der heterozygoten bzw. homozygoten Apo  $\epsilon 4$  Genträger im Studienkollektiv.

**3.5.2. Aufschlüsselung der ApoE-Polymorphismen im Patientenkollektiv  
nach Geschlecht**



**3.5.2.1.1: Differenzierung der ApoE-Polymorphismen im Patientenkollektiv nach  
Geschlecht mit Angabe der Häufigkeiten.**

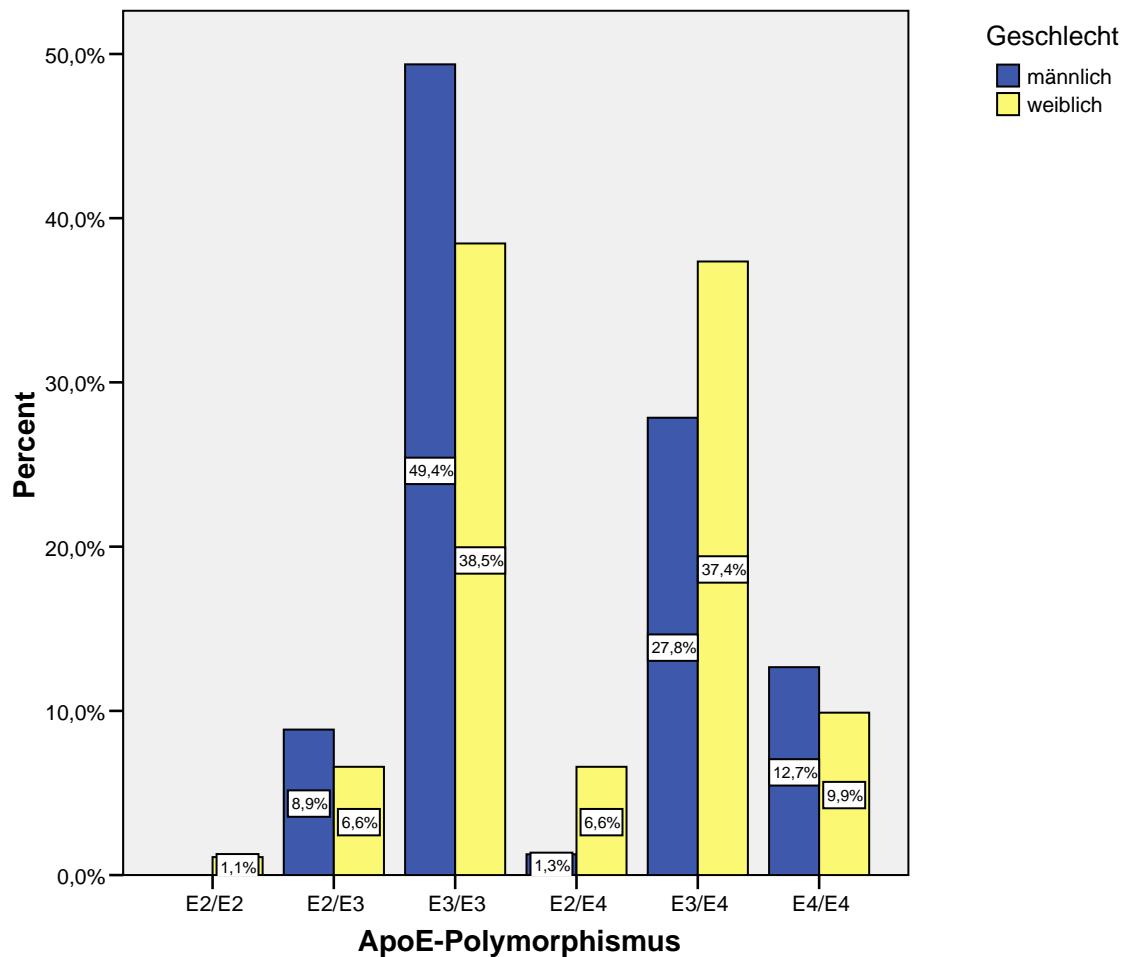
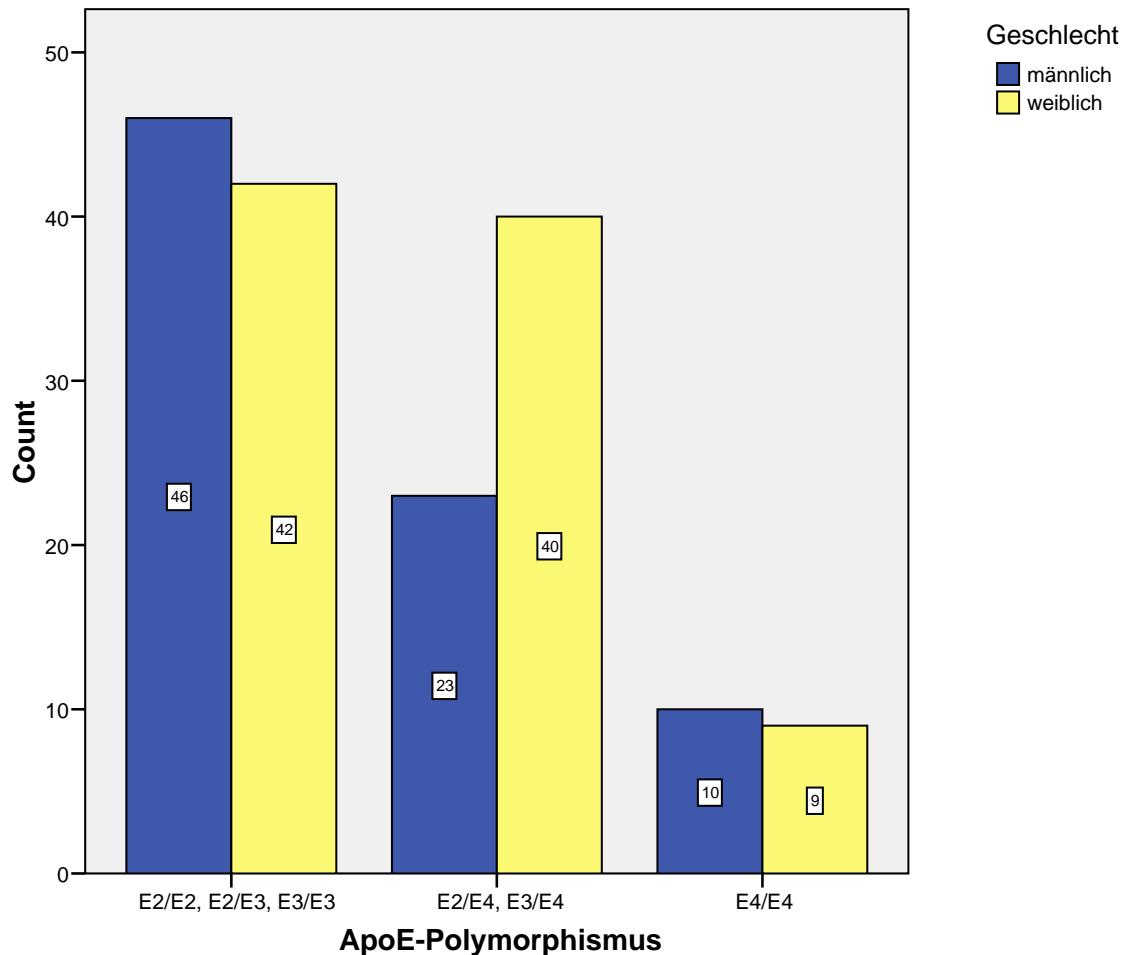
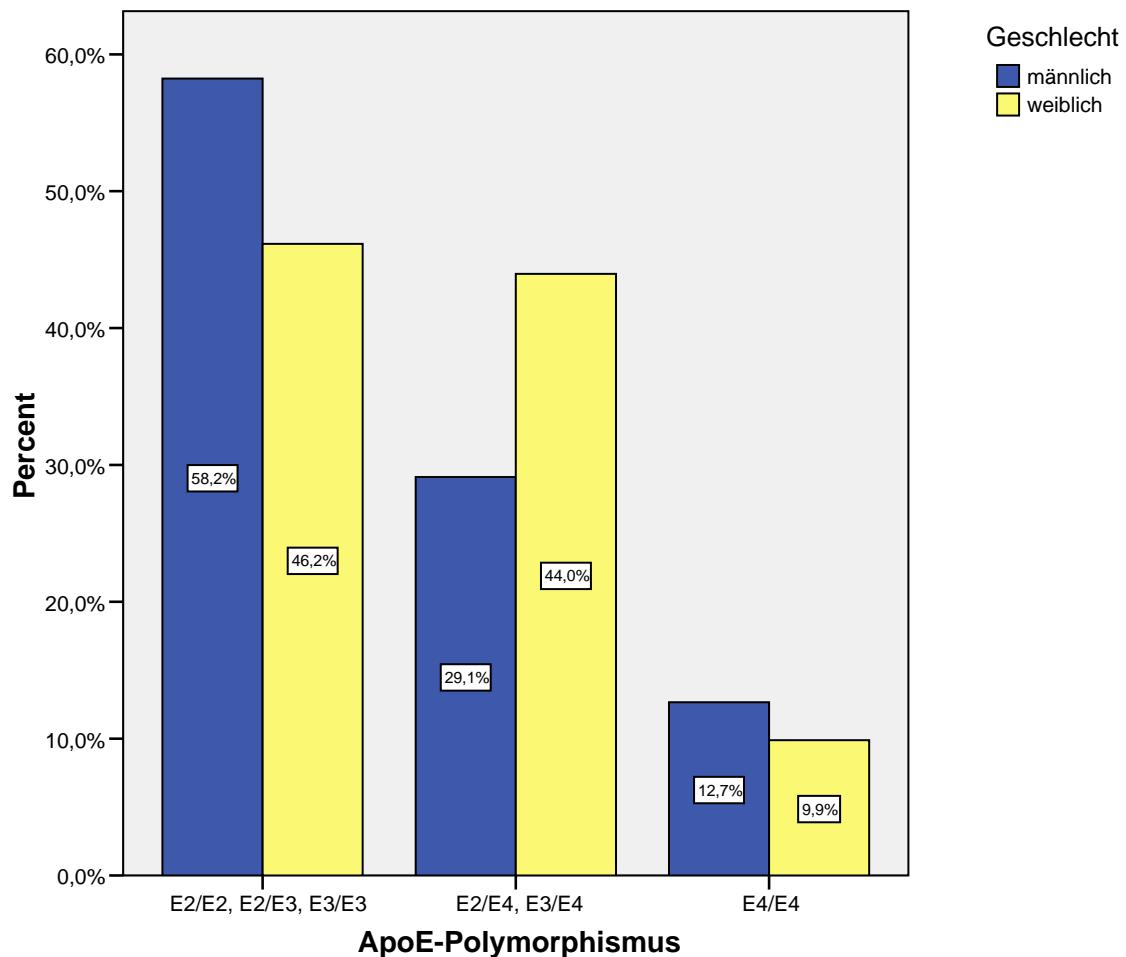


Abb. 3.5.2.1.2: Differenzierung der ApoE-Polymorphismen im Patientenkollektiv nach Geschlecht mit Angabe der Prozentanteile.



3.5.2.2.1: Zahlenmäßige Verteilung der Probanden ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel, sowie der heterozygoten bzw. homozygoten Apo  $\epsilon$ 4 Genträger im Patientenkollektiv, getrennt nach Geschlecht.



3.5.2.2.2: Prozentuale Verteilung der Probanden ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel, sowie der heterozygoten bzw. homozygoten Apo  $\epsilon$ 4 Genträger im Patientenkollektiv, getrennt nach Geschlecht.

### 3.5.3 Aufschlüsselung der ApoE-Polymorphismen nach Demenzformen

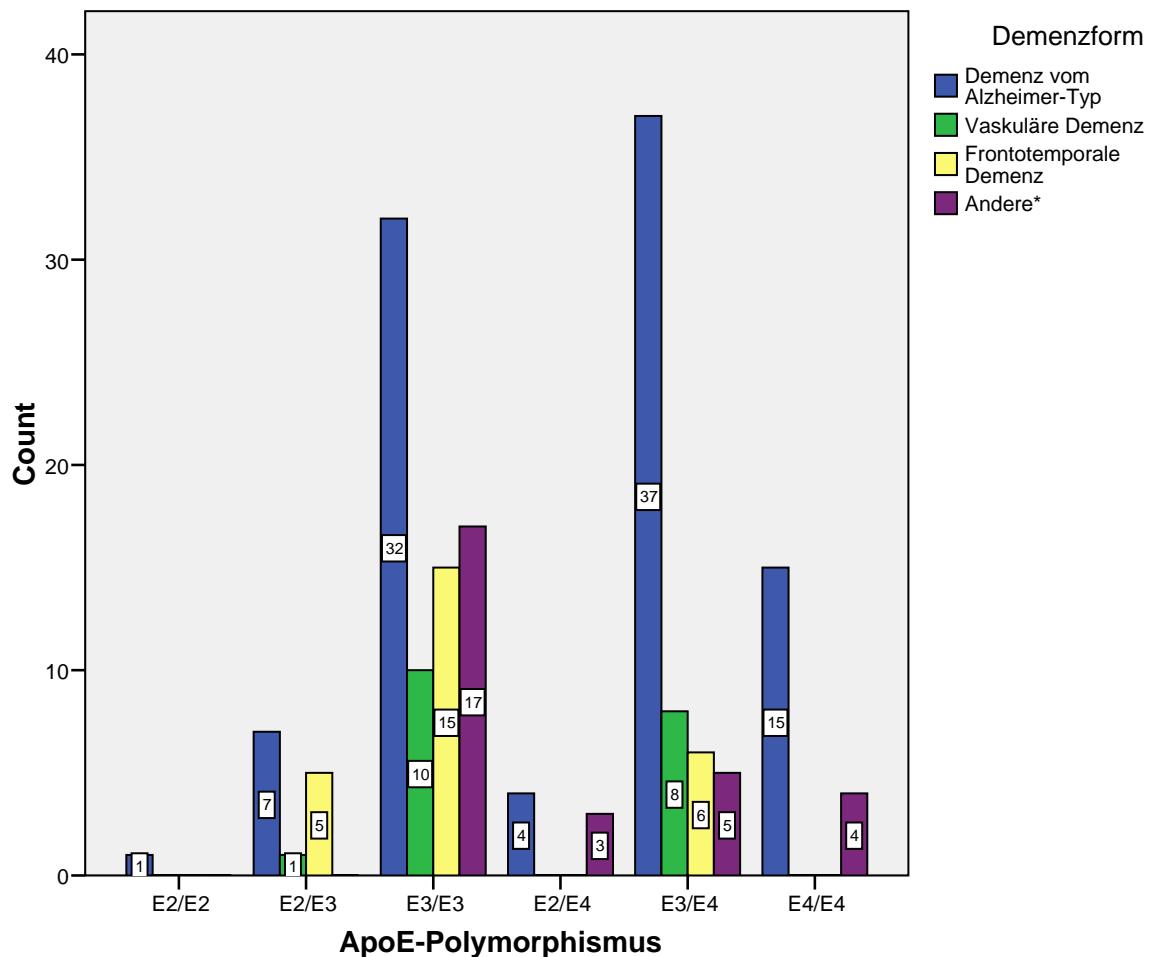
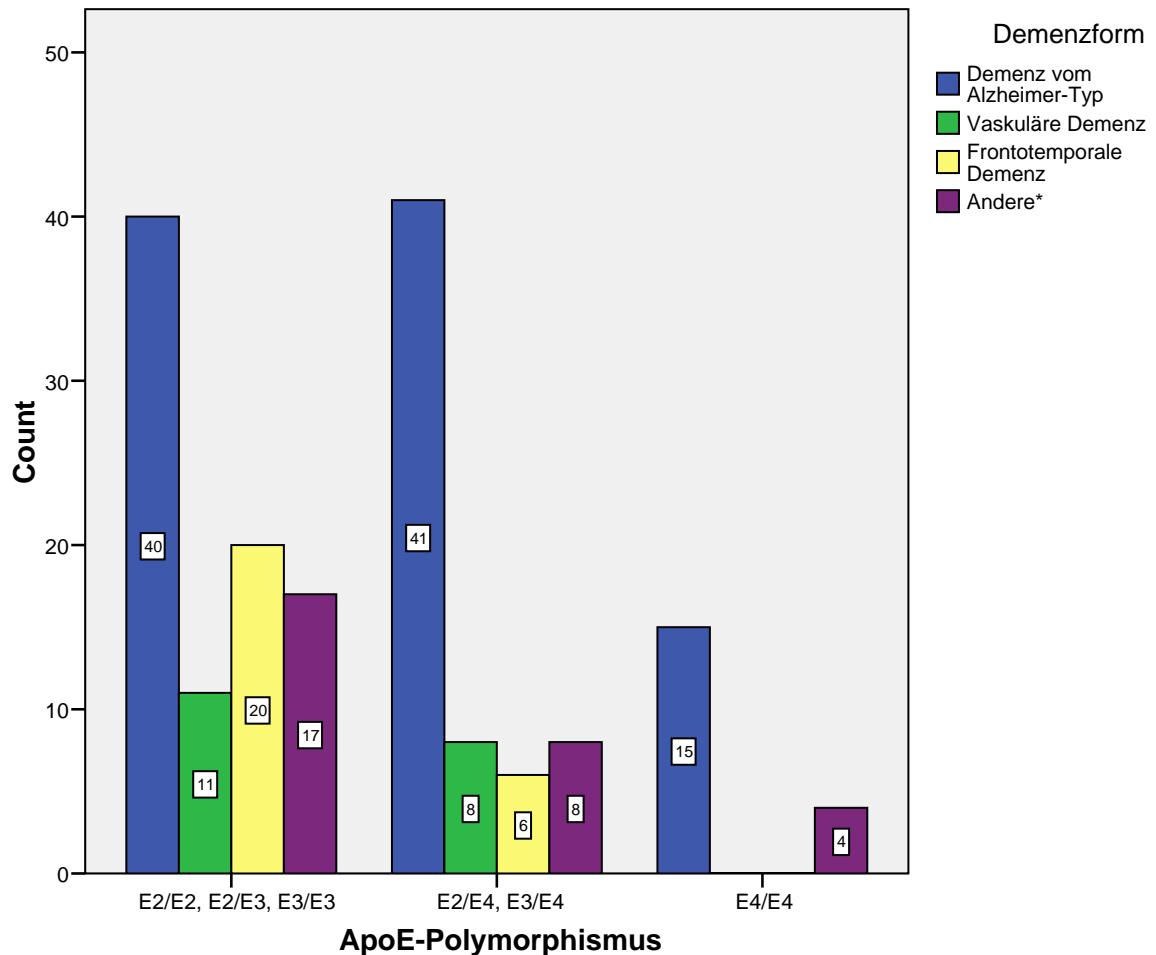


Abb. 3.5.3.1.1: Differenzierung der ApoE-Polymorphismen nach Demenzformen mit Angabe der Häufigkeiten.

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie



3.5.3.1.2: Zahlenmäßige Verteilung der Apo ε4 Allelfrequenzen, getrennt nach Demenzformen.

---

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

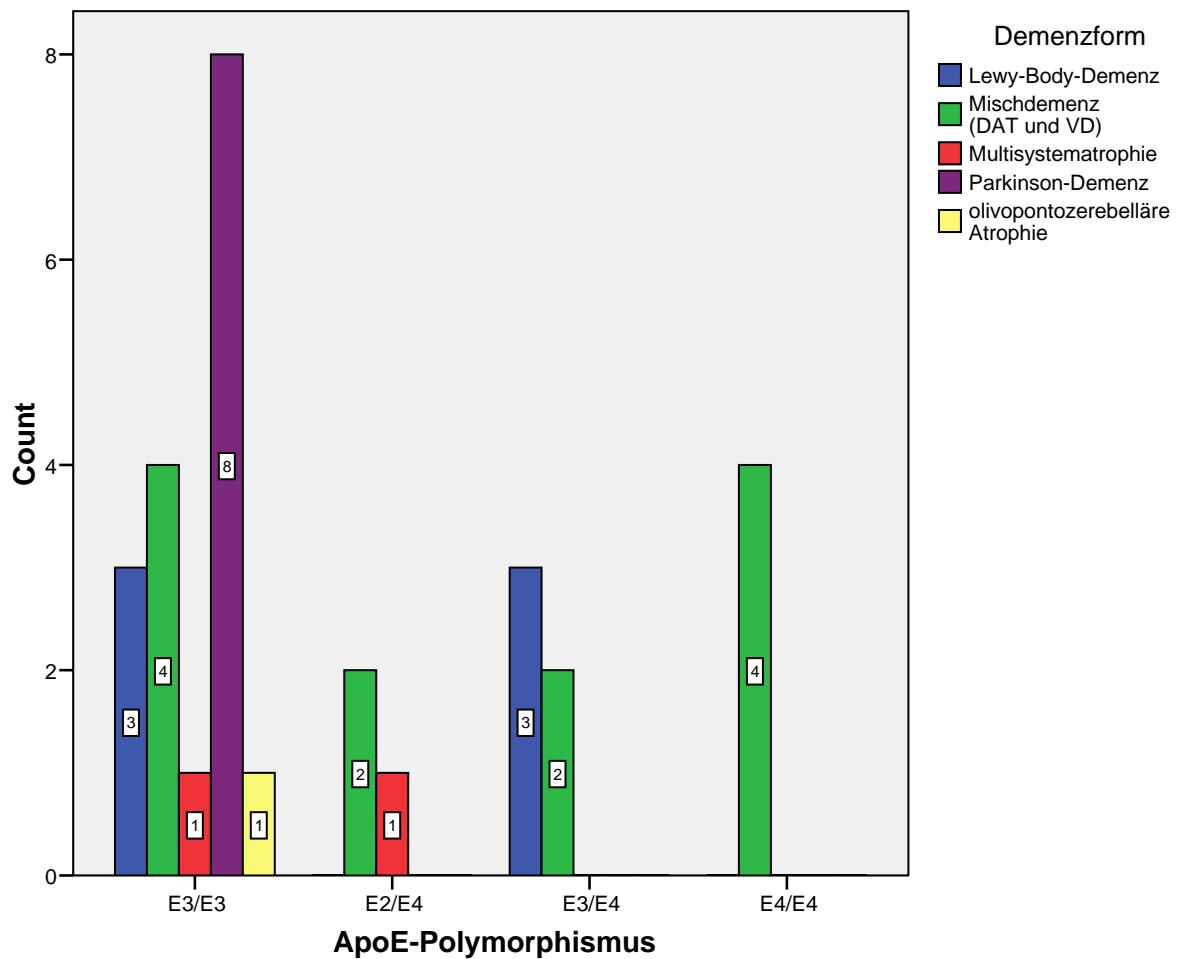
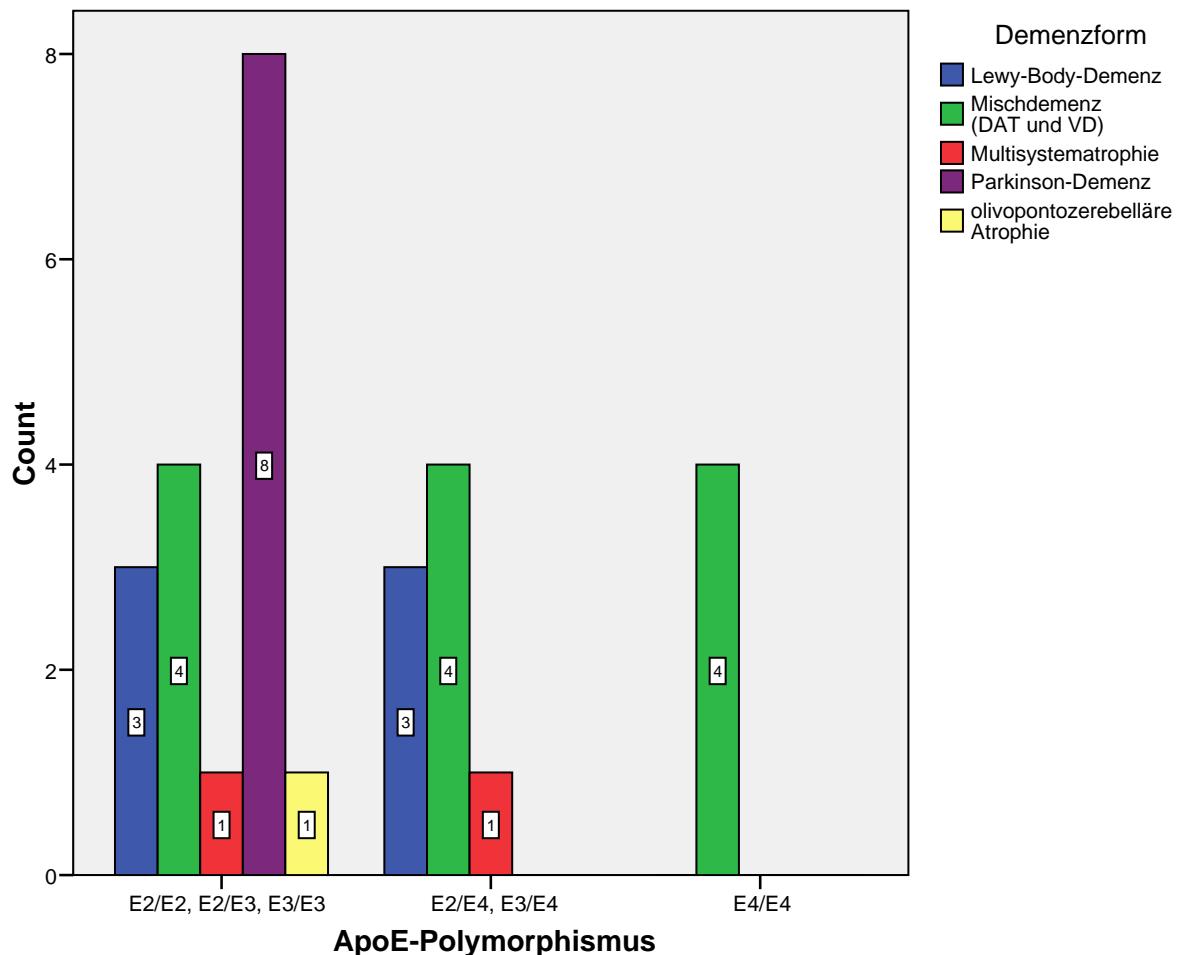


Abb. 3.5.3.2.1: Aufteilung der ApoE-Polymorphismen bei anderen Demenzformen mit Angabe der Häufigkeiten.



3.5.3.2.2: Zahlenmäßige Verteilung der Apo  $\epsilon 4$  Allelfrequenzen bei anderen Demenzformen.

**3.6 Verteilung der Variablen Diabetes mellitus, positive Familienanamnese Demenz, positive Familienanamnese Diabetes mellitus und positive Familienanamnese Demenz und Diabetes mellitus bezüglich der ApoE-Genotypen**

**3.6.1 Statistische Auswertung der erhobenen Daten im Patientenkollektiv, unabhängig von der Demenzform**

**Prävalenz von Diabetes mellitus im Patientenkollektiv, unabhängig von der Demenzform**

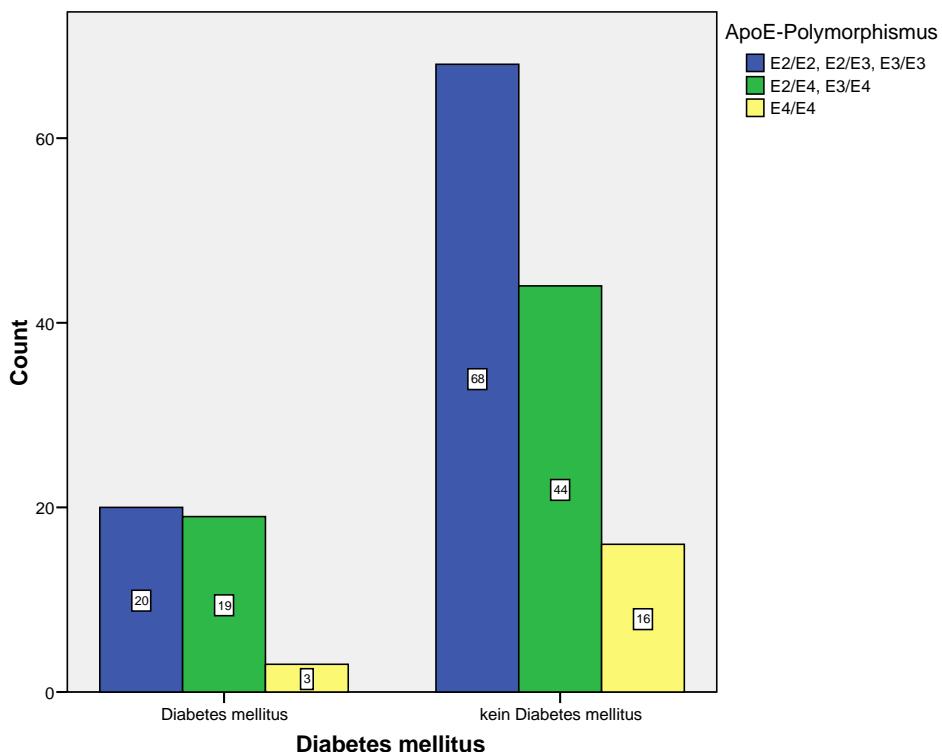


Abb. 3.6.1.1

	Diabetes mellitus		Kein Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	20	22,7	68	77,3	88	100,0
E2/E4, E3/E4	19	30,2	44	69,8	63	100,0
E4/E4	3	15,8	16	84,2	19	100,0
<b>Summe</b>	<b>42</b>	<b>24,7</b>	<b>128</b>	<b>75,3</b>	<b>170</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.1.1

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich dementieller Erkrankungen im untersuchten Patientenkollektiv, unabhängig von der Demenzform**

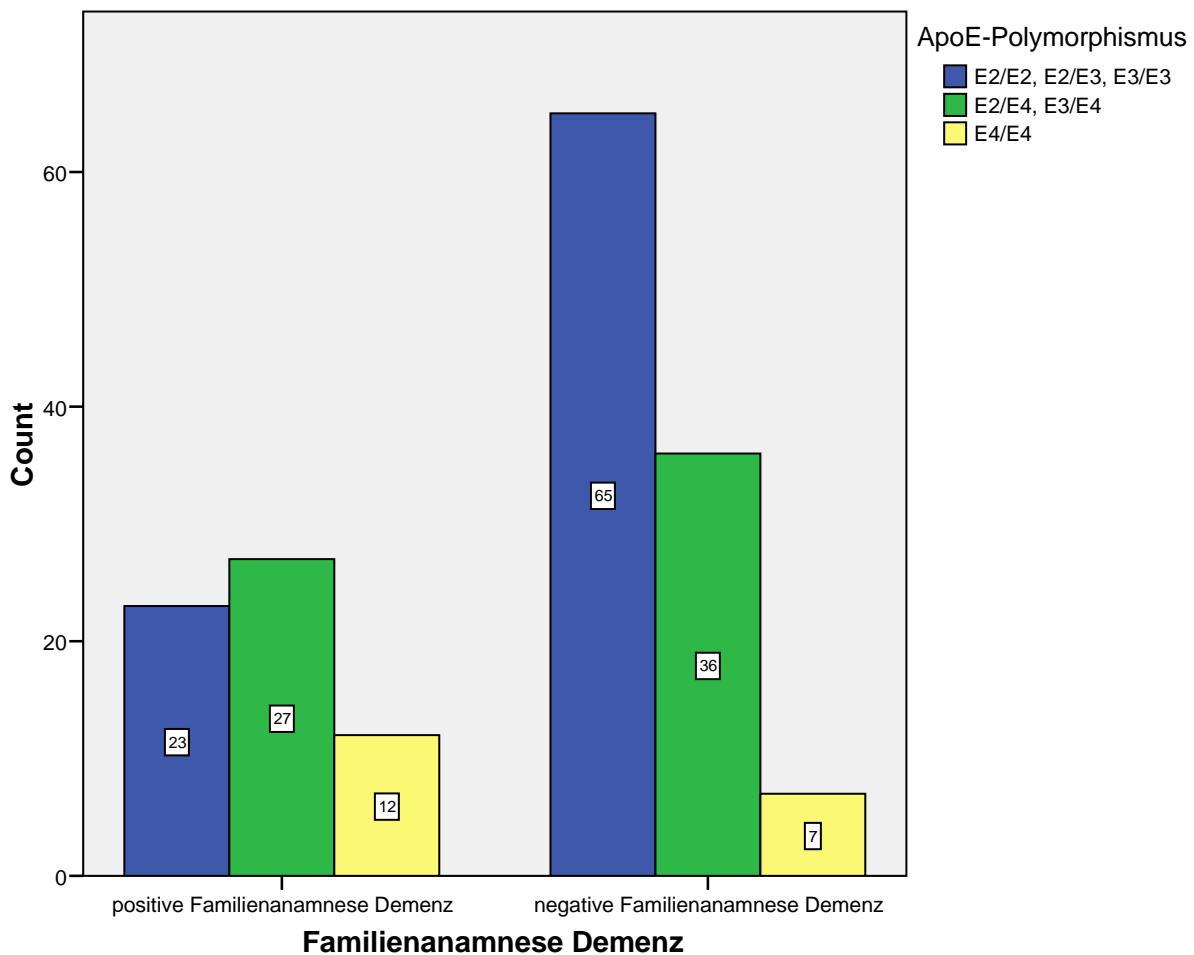


Abb. 3.6.1.2

	Positive Familienanamnese Demenz		Negative Familienanamnese Demenz		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	23	26,1	65	73,9	88	100,0
E2/E4, E3/E4	27	42,9	36	57,1	63	100,0
E4/E4	12	63,2	7	36,8	19	100,0
<b>Summe</b>	<b>62</b>	<b>36,5</b>	<b>108</b>	<b>63,5</b>	<b>170</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.1.2

**Vorliegen einer positiven Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus  
im untersuchten Patientenkollektiv, unabhängig von der Demenzform**

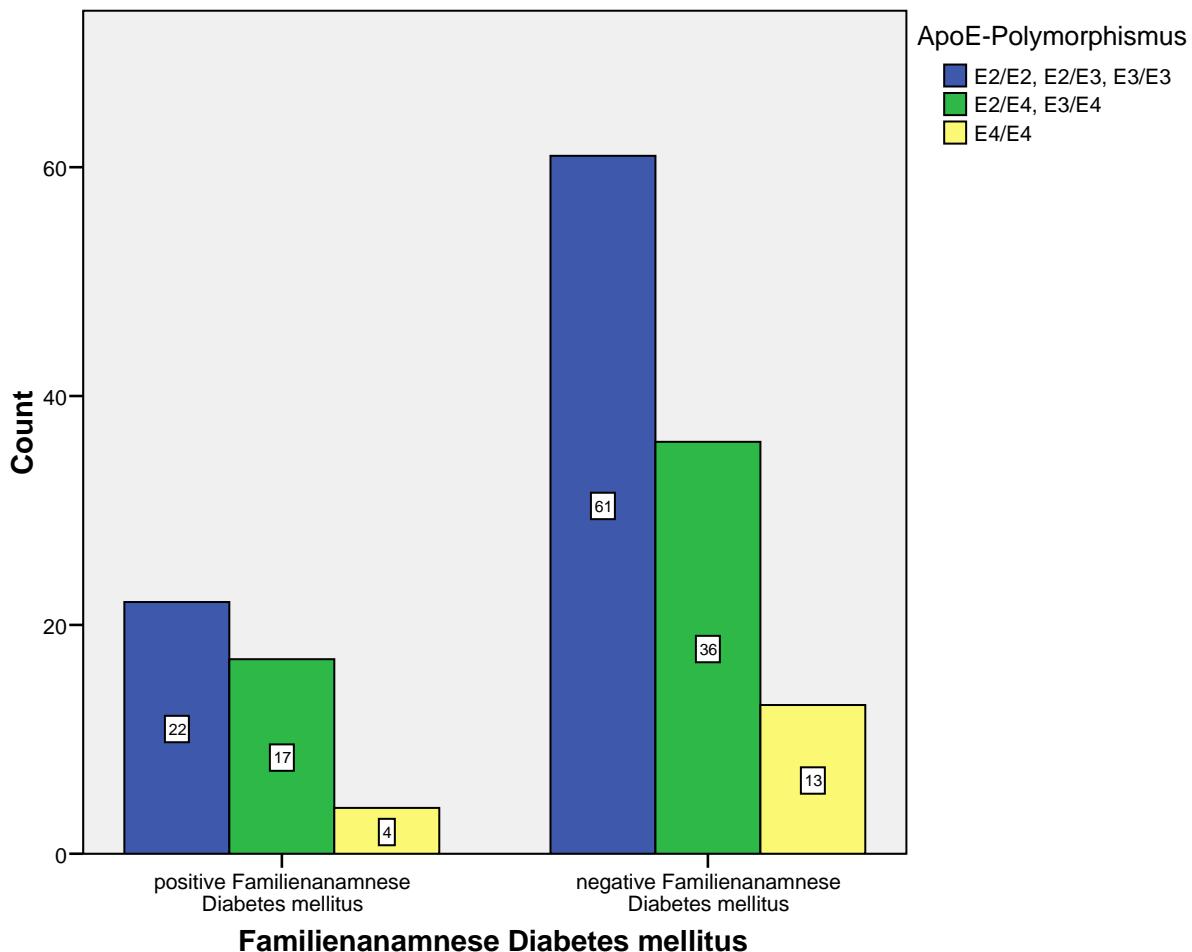


Abb. 3.6.1.3

	Positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	22	26,5	61	73,5	83	100,0
E2/E4, E3/E4	17	32,1	36	67,9	53	100,0
E4/E4	4	23,5	13	76,5	17	100,0
<b>Summe</b>	<b>43</b>	<b>28,1</b>	<b>110</b>	<b>71,9</b>	<b>153</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.1.3

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich Demenz und Diabetes mellitus im untersuchten Patientenkollektiv, unabhängig von der Demenzform**

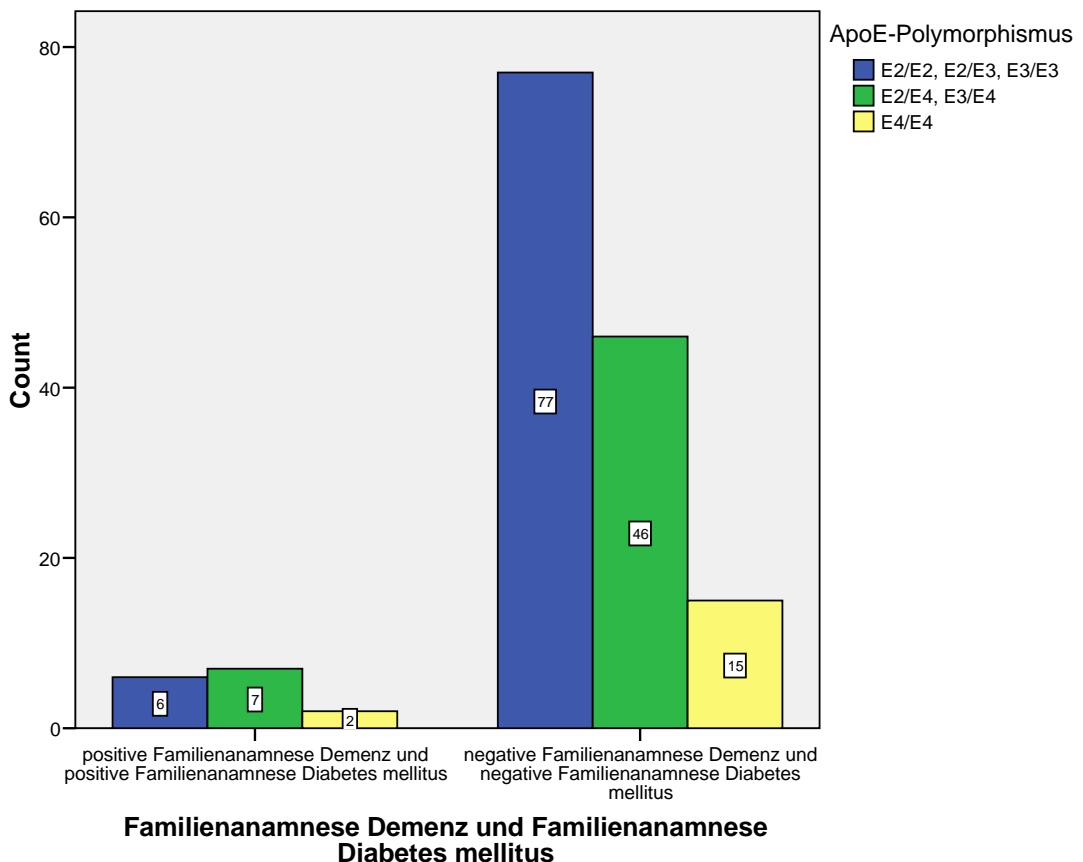


Abb. 3.6.1.4

	Positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Demenz und negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	6	7,2	77	92,8	83	100,0
E2/E4, E3/E4	7	13,2	46	86,8	53	100,0
E4/E4	2	11,8	15	88,2	17	100,0
<b>Summe</b>	<b>15</b>	<b>9,8</b>	<b>138</b>	<b>90,2</b>	<b>153</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.1.4

### 3.6.2 Statistische Auswertung der erhobenen Daten bei Patienten mit DAT

#### Prävalenz von Diabetes mellitus bei Patienten mit DAT

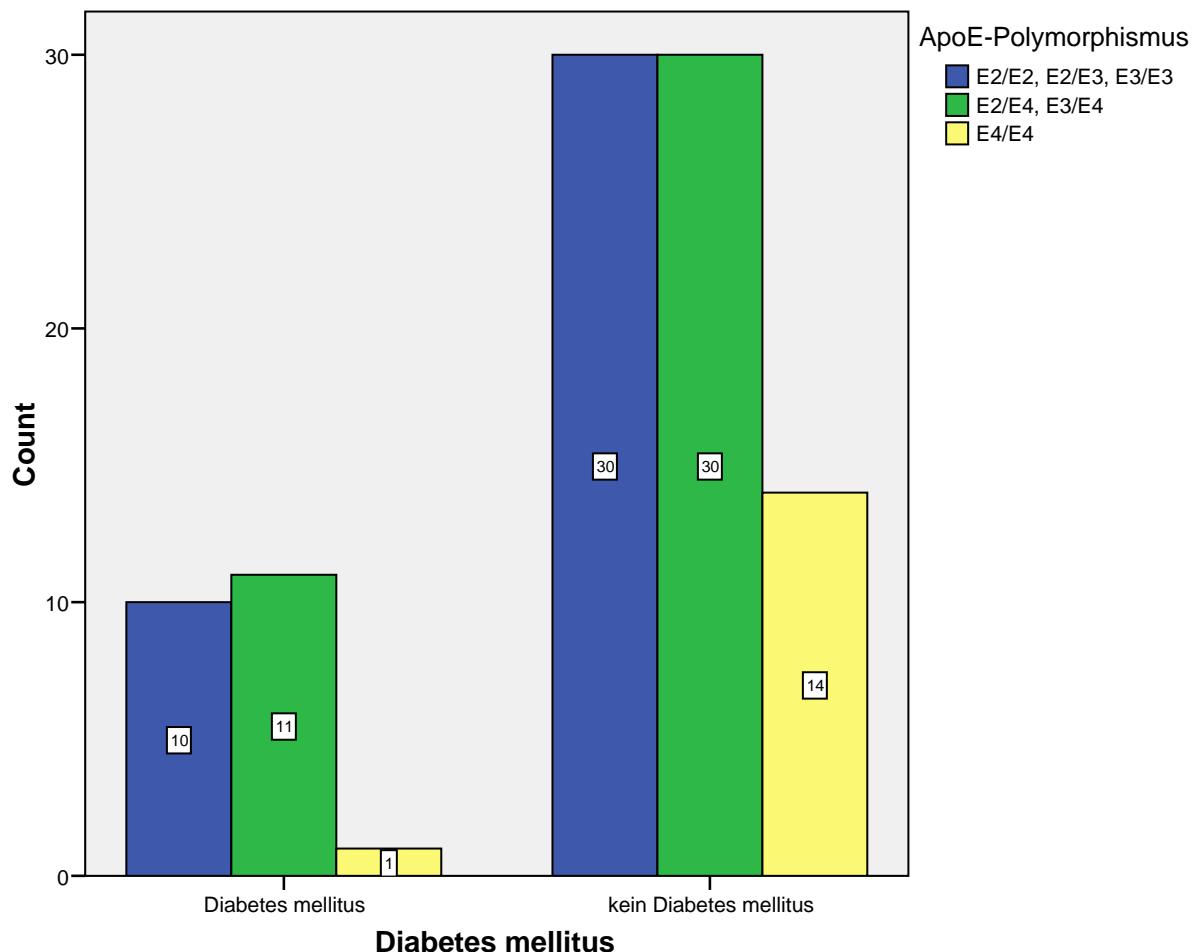


Abb. 3.6.2.1

	Diabetes mellitus		Kein Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	10	25,0	30	75,0	40	100,0
E2/E4, E3/E4	11	26,8	30	73,2	41	100,0
E4/E4	1	6,7	14	93,3	15	100,0
<b>Summe</b>	<b>22</b>	<b>22,9</b>	<b>74</b>	<b>77,1</b>	<b>96</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.2.1

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich dementieller Erkrankungen bei Patienten mit DAT**

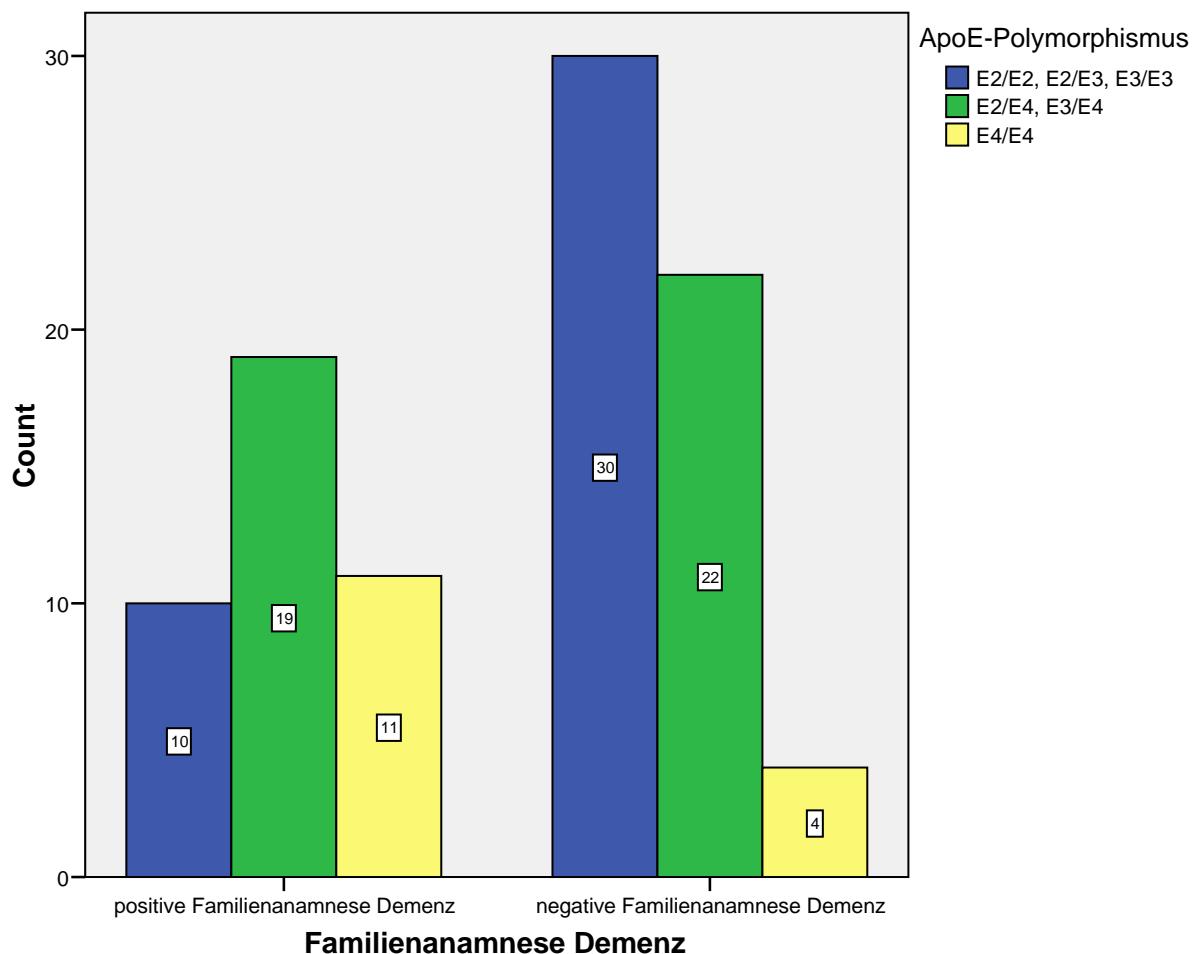


Abb. 3.6.2.2

	Positive Familienanamnese Demenz		Negative Familienanamnese Demenz		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	10	25,0	30	75,0	40	100,0
E2/E4, E3/E4	19	46,3	22	53,7	41	100,0
E4/E4	11	73,3	4	26,7	15	100,0
<b>Summe</b>	<b>40</b>	<b>41,7</b>	<b>56</b>	<b>58,3</b>	<b>96</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.2.2

**Vorliegen einer positiven Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus  
bei Patienten mit DAT**

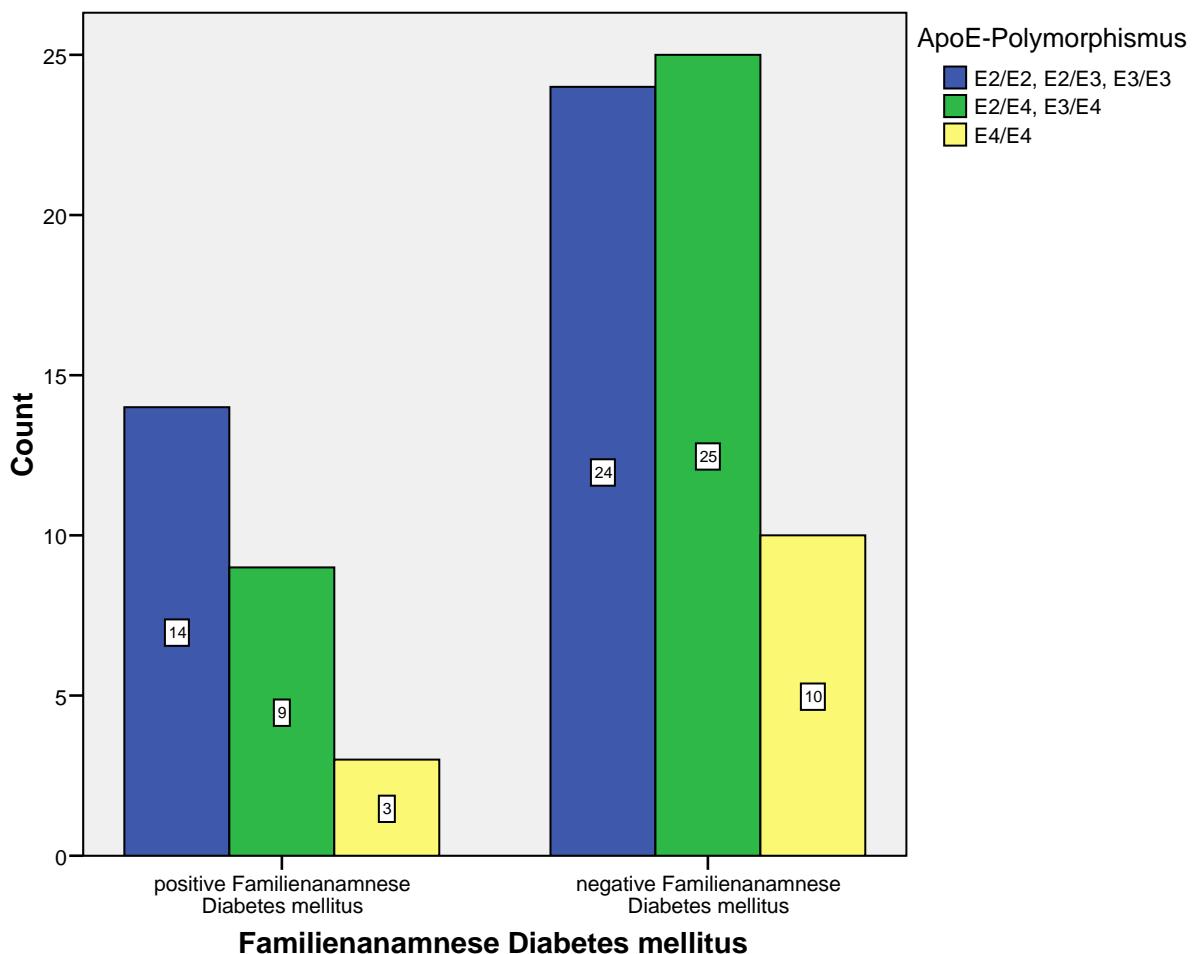


Abb. 3.6.2.3

	Positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	14	36,8	24	63,2	38	100,0
E2/E4, E3/E4	9	26,5	25	73,5	34	100,0
E4/E4	3	23,1	10	76,9	13	100,0
<b>Summe</b>	<b>26</b>	<b>30,6</b>	<b>59</b>	<b>69,4</b>	<b>85</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.2.3

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich Demenz und Diabetes mellitus bei Patienten mit DAT**

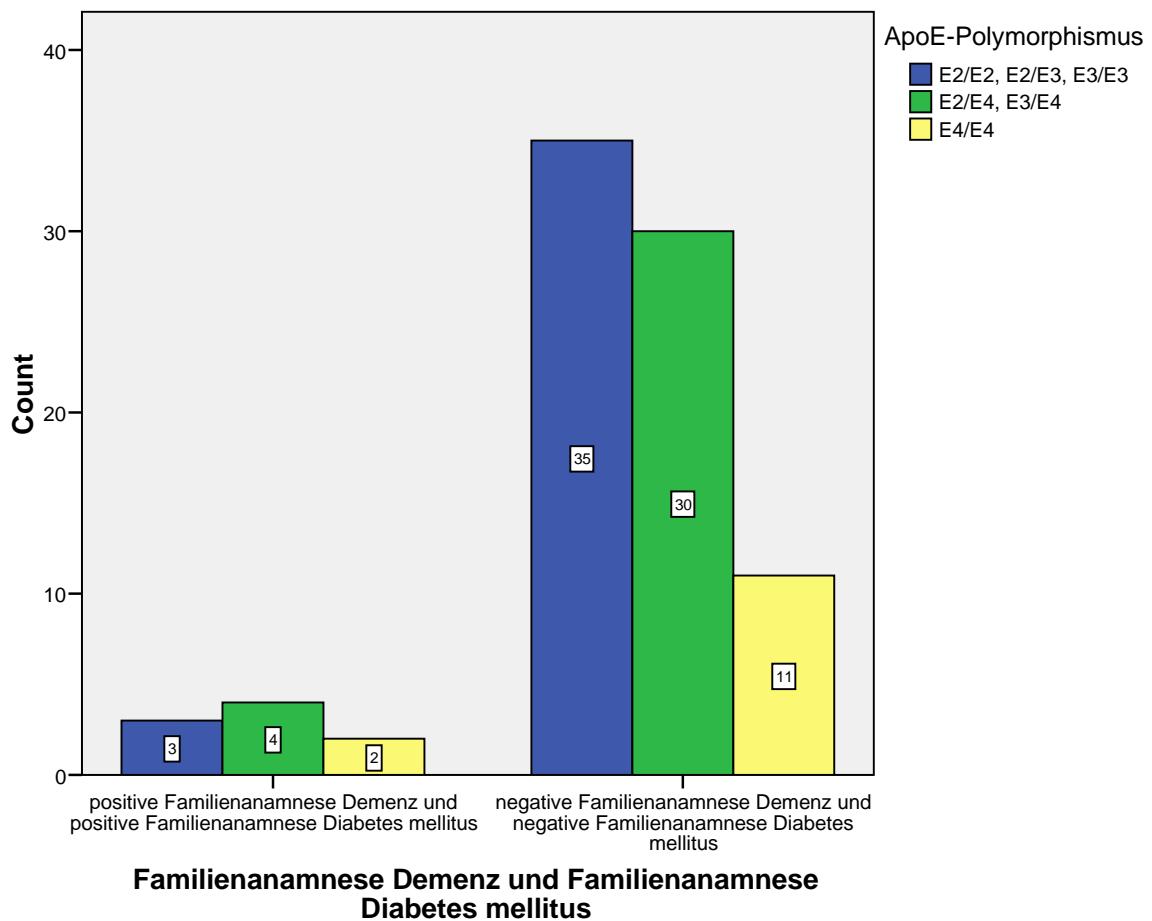


Abb. 3.6.2.4

	Positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Demenz und negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	3	7,9	35	92,1	38	100,0
E2/E4, E3/E4	4	11,8	30	88,2	34	100,0
E4/E4	2	15,4	11	84,6	13	100,0
<b>Summe</b>	<b>9</b>	<b>10,6</b>	<b>76</b>	<b>89,4</b>	<b>85</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.2.4

### 3.6.3 Statistische Auswertung der erhobenen Daten bei Patienten mit VD

#### Prävalenz von Diabetes mellitus bei Patienten mit VD

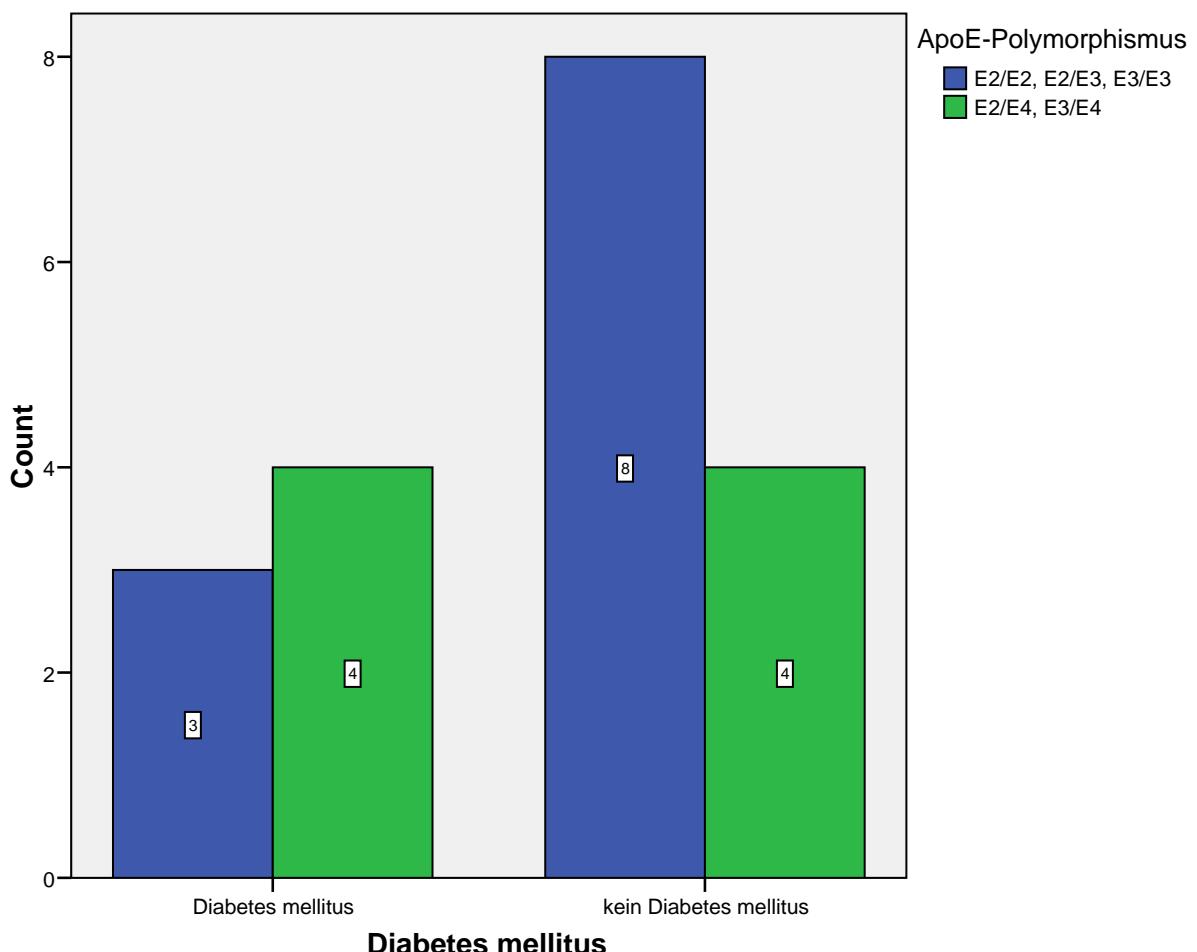


Abb. 3.6.3.1

	Diabetes mellitus		Kein Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	3	27,3	8	72,7	11	100,0
E2/E4, E3/E4	4	50,0	4	50,0	8	100,0
<b>E4/E4</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>7</b>	<b>36,8</b>	<b>12</b>	<b>63,2</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.3.1

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich  
dementieller Erkrankungen bei Patienten mit VD**

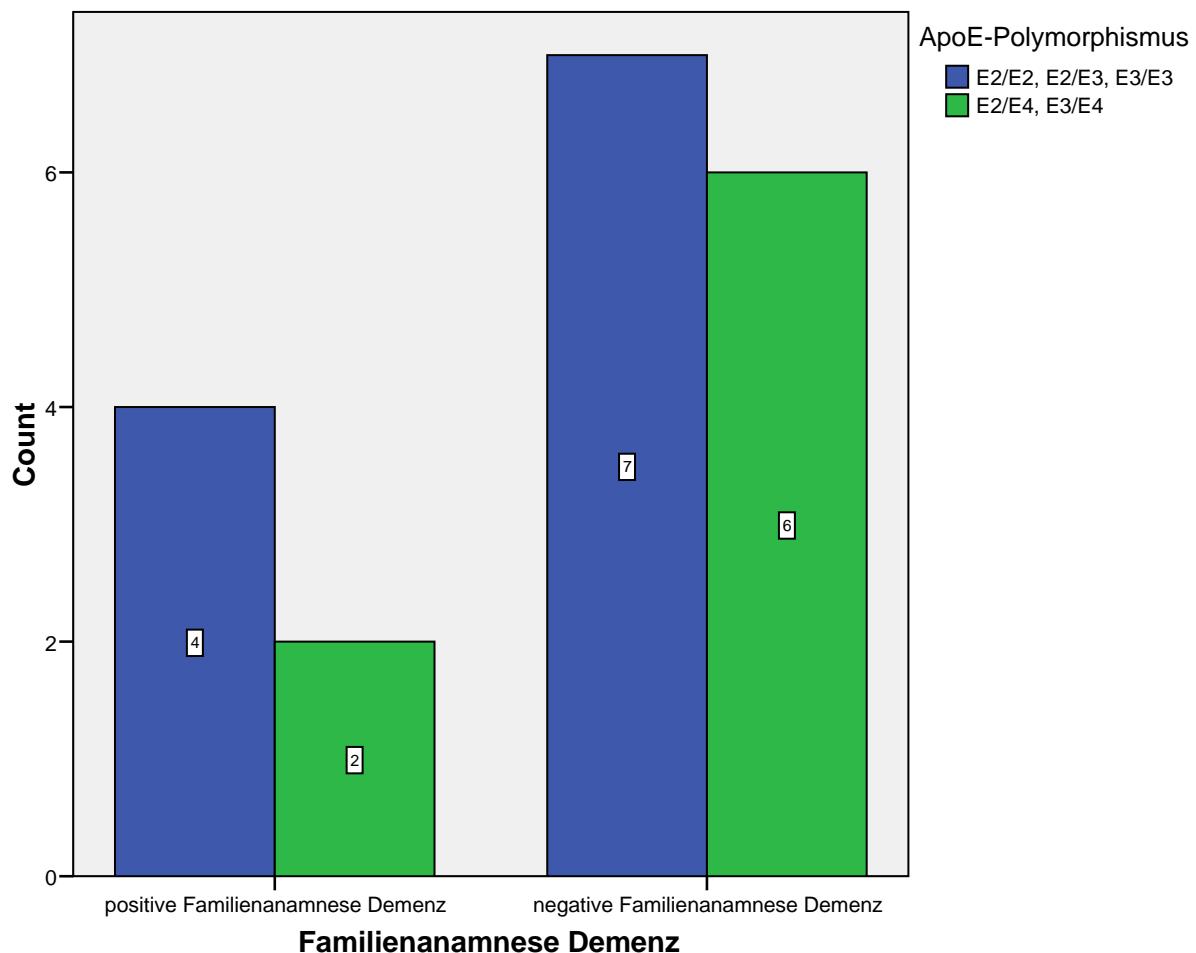


Abb. 3.6.3.2

	Positive Familienanamnese Demenz		Negative Familienanamnese Demenz		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	4	36,4	7	63,6	11	100,0
E2/E4, E3/E4	2	25,0	6	75,0	8	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>6</b>	<b>31,6</b>	<b>13</b>	<b>68,4</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.3.2

**Vorliegen einer positiven Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus bei Patienten mit VD**

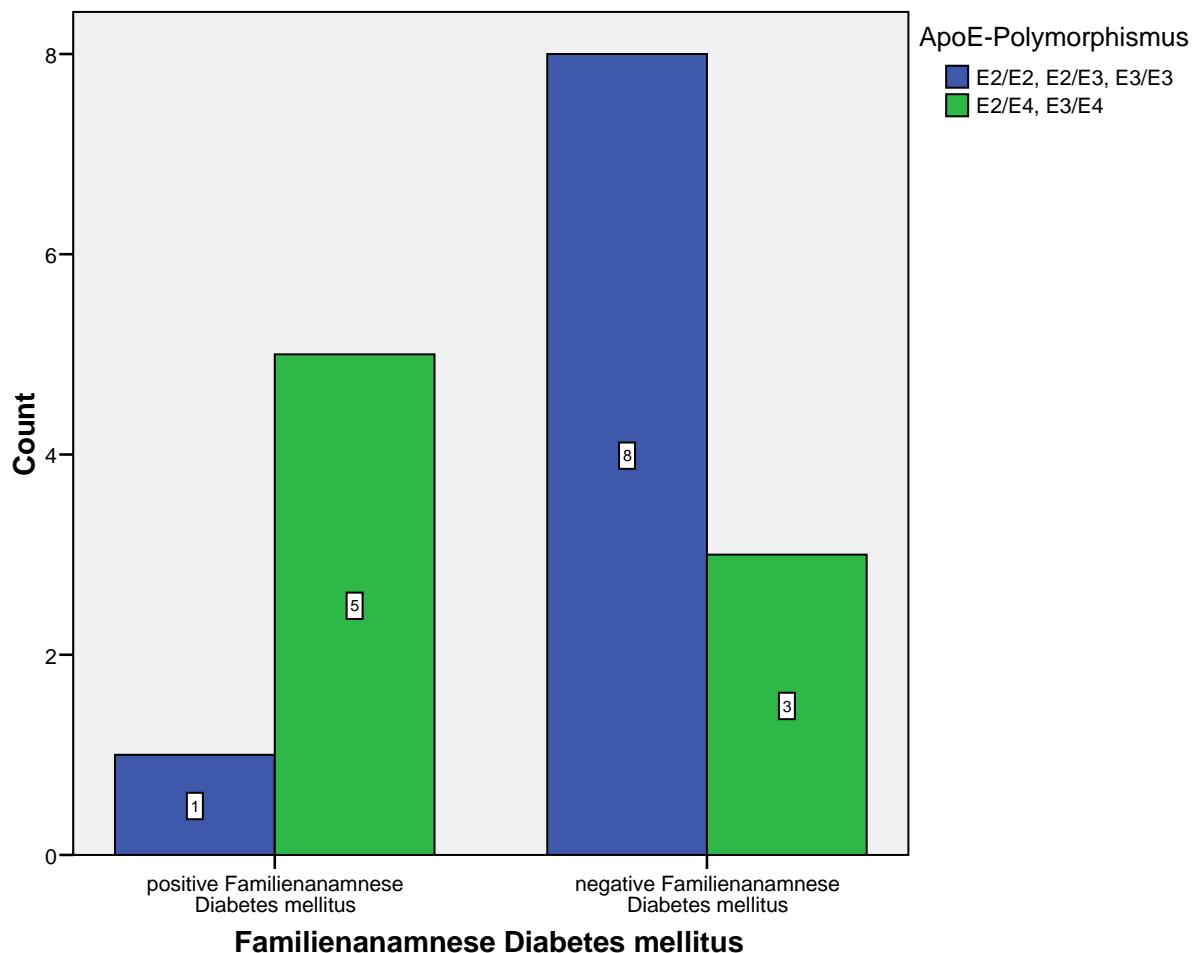


Abb. 3.6.3.3

	Positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	1	11,1	8	88,9	9	100,0
E2/E4, E3/E4	5	62,5	3	37,5	8	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>6</b>	<b>35,3</b>	<b>11</b>	<b>64,7</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.3.3

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich Demenz und Diabetes mellitus bei Patienten mit VD**

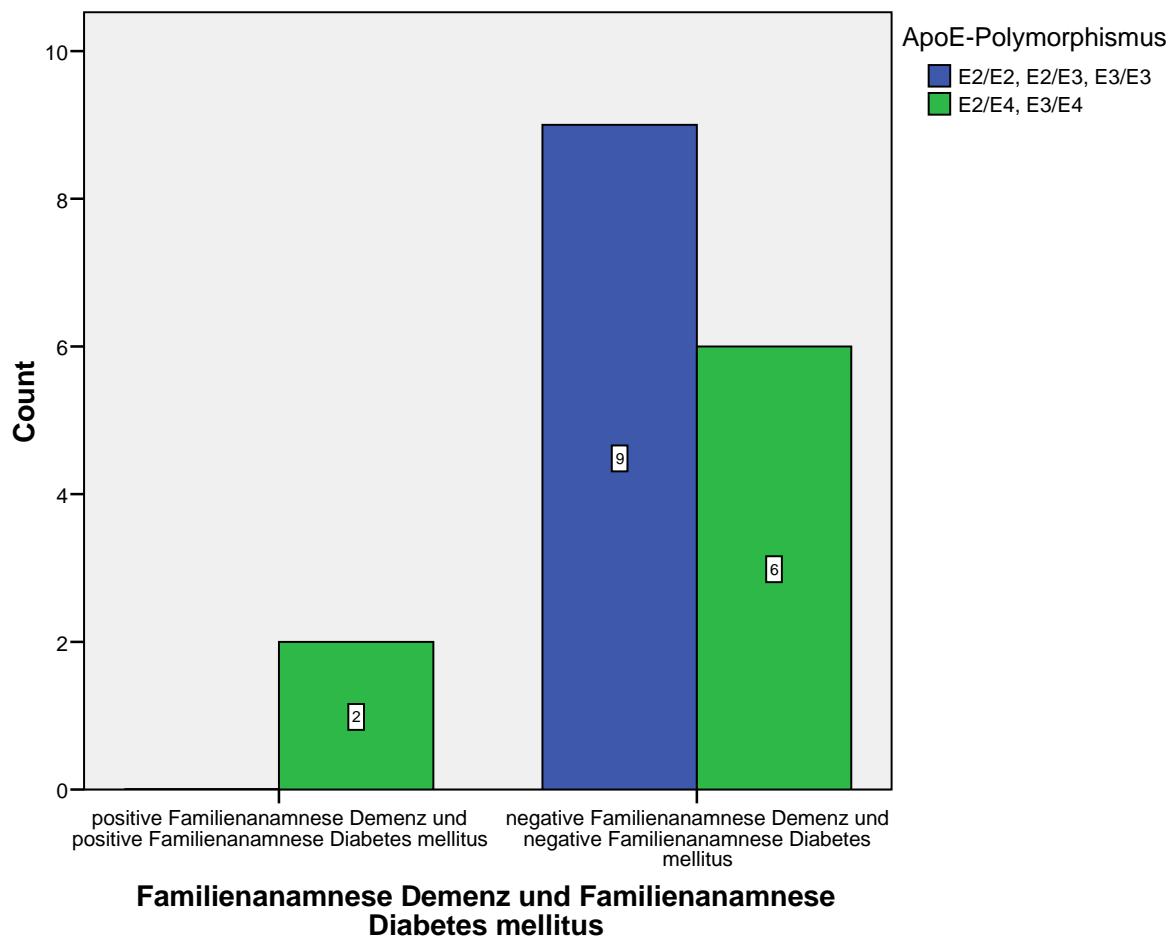


Abb. 3.6.3.4

	Positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Demenz und negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	0	0,0	9	100,0	9	100,0
E2/E4, E3/E4	2	25,0	6	75,0	8	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>2</b>	<b>11,8</b>	<b>15</b>	<b>88,2</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.3.4

**3.6.4 Statistische Auswertung der erhobenen Daten bei Patienten mit FTD**

**Prävalenz von Diabetes mellitus bei Patienten mit FTD**

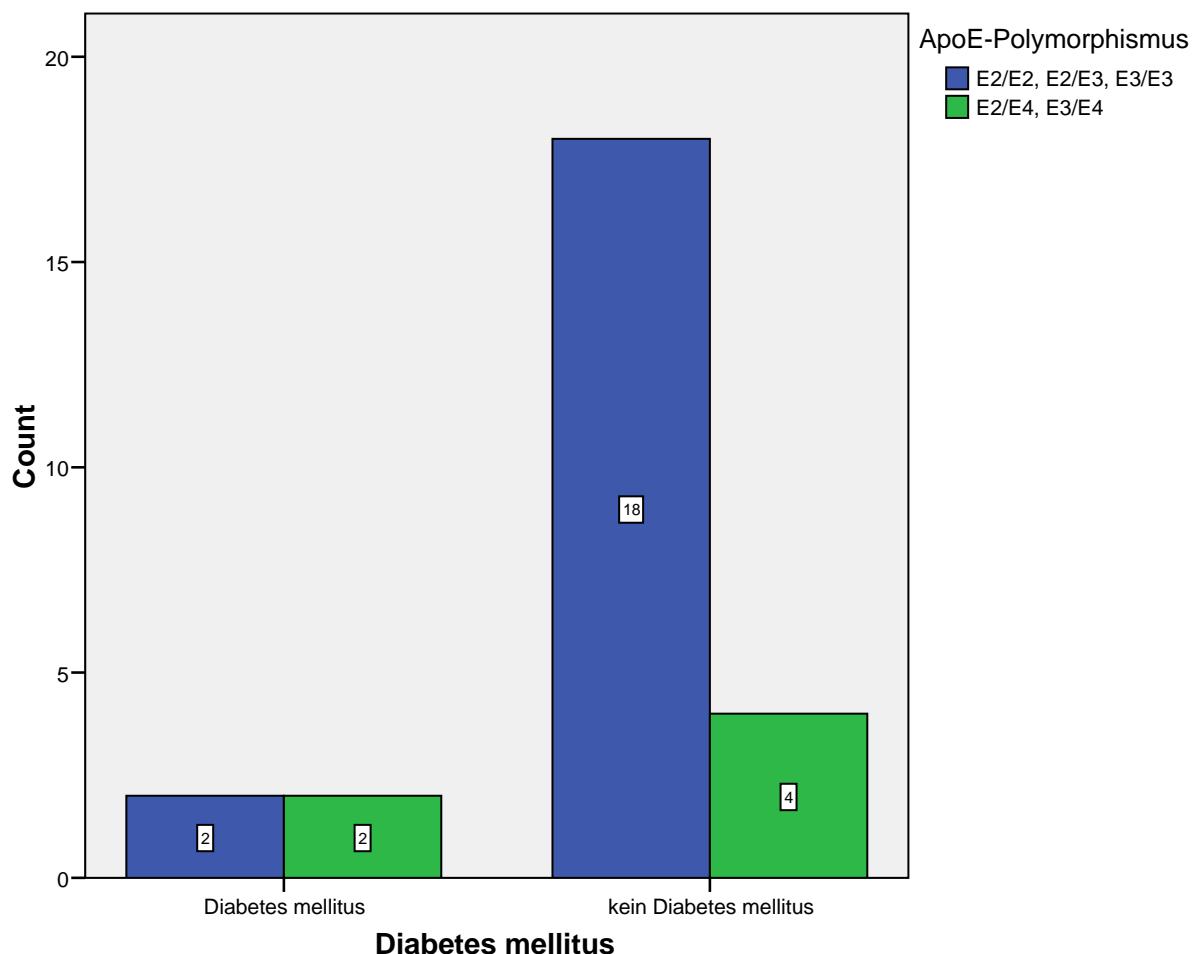


Abb. 3.6.4.1

	Diabetes mellitus		Kein Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	2	10,0	18	90,0	20	100,0
E2/E4, E3/E4	2	33,3	4	66,7	6	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>4</b>	<b>15,4</b>	<b>22</b>	<b>84,6</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.4.1

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich  
dementieller Erkrankungen bei Patienten mit FTD**

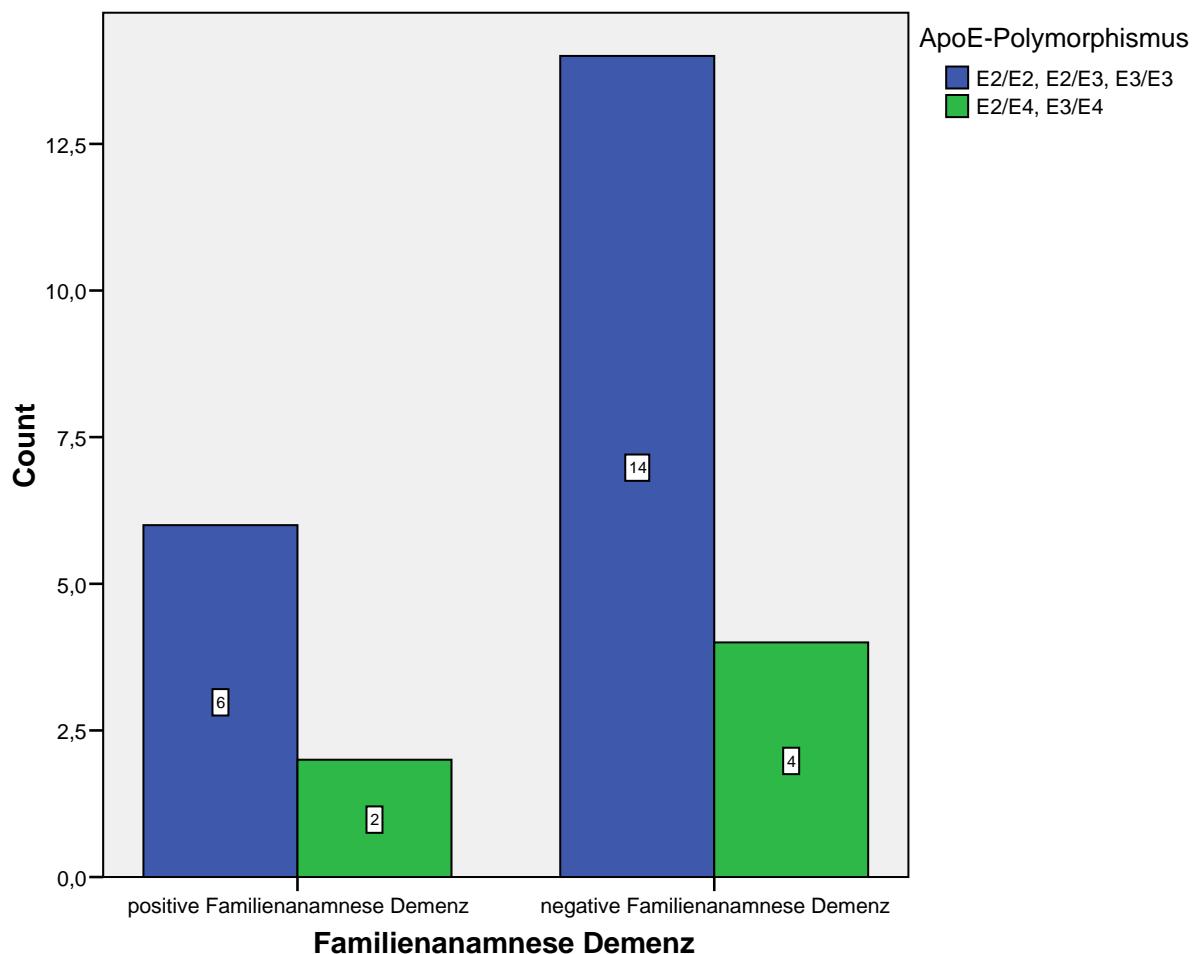


Abb. 3.6.4.2

	Positive Familienanamnese Demenz		Negative Familienanamnese Demenz		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	6	30,0	14	70,0	20	100,0
E2/E4, E3/E4	2	33,3	4	66,7	6	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>8</b>	<b>30,8</b>	<b>18</b>	<b>69,2</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.4.2

**Vorliegen einer positiven Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus  
bei Patienten mit FTD**

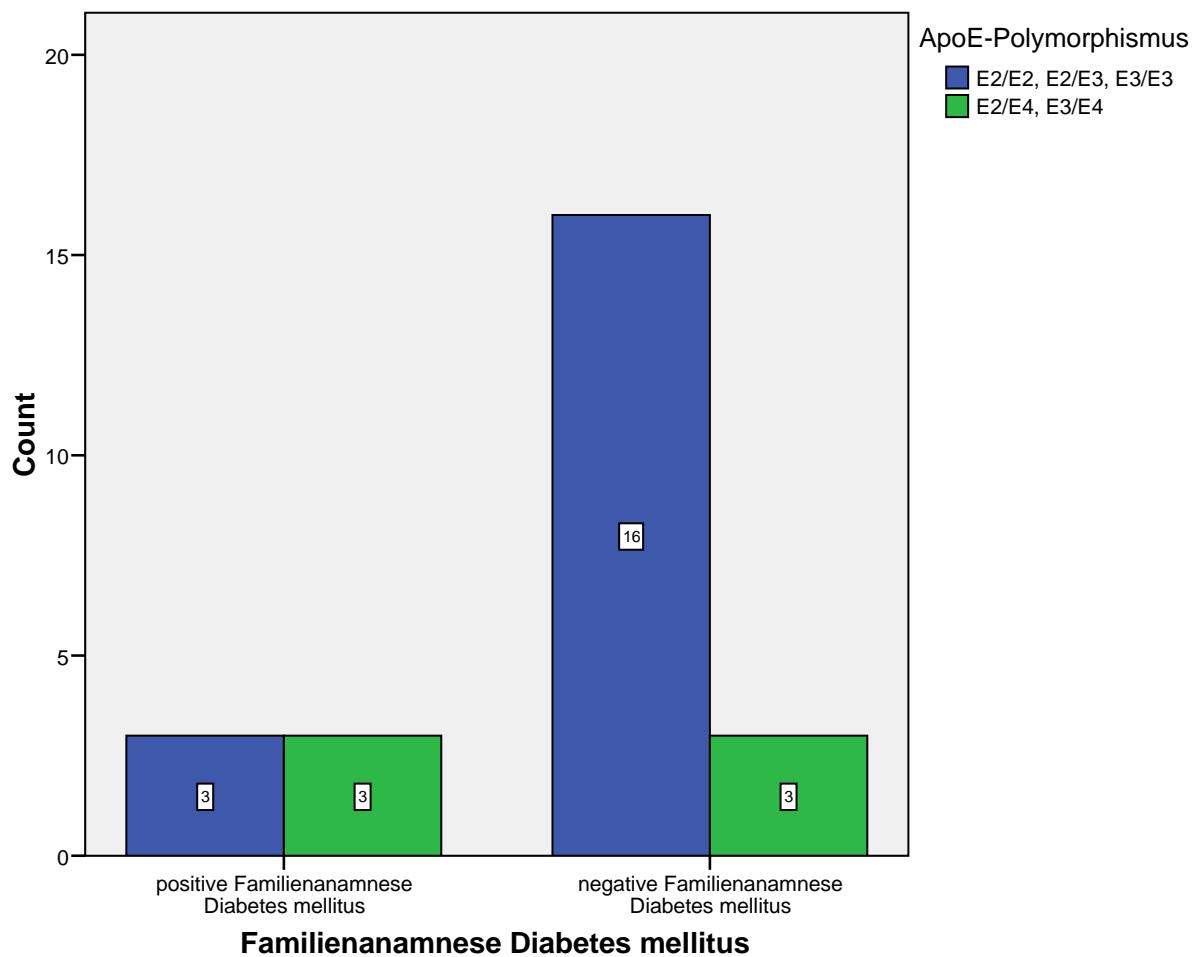


Abb. 3.6.4.3

	Positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	3	15,8	16	84,2	19	100,0
E2/E4, E3/E4	3	50,0	3	50,0	6	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>6</b>	<b>24,0</b>	<b>19</b>	<b>76,0</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.4.3

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich Demenz und Diabetes mellitus bei Patienten mit FTD**

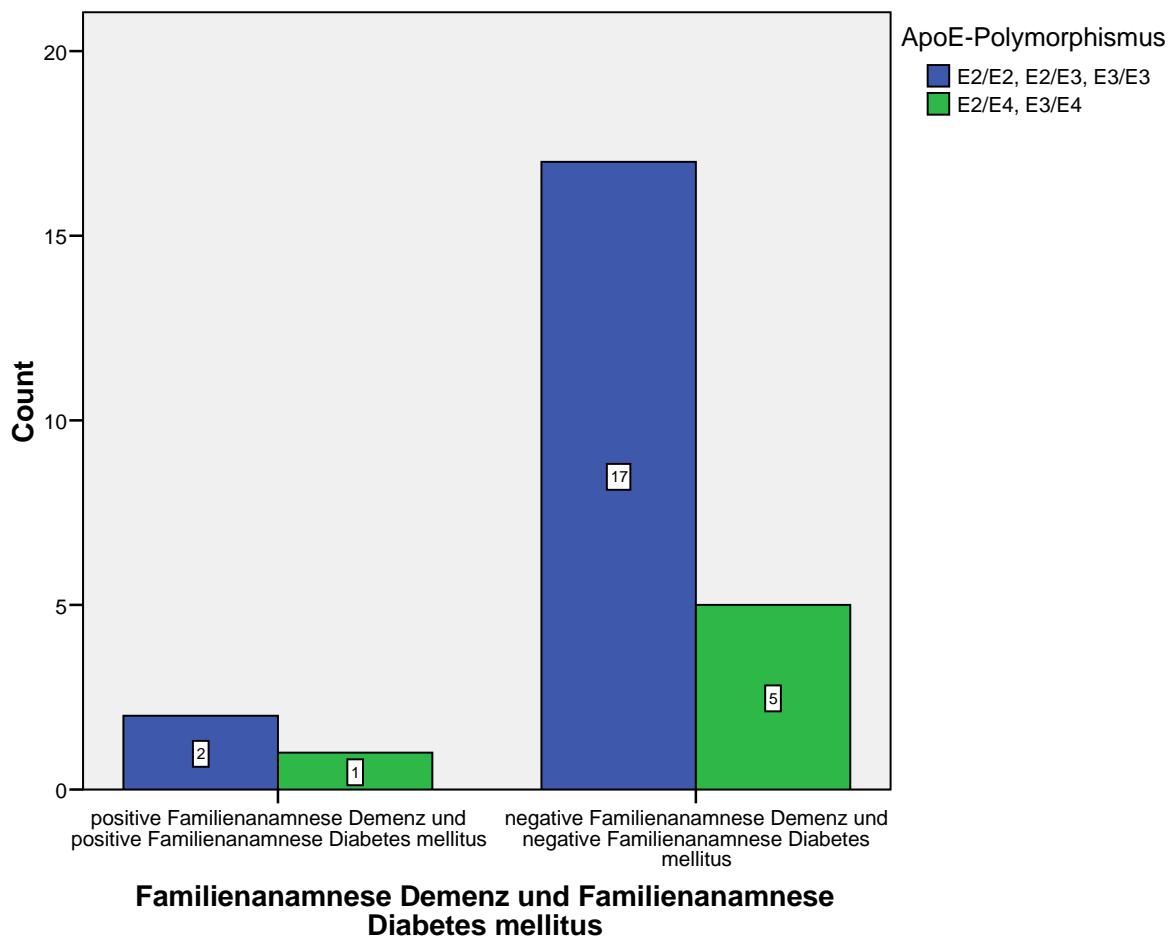


Abb. 3.6.4.4

	Positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Demenz und negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	2	10,5	17	89,5	19	100,0
E2/E4, E3/E4	1	16,7	5	83,3	6	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>3</b>	<b>12,0</b>	<b>22</b>	<b>88,0</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.4.4

**3.6.5 Statistische Auswertung der erhobenen Daten bei Patienten mit anderen Demenzformen\***

**Prävalenz von Diabetes mellitus bei Patienten mit anderen Demenzformen\***

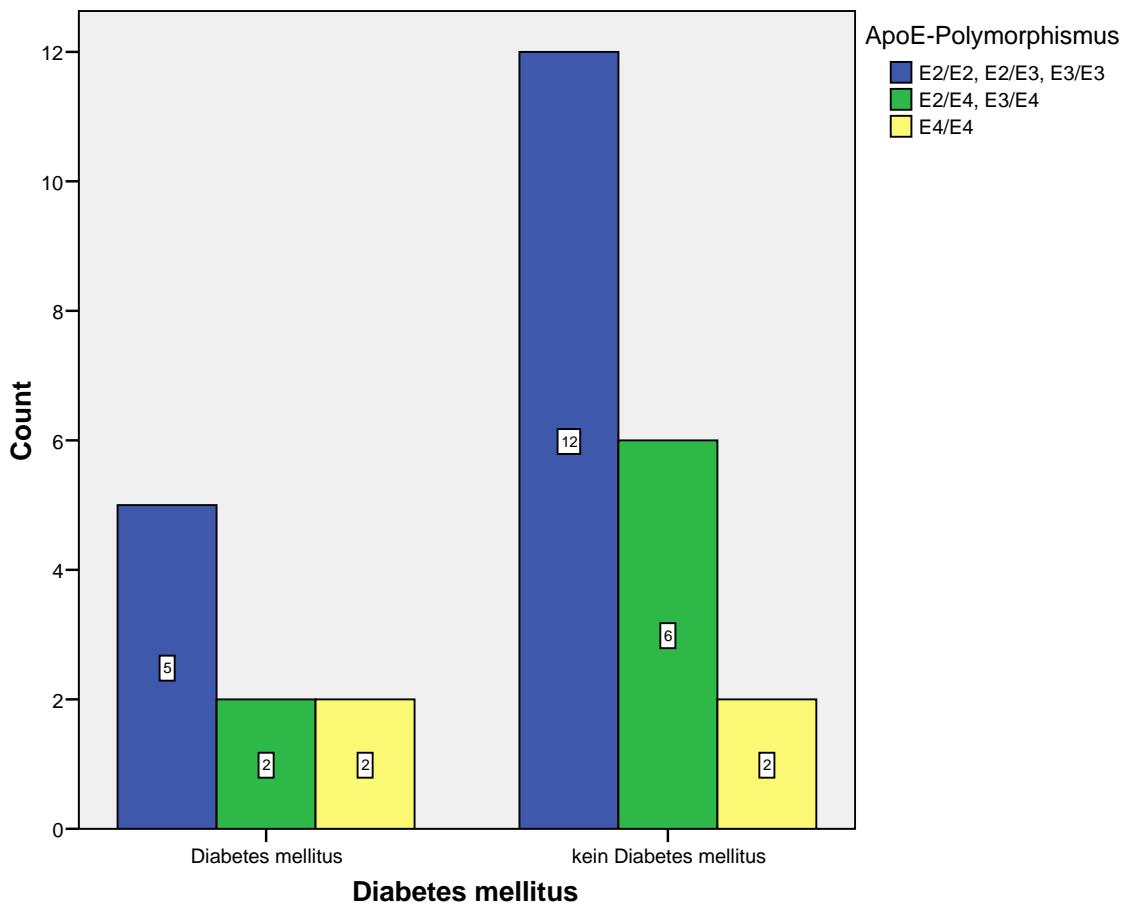


Abb. 3.6.5.1

	Diabetes mellitus		Kein Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	5	29,4	12	70,6	17	100,0
E2/E4, E3/E4	2	25,0	6	75,0	8	100,0
E4/E4	2	50,0	2	50,0	4	100,0
<b>Summe</b>	<b>9</b>	<b>31,0</b>	<b>20</b>	<b>69,0</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.5.1

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich dementieller Erkrankungen bei Patienten mit anderen Demenzformen\***

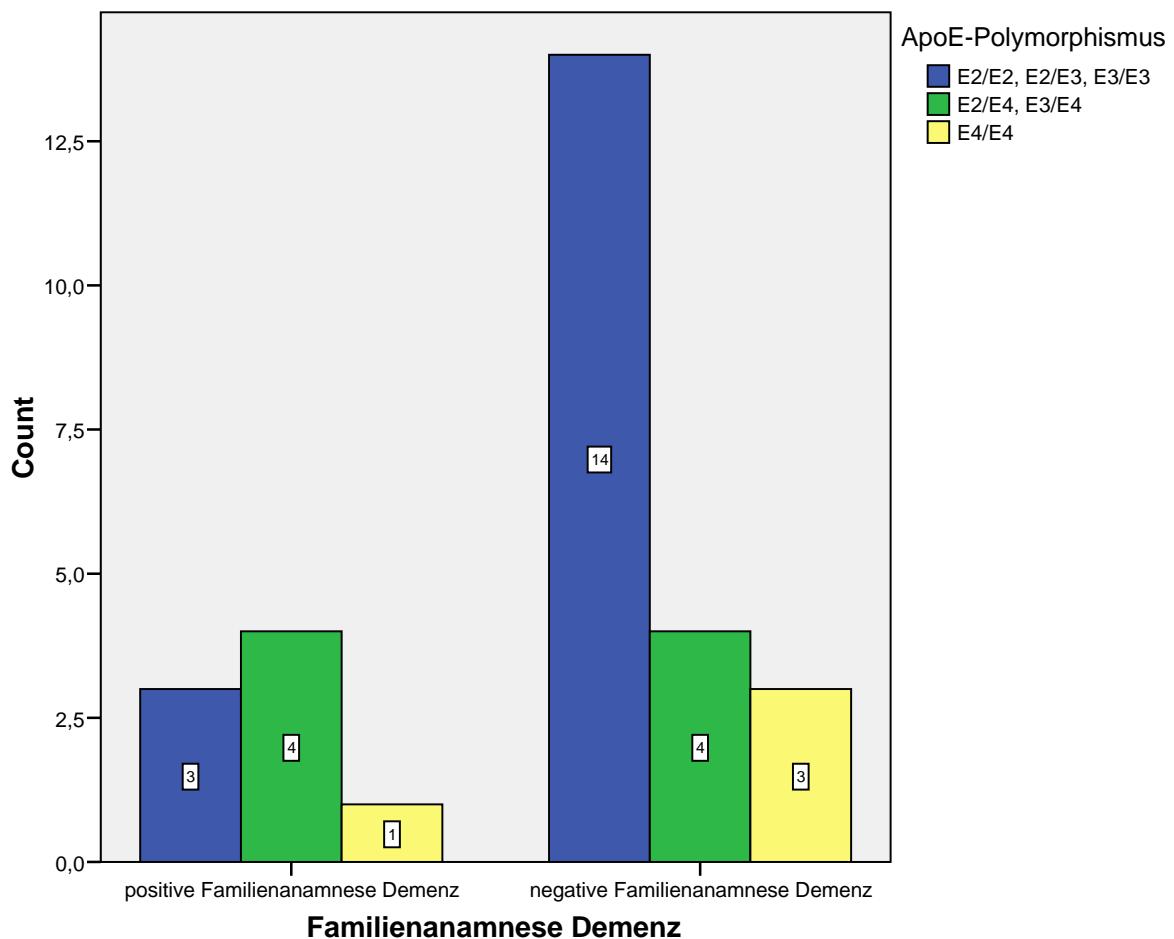


Abb. 3.6.5.2

	Positive Familienanamnese Demenz		Negative Familienanamnese Demenz		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	3	17,6	14	82,4	17	100,0
E2/E4, E3/E4	4	50,0	4	50,0	8	100,0
E4/E4	1	25,0	3	75,0	4	0,0
<b>Summe</b>	<b>8</b>	<b>27,6</b>	<b>21</b>	<b>72,4</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>

Abb. 3.6.5.2

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

**Vorliegen einer positiven Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus bei Patienten mit anderen Demenzformen\***

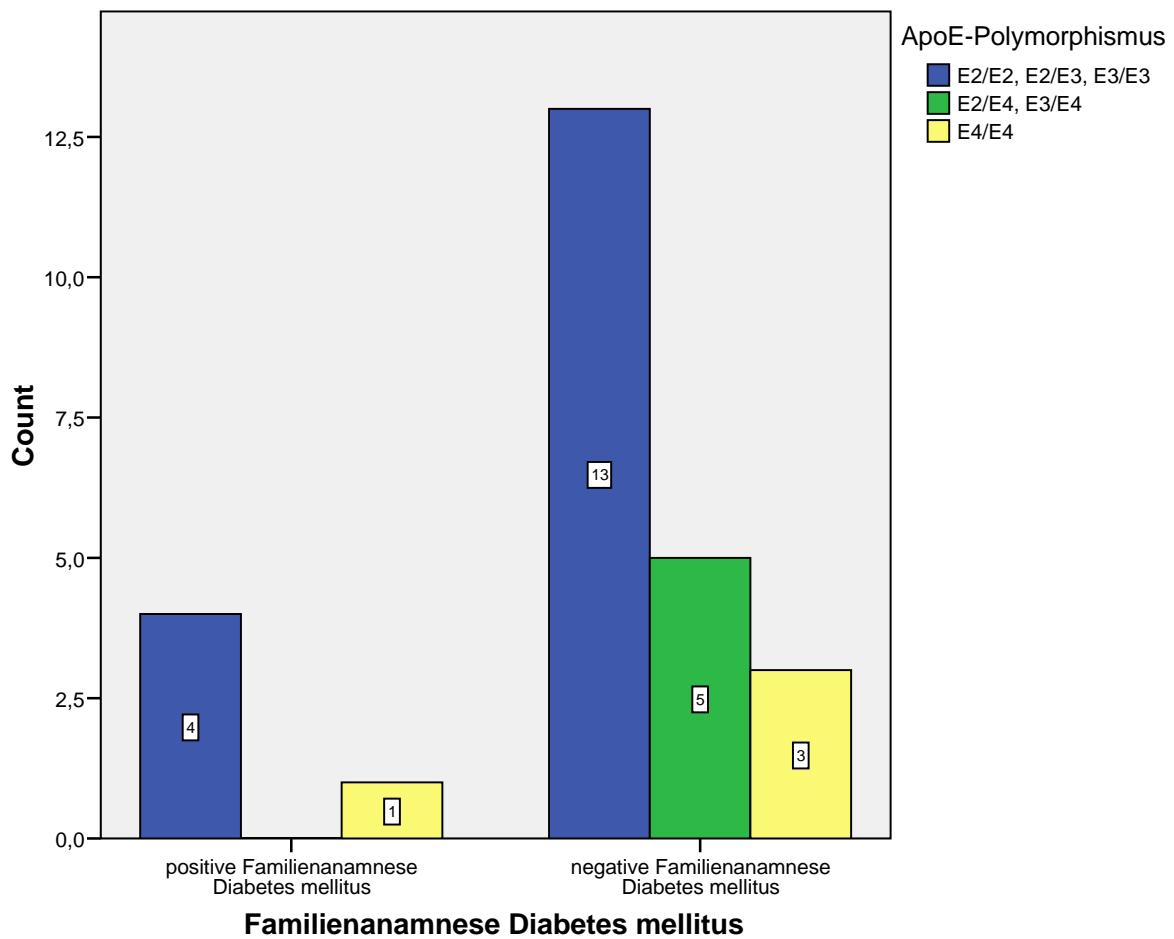


Abb. 3.6.5.3

	Positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	4	23,5	13	76,5	17	100,0
E2/E4, E3/E4	0	0,0	5	100,0	5	100,0
E4/E4	1	25,0	3	75,0	4	0,0
<b>Summe</b>	<b>5</b>	<b>19,2</b>	<b>21</b>	<b>80,8</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.5.3

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich Demenz und Diabetes mellitus bei Patienten mit anderen Demenzformen\***

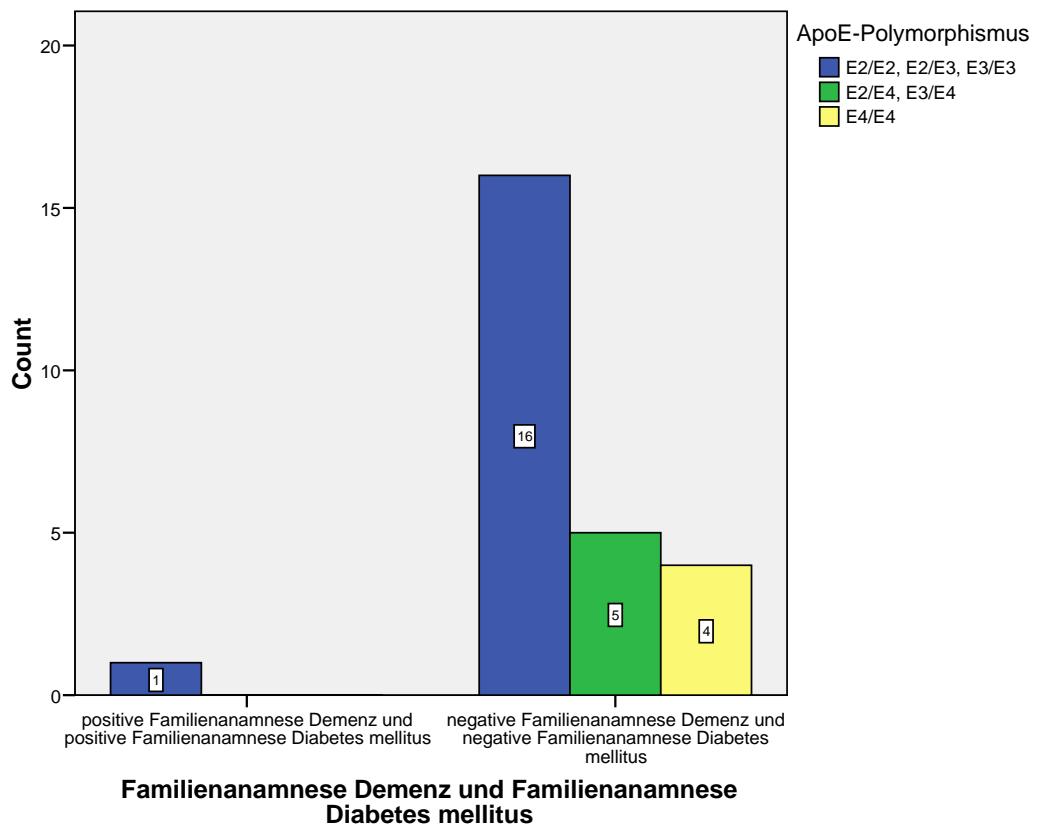


Abb. 3.6.5.4

	Positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Demenz und negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	1	5,9	16	94,1	17	100,0
E2/E4, E3/E4	0	0,0	5	100,0	5	100,0
E4/E4	0	0,0	4	100,0	4	0,0
<b>Summe</b>	<b>1</b>	<b>3,8</b>	<b>25</b>	<b>96,2</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.5.4

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

**3.6.6 Statistische Auswertung der erhobenen Daten im Kontrollkollektiv**

**Prävalenz von Diabetes mellitus im Kontrollkollektiv**

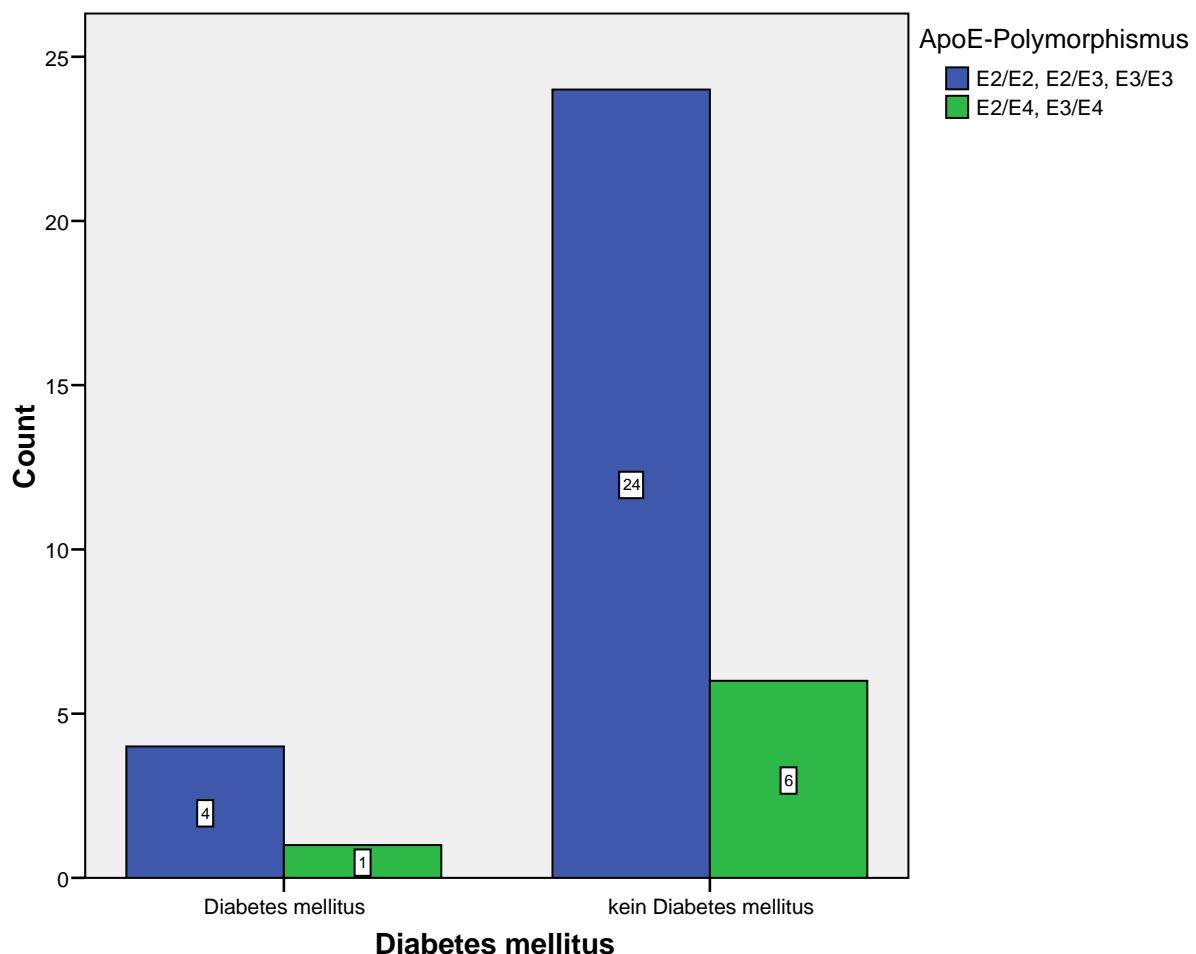


Abb. 3.6.6.1

	Diabetes mellitus		Kein Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	4	14,3	24	85,7	28	100,0
E2/E4, E3/E4	1	14,3	6	85,7	7	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>5</b>	<b>14,3</b>	<b>30</b>	<b>85,7</b>	<b>35</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.6.1

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich  
dementieller Erkrankungen im Kontrollkollektiv**

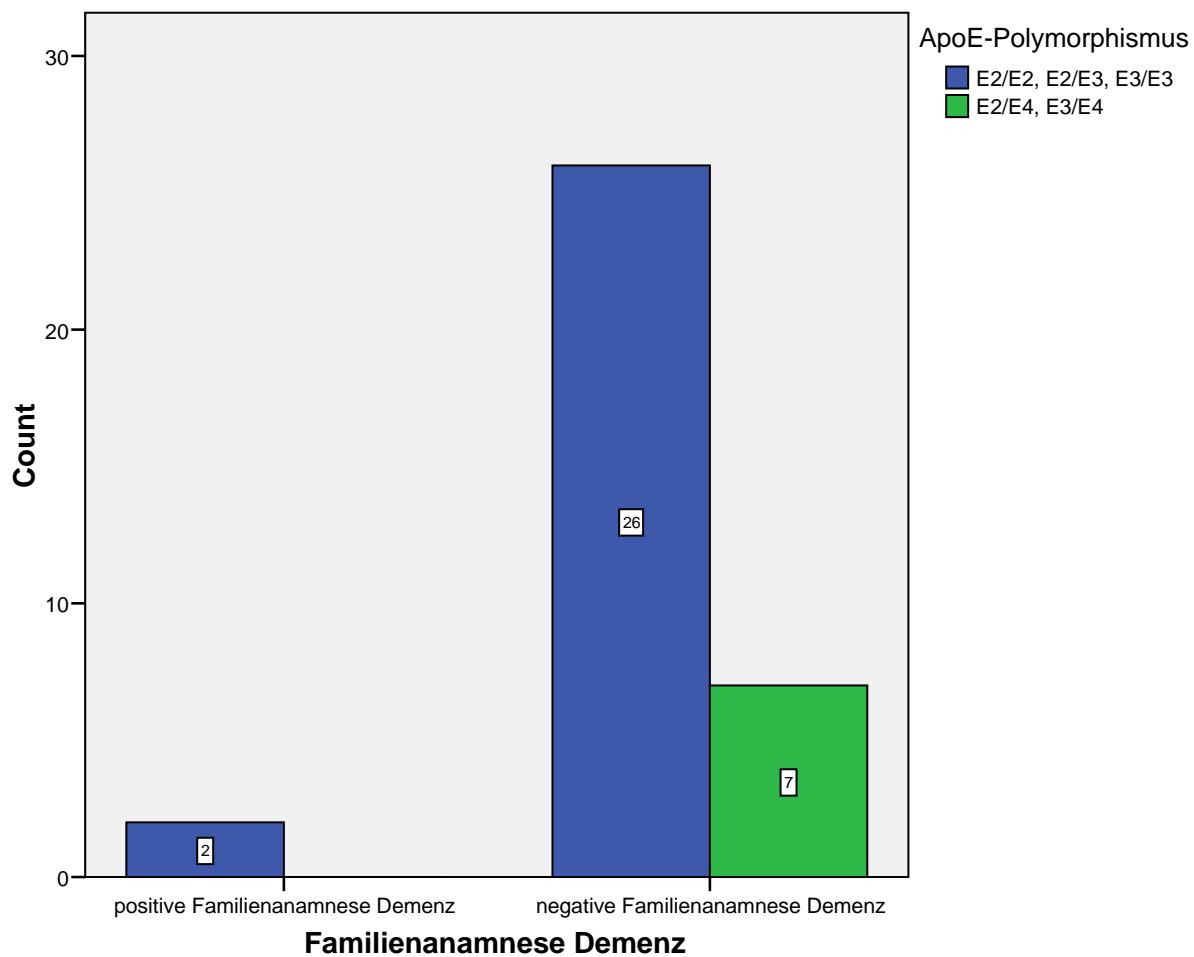


Abb. 3.6.6.2

	Positive Familienanamnese Demenz		Negative Familienanamnese Demenz		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	2	7,1	26	92,9	28	100,0
E2/E4, E3/E4	0	0,0	7	100,0	7	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>2</b>	<b>5,7</b>	<b>33</b>	<b>94,3</b>	<b>35</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.6.2

**Vorliegen einer positiven Familienanamnese bezüglich  
Diabetes mellitus im Kontrollkollektiv**

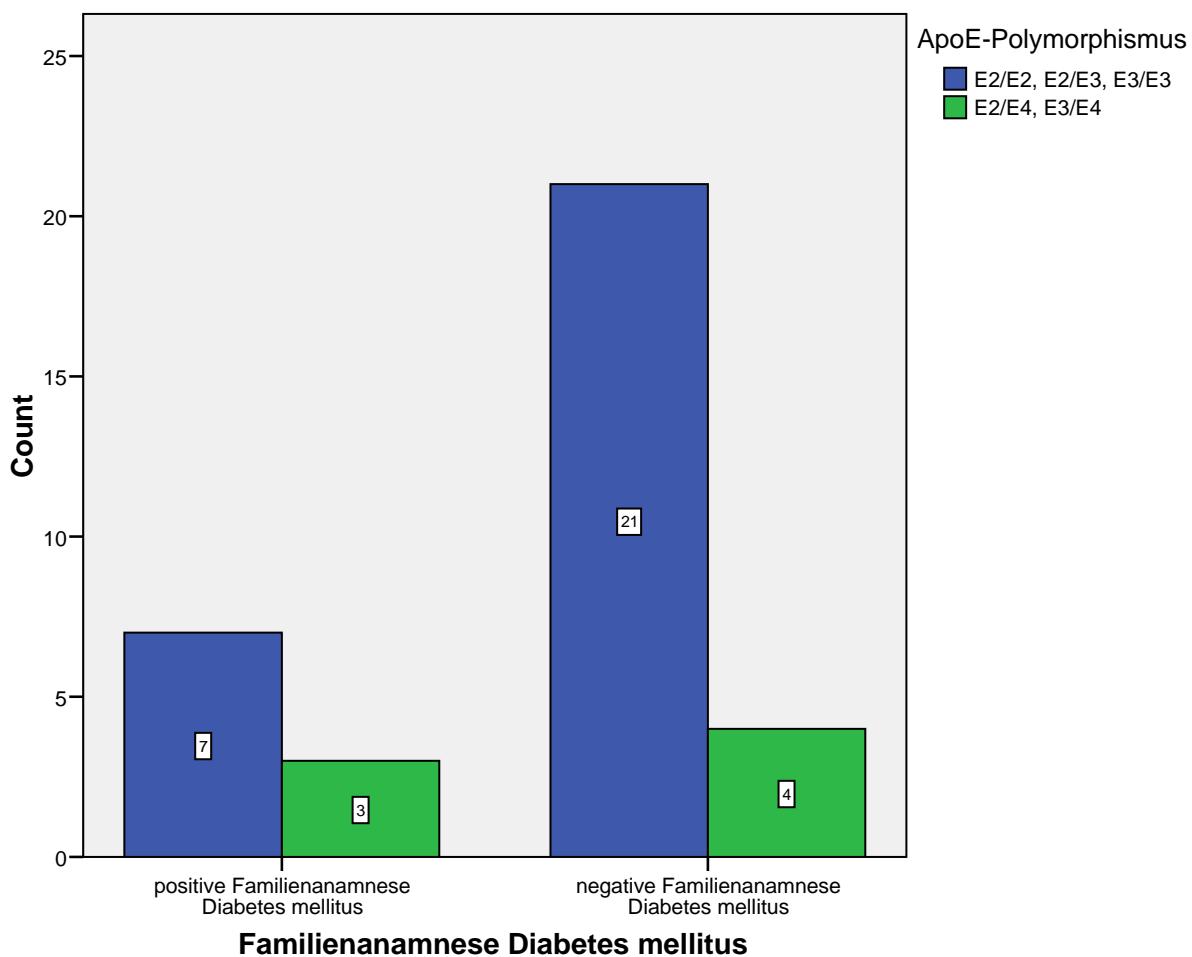


Abb. 3.6.6.3

	Positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	7	25,0	21	75,0	28	100,0
E2/E4, E3/E4	3	42,9	4	57,1	7	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>10</b>	<b>28,6</b>	<b>25</b>	<b>71,4</b>	<b>35</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3.6.6.3

**Vorliegen einer positiven bzw. negativen Familienanamnese bezüglich Demenz und Diabetes mellitus im Kontrollkollektiv**

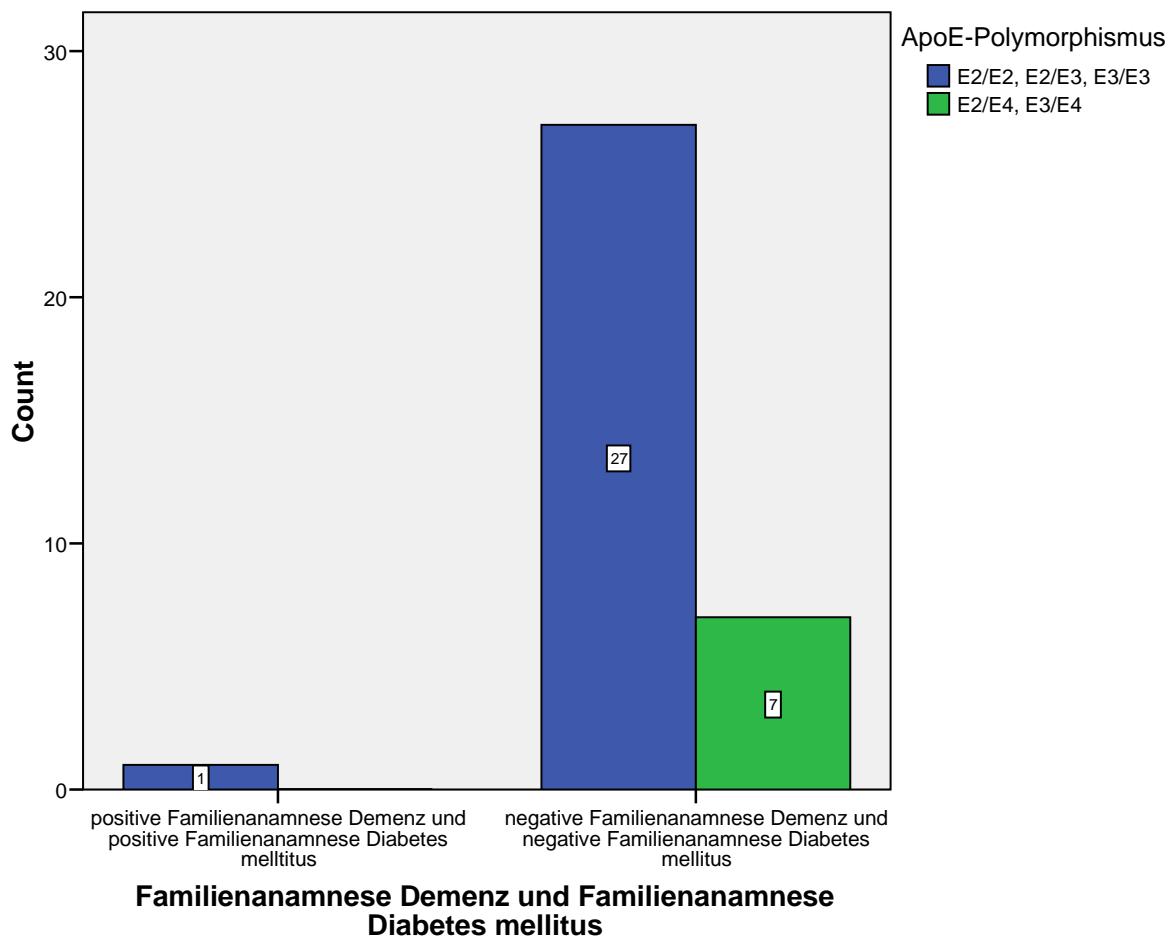


Abb. 3.6.6.4

	Positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus		Negative Familienanamnese Demenz und negative Familienanamnese Diabetes mellitus		Summe	
	n	%	n	%	n	%
E2/E2, E2/E3, E3/E3	1	3,6	27	96,4	28	100,0
E2/E4, E3/E4	0	0,0	7	100,0	7	100,0
E4/E4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Summe</b>	<b>1</b>	<b>2,9</b>	<b>34</b>	<b>97,1</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Tab. 3.6.6.4

### 3.7 Signifikanz der Variablen in Bezug auf ein erhöhtes Risiko an Demenz zu erkranken

Zur Prüfung der Signifikanz der Variablen in Bezug auf ein erhöhtes Risiko an Demenz zu erkranken wurde der Fisher's Exact Test durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die erhaltenen p-Werte.

	Diabetes mellitus	Positive Familienanamnese Demenz	Positive Familienanamnese Diabetes mellitus	Positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus
<b>DAT</b>	1,000	0,002	0,519	0,434
<b>VD</b>	0,154	1,000	0,573	0,642
<b>FTD</b>	0,457	1,000	0,812	0,452
<b>Andere*</b>	0,352	0,673	0,351	0,703

Tab. 3.7: Erhaltene p-Werte in Bezug auf ein erhöhtes Risiko an Demenz zu erkranken

Unter der Voraussetzung, dass p-Werte  $\leq 0,05$  als signifikant zu betrachten sind, konnte ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese Demenz und einem erhöhten Risiko an DAT zu erkranken, festgestellt werden ( $p=0,002$ ).

---

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

## 4 Diskussion

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war es den ApoE-Genotyp, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus hinsichtlich ihrer Bedeutung als Risikofaktoren für Demenz im Gesamtzusammenhang zu betrachten. Von dieser Hauptintention abgesehen, konnten auffällige Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Beginns der Demenzerkrankung festgestellt werden. Bei einem Mittelwert von 62,56 Jahren erkrankten Männer im Vergleich zu Frauen im Durchschnitt 1,27 Jahre früher (Abb. 3.1). Lautenschlager (1996) und Van Duijn et al. (1993) konnten sogar eine noch deutlichere Diskrepanz von 2,1 bzw. 6,8 Jahren nachweisen.<sup>18, 30</sup>

Bemerkenswert ist vor diesem Hintergrund das um 2,8% häufigere Vorliegen des homozygoten Apo E4/E4 Genotyps bei Männern (Abb. 3.5.2.1.2 und 3.5.2.2.2). Diese Beobachtung stützt die Hypothese von Blacker et al. (1997), dass Apo ε4 Homozygote deutlich früher erkranken als Personen mit einem oder keinem Apo ε4 Allel, wobei Apo ε4 seine maximale Wirkung vor dem 70. Lebensjahr entfaltet.<sup>31</sup>

Trotz des späteren Erkrankungsalters scheinen Frauen dennoch eine höhere Vulnerabilität für die Entwicklung einer Demenz zu besitzen. Während Frauen 53,37% des Patientenkollektivs ausmachten, betrug der Anteil der Männer nur 46,63% (Abb. 3.3.2). Ein möglicher Erklärungsansatz für die auch bei den oben genannten Studien<sup>18, 30</sup> beobachtete ungleiche Geschlechterverteilung könnte der größere Einfluss genetischer Faktoren bei Frauen sein. Rao et al. (1996) spricht im Rahmen eines dominanten Vererbungsmodells bezüglich der DAT von einer kompletten Penetranz bei Frauen, im Gegensatz zu einer unvollständigen Penetranz bei Männern.<sup>32</sup> Die Tatsache, dass im Kontrollkollektiv, bestehend aus den kognitiv intakten Lebenspartnern, ebenfalls der Anteil der Frauen überwog (Abb. 3.3.1 und 3.3.2), ist darauf zurückzuführen, dass weibliche Patienten häufiger bereits schon verwitwet waren, so dass deren Ehepartner für die Studie nicht mehr zur Verfügung standen.

Da die weiblichen Kontrollprobanden zudem in nahezu allen Fällen jünger waren als ihre männlichen Lebenspartner, erklärt sich auch das im Vergleich zum Patien-

tenkollektiv im Durchschnitt etwas geringere Alter bei Testung von 64,00 Jahren im Vergleich zu 68,13 Jahren im Patientenkollektiv (Abb. 3.2.1 und Abb. 3.2.2). Mit diesem Problem des nicht vollständig übereinstimmenden Alters sehen sich andere Fall-Kontroll-Studien, bei denen die Kontrollgruppe aus den Lebenspartnern der Patienten besteht, jedoch ebenfalls konfrontiert. Speziell für die vorliegende Studie, die sich insbesondere mit erblichen Ursachen für die Entwicklung einer Demenz auseinandersetzt, war es aber von wesentlicher Bedeutung, dass die Kontrollgruppe über einen langen Zeitraum hinweg unter denselben Lebensumständen gelebt hatte und folglich den gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt war. Dementsprechend überwogen die Vorteile des so konzipierten Kontrollkollektivs.

Die prozentualen Häufigkeiten der einzelnen Demenzformen im Patientenkollektiv entsprachen im Wesentlichen den Angaben in der Literatur.<sup>33</sup> Eine Ausnahme bildete die vaskuläre Demenz, die mit einem prozentualen Anteil von 11,76% unter der erwarteten Häufigkeit von 20 - 30% lag (Abb. 3.4.2).

Betrachtet man die prozentuale Verteilung der ApoE-Polymorphismen im Studienkollektiv, so tritt der heterozygote Apo  $\epsilon$ 4 Genotyp doppelt so häufig im Patienten- wie im Kontrollkollektiv auf. Homozygote Apo  $\epsilon$ 4 Genträger kommen ausschließlich im Patientenkollektiv vor (Abb. 3.5.1.2.2). Während heterozygote Risikopatienten bezüglich Apo  $\epsilon$ 4 also ein zweifach erhöhtes Risiko besitzen an Demenz zu erkranken, sind unter den homozygoten Apo  $\epsilon$ 4 Genträgern alle erkrankt. Ein nahezu doppelt erhöhtes Risiko von 1,7 für heterozygote Apo  $\epsilon$ 4 Genträger konnte auch durch Rippon et al. (2006) bestätigt werden. Für homozygote Genträger erhöhte sich das Risiko dabei allerdings auf nur 2,3.<sup>11</sup>

Martins et al. (2005) gelang es darüberhinaus einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Apo  $\epsilon$ 4 Allele und der Geschwindigkeit des kognitiven Abbauprozesses herzustellen. In der Studie untersuchte homozygote Risikopatienten bezüglich des Apo  $\epsilon$ 4 Allels wiesen ein schnelleres Fortschreiten kognitiver Störungen auf als heterozygote.<sup>10</sup>

Unterteilt nach den einzelnen Demenzformen fiel auf, dass homozygote Apo  $\epsilon 4$  Genträger lediglich in der Gruppe der DAT und bei anderen Demenzformen\* auftraten (Abb. 3.5.3.1.1 und 3.5.3.1.2), was im Gegensatz zur VD oder FTD auf eine starke Assoziation zwischen dem Apo  $\epsilon 4$  Allel und DAT schließen lässt. Dieser deutliche Zusammenhang zwischen der Apo  $\epsilon 4$  Allelfrequenz und DAT konnte durch Rippon et al. (2006), Myers et al. (1996) und Romas et al. (2002) bestätigt werden.<sup>11, 34-35</sup> Yoshizawa et al. (1994) konnten ferner belegen, dass das Risiko DAT zu entwickeln mit der Anzahl der  $\epsilon 4$  Allele steigt.<sup>14</sup>

Der Anteil homozygoter Apo  $\epsilon 4$  Genträger bei Patienten mit anderen Demenzformen erklärt sich dadurch, dass bei diesen Probanden ausnahmslos Mischdemenzen (DAT und VD) diagnostiziert worden waren (Abb. 3.5.3.2.1 und 3.5.3.2.2), was die starke Assoziation zwischen DAT und dem Apo  $\epsilon 4$  Allel zusätzlich unterstreicht.

Wie bei Orsitto et al. (2007) und Geschwind et al. (1998) konnte auch in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen dem Apo  $\epsilon 4$  Allel und VD bzw. FTD festgestellt werden.<sup>36-37</sup>

Bei der Betrachtung des Risikofaktors Apo  $\epsilon 4$  in Kombination mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich Demenz, stieg die prozentuale Verteilung der Patienten, die mindestens einen Verwandten mit Demenz besaßen, mit der Zahl der  $\epsilon 4$  Allele. Der Anteil der Probanden ohne Apo  $\epsilon 4$ , sowie der Anteil der heterozygoten und homozygoten Apo  $\epsilon 4$  Genträger mit positiver Familienanamnese Demenz erhöhte sich von 26,1% auf 42,9% bzw. 63,2% (Tab. 3.6.1.2).

Bezüglich der einzelnen Demenzformen zeigte sich primär bei der DAT ein auffallend deutlicher Zusammenhang zwischen Apo  $\epsilon 4$  und positiver Familienanamnese Demenz. Verglichen mit den oben diskutierten Ergebnissen, bei denen nicht nach den einzelnen Demenzformen differenziert wurde, stieg der Anteil der heterozygoten bzw. homozygoten Apo  $\epsilon 4$  Genträger mit DAT und positiver Familienanamnese Demenz um 3,4% bzw. 10,1% auf 46,3% bzw. 73,3% an (Tab. 3.6.2.2). Alzheimerpatienten ohne Apo  $\epsilon 4$  Allel machten lediglich 25,0% aus.

---

\* Lewy-Body-Demenz (DLB), Mischdemenz (DAT und VD), Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Demenz, olivopontozerebelläre Atrophie

Martinez et al. (1998) erzielten für DAT bei einer Probandenanzahl von n=290 und fehlender Begrenzung des Erkrankungsbeginns auf ≤ 70 Jahre ähnliche Werte für eine familiäre Häufigkeit hinsichtlich Demenzerkrankungen von 23,4% für Studienteilnehmer ohne Apo ε4, bzw. von 47,0% für heterozygote Genträger. Obgleich homozygote Probanden mit positiver Familienanamnese Demenz mit 58,7% ebenfalls den größten Anteil darstellten, war dieser Anteil dennoch bedeutend niedriger als der in der vorliegenden Studie erhaltene Anteil von 73,3%, was möglicherweise auf die fehlende Begrenzung des Erkrankungsbeginns bei Martinez et al. (1998) zurückzuführen ist.<sup>38</sup> Dies würde die bereits oben diskutierte These stützen, dass der ApoE-Genotyp bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn offensichtlich eine weitaus größere Rolle spielt als bei Patienten, die nach dem 70. Lebensjahr erkranken.

Die bei homozygoten Apo ε4 Genträgern festgestellte weitaus stärkste familiäre Häufung bezüglich Demenzerkrankungen legt zudem den Schluss nahe, dass bei der DAT sowohl Apo ε4 als auch eine positive Familienanamnese Demenz relevante Risikofaktoren darstellen und dass sich beide Faktoren bei *gleichzeitigem* Vorliegen in ihrer Wirkung verstärken.

Anders als bei der Alzheimer-Demenz, bei der Apo ε4 und eine positive Familienanamnese Demenz das Risiko an DAT zu erkranken deutlich erhöhen und darüber hinaus miteinander assoziiert sind, spielt Apo ε4, wie oben bereits erwähnt, bei der vaskulären und frontotemporalen Demenz eine wesentlich geringere Rolle. Dementsprechend konnte bei Probanden mit VD und FTD auch kein Zusammenhang zwischen Apo ε4 und positiver Familienanamnese Demenz festgestellt werden (Tab. 3.6.3.2 und Tab. 3.6.4.2).

Unabhängig vom ApoE-Genotyp und ohne Berücksichtigung der Demenzart betrug der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese Demenz 36,5% (Tab. 3.6.1.2). Gesunde Kontrollen besaßen hingegen in lediglich 5,7% der Fälle einen Verwandten mit Demenz (Tab. 3.6.6.2), wodurch die große Bedeutung einer positiven Familienanamnese für das Risiko eine Demenzerkrankung zu entwickeln unterstrichen wird.

Differenziert nach den einzelnen Demenzarten stieg der Anteil der Probanden mit DAT und positiver Familienanamnese Demenz auf 41,7% (Tab. 3.6.2.2) und war damit unter allen Demenzformen am höchsten. Martinez et al. (1998) beobachteten bei einem etwas geringeren Anteil von 38,3% aller Alzheimerpatienten eine familiäre Häufung bezüglich dementieller Erkrankungen, was wiederum auf die im Vergleich zur vorliegenden Studie fehlende Begrenzung des Erkrankungsbeginns auf  $\leq 70$  Jahre zurückzuführen sein könnte.<sup>38</sup>

Mit Hilfe des Fisher's Exact Tests konnte der offensichtliche Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese Demenz und einem erhöhten Risiko an DAT zu erkranken, auch statistisch nachgewiesen werden ( $p=0,002$ , Tab. 3.7).

Trotz dieser starken genetischen Komponente bei der Entwicklung der DAT ist es dennoch unwahrscheinlich, dass ein autosomal dominanter Vererbungsmodus für die familiäre Häufung von Demenzerkrankungen in diesen Familien verantwortlich ist, da das Risiko mit 41,7% bezüglich der DAT noch deutlich unter den für einen autosomal dominanten Erbgang zu erwartenden Wert von 50% liegt. Demzufolge wäre die familiäre Häufung am besten durch ein autosomal dominant vererbtes Gen mit verminderter Penetranz und einer zusätzlichen multifaktoriellen Komponente zu erklären.<sup>18, 39</sup> In seltenen Fällen (1-2%) folgt die familiäre DAT allerdings auch einem rein autosomal-dominanten Vererbungsmodus, wobei sich wesentliche krankheitsverursachende Mutationen auf Chromosom 21 für das Amyloid-Precursor-Protein (APP), auf Chromosom 14 für Präsenilin-1 (PS-1) und auf Chromosom 1 für Präsenilin-2 (PS-2) finden.<sup>40-44</sup> Dennoch können diese Gene nur für einen Teil der autosomal-dominant vererbten Form der familiären DAT verantwortlich gemacht werden.<sup>45</sup> Es muss demzufolge also noch andere, bisher unerforschte Gene geben, die eine entscheidende Rolle für die präsenile Demenz spielen. Mögliche Suszeptibilitätsgene sind beispielsweise ACE, CHRNB2, CST3, ESR1, GAPDHS, IDE, MTHFR, NCSTN, PRNP, TF, TFAM oder TNF.<sup>46</sup>

Probanden mit VD besaßen ein Risiko von immerhin 31,6% (Tab. 3.6.3.2), obgleich eine positive Familienanamnese Demenz in der Literatur für VD nur selten von Bedeutung ist. So konnten beispielsweise Sleegers et al. (2004) keine familiäre Häufung von VD feststellen.<sup>47</sup>

Für frontotemporale Demenzen hingegen beobachteten Stevens et al. (1998) bei einer Probandenanzahl von 74 Patienten eine familiäre Häufung von 38%.<sup>48</sup> In dem von Chow et al. (1999) untersuchten Studienkollektiv von insgesamt 42 FTD-Patienten betrug der Anteil der Probanden mit positiver Familienanamnese Demenz sogar 40%,<sup>49</sup> und war somit deutlich höher als der in der vorliegenden Arbeit erhaltenen Anteil von 30,8% (Tab. 3.6.4.2).

Angesichts steigender Erkrankungszahlen an Diabetes und Demenz gewinnen neben den diskutierten Risikofaktoren Geschlecht, Apo ε4 und positiver Familienanamnese Demenz die Wechselwirkungen zwischen Diabetes mellitus Typ II und Demenz zunehmend an Bedeutung.

Der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II liegt dabei immer die für diese Erkrankung charakteristische Insulinresistenz bzw. Hyperinsulinämie zugrunde, wobei unterschiedliche Mechanismen diskutiert werden inwiefern Diabetes mellitus das Risiko für Demenz erhöhen kann:

- Hyperinsulinämie erhöht das Risiko zerebrovaskulärer Erkrankungen und damit die Vulnerabilität für VD.<sup>50-51</sup>
- Infolge der Insulinresistenz kann die Insulinsensitivität von Insulinrezeptoren im Gehirn sinken, was eine Reduktion der synaptischen Plastizität und damit eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bewirkt.<sup>52</sup>
- Hyperinsulinämie fördert die DAT Pathologie durch erhöhten oxidativen Stress, bedingt durch glykosilierte Endprodukte, gesteigerte Tau-Phosphorylierung, Bildung neurofibrillärer Tangles und erhöhter β-Amyloid Aggregation infolge einer Hemmung des Insulin-degrading Enzyms.<sup>53-54</sup>

Klinische Studien ergeben dennoch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung von Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Entwicklung von Demenzerkrankungen.

Während Luchsinger et al. (2007) keinen Zusammenhang zwischen Diabetes und DAT sehen konnten, scheinen Diabetiker bei Nielson et al. (1996) zumindest ein gering erhöhtes Risiko für DAT zu besitzen.<sup>55-56</sup> Arvanitakis et al. (2004) stellten bei Diabetespatienten sogar eine Risikoerhöhung von 65% für die Entwicklung einer DAT fest.<sup>3</sup>

Im Vergleich zur DAT scheint die VD jedoch sehr viel häufiger in Verbindung mit Diabetes mellitus zu stehen.<sup>56-57</sup>

Auch in der vorliegenden Studie fiel das vermehrte Auftreten von Diabetes mellitus im Patientenkollektiv auf. Verglichen mit 14,3% kognitiv intakten aber an Diabetes mellitus leidenden Kontrollen, waren im Patientenkollektiv 24,7% von Diabetes betroffen (Tab. 3.6.1.1 und Tab. 3.6.6.1).

Innerhalb der einzelnen Demenzformen war der Prozentanteil der Diabetiker in der Gruppe der VD mit 36,8% deutlich am höchsten (Tab. 3.6.3.1).

Es besteht also ein offensichtlich erhöhtes Risiko für Diabetiker an Demenz zu erkranken. Das besonders hohe Risiko für VD kann dadurch erklärt werden, dass Diabetes meist in Kombination mit anderen Risikofaktoren wie Übergewicht, Hypertonie und Hypercholesterinämie auftritt, die die Entwicklung zerebrovaskulärer Schäden begünstigen.<sup>58</sup> Nach Gradman (1993) und Meneilly et al. (1993) kann eine erfolgreiche Diabetestherapie den kognitiven Abbau allerdings protrahieren bzw. Gedächtnisdefiziten vorbeugen.<sup>59-60</sup>

Wie bei Luchsinger (2007) und Nielson et al. (1996)<sup>55-56</sup> konnte auch in der vorliegenden Studie keine signifikante Erhöhung der Diabetikerzahlen bei Probanden mit Apo ε4 festgestellt werden (Tab. 3.6.1.1, 3.6.2.1, 3.6.3.1, 3.6.4.1, 3.6.5.1, 3.6.6.1).

Nachdem sich neben Apo ε4 sowohl Diabetes als auch eine positive Familienanamnese Demenz als Risikofaktoren für dementielle Erkrankungen herausgestellt hatten, stellte sich die Frage inwiefern Demenz und eine positive Familienanamnese hinsichtlich Diabetes miteinander assoziiert sind. Mit Ausnahme der VD konnte allerdings kein Hinweis darauf gefunden werden, dass demente Probanden häufiger eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes aufweisen als kognitiv intakte Kontrollen (Tab. 3.6.1.3, 3.6.2.3, 3.6.3.3, 3.6.4.3, 3.6.5.3, 3.6.6.3). Auffällig war allerdings der um etwa 7% größere Anteil der vaskulär dementen Patienten mit positiver Familienanamnese Diabetes gegenüber gesunden Kontrollen (Tab. 3.6.3.3 und Tab. 3.6.6.3). Demnach scheint sowohl Diabetes mellitus als auch eine positive Familienanamnese Diabetes mellitus besonders für die Entwicklung der VD eine wichtige Rolle zu spielen. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür wäre, dass Diabetes mellitus ebenso wie dementielle Erkrankungen eine

familiäre Häufung aufweist und demnach teilweise erblich bedingt sein kann. Folglich besitzen Personen mit positiver Familienanamnese Diabetes ein erhöhtes Risiko selbst an Diabetes zu erkranken.<sup>61-62</sup> Diabetiker entwickeln jedoch wiederum leichter eine vaskuläre Demenz, wodurch die drei Faktoren positive Familienanamnese Diabetes, Diabetes mellitus und Demenz unweigerlich miteinander verflochten sind.

In gleicher Weise wie zwischen Diabetes mellitus und Apo ε4 kein Zusammenhang bestand, so konnte auch zwischen Apo ε4 und einer positiven Familienanamnese Diabetes keine Beziehung hergestellt werden (Tab. 3.6.1.3, 3.6.2.3, 3.6.3.3, 3.6.4.3, 3.6.5.3, 3.6.6.3).

Ein weiterer interessanter Aspekt war vor dem Hintergrund der bisherigen Ergebnisse die Kombination der bereits oben diskutierten Einflussfaktoren positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes mellitus. Insgesamt war der Anteil der Probanden, die sowohl für Demenzerkrankungen als auch für Diabetes mellitus eine positive Familienanamnese aufwiesen mit 2,9% im Kontrollkollektiv und 9,8% im Patientenkollektiv (Tab. 3.6.6.4 und Tab. 3.6.1.4) gering. Trotz dieser relativ niedrigen Prozentzahlen konnte man dennoch feststellen, dass demente Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermehrt eine familiäre Häufung hinsichtlich beider Erkrankungen aufwiesen. Erwartungsgemäß war der Anteil der Patienten mit DAT oder VD und positiver Familienanamnese bezüglich Demenz und Diabetes mit 10,6% bzw. 11,8% (Tab. 3.6.2.4 und Tab. 3.6.3.4) etwas höher als für das Patientenkollektiv im Allgemeinen, da wie oben bereits erläutert, die DAT primär mit einer familiären Häufung bezüglich Demenzerkrankungen assoziiert ist, während die VD vorrangig mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich Diabetes mellitus in Verbindung steht.

Ebenso wie sich insbesondere für die DAT ein Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese Demenz und der Apo ε4 Allelfrequenz ergab, so bestand auch hier vor allem für die DAT eine Korrelation zwischen einer positiven Familienanamnese Demenz und Diabetes und der Anzahl der Apo ε4 Allele (Tab. 3.6.2.4).

## 5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den APOE-Genotyp, Diabetes mellitus, eine positive Familienanamnese Demenz sowie eine positive Familienanamnese Diabetes mellitus hinsichtlich ihrer Bedeutung als Risikofaktoren für Demenz in einen Gesamtzusammenhang zu stellen.

Dabei konnten folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Sowohl Apo ε4 als auch eine familiäre Häufung hinsichtlich Demenz stellen Risikofaktoren für DAT dar.
- Das Risiko für DAT steigt dabei mit der Anzahl der Apo ε4 Allele: Während der heterozygote Apo ε4 Genotyp doppelt so häufig im Patienten- wie im Kontrollkollektiv auftrat, waren *alle homozygoten Apo ε4 Genträger erkrankt* und litten an DAT oder Mischdemenzen bestehend aus DAT und VD.
- Es besteht zudem ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Apo ε4 und einer positiven Familienanamnese Demenz, da homozygote Apo ε4 Genträger häufiger eine positive Familienanamnese Demenz aufweisen als heterozygote oder Personen ohne Apo ε4 Allel.
- Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese Diabetes mellitus korrelieren besonders stark mit der Entwicklung einer VD.
- Im Gegensatz zur DAT ergibt sich kein Zusammenhang zwischen Apo ε4 und VD.
- Es besteht ebenfalls keine Beziehung zwischen Apo ε4 und Diabetes und Apo ε4 und einer positiven Familienanamnese Diabetes.

Im Hinblick auf die Prävention von Demenzerkrankungen spielt das Wissen um diese Risikofaktoren eine große Rolle. So können prädisponierte Personen bewusst das Auftretensrisiko einer Demenz reduzieren, indem sie für den Erhalt der Selbstständigkeit im höheren Lebensalter Gedächtnis, Kompetenz und Psychomotorik trainieren und sich um einen gesunden Lebensstil bemühen.

## **APOE IM ZUSAMMENHANG MIT DIABETES, FAMILIENANAMNESE DEMENZ UND FAMILIENANAMNESE DIABETES**

---

Langfristiges Ziel der vorliegenden Arbeit soll darüber hinaus sein, die Wissenschaft durch die erhaltenen Resultate in weiteren Forschungsstudien unterstützen. So wäre es beispielsweise interessant noch genauer zu untersuchen inwiefern sich speziell der juvenile Diabetes im Gegensatz zu Diabetes mellitus auf die Entwicklung von Demenzerkrankungen auswirkt oder ob Diabetiker mit HbA<sub>1c</sub> Werten im Normbereich das gleiche Risiko für Demenz besitzen wie Diabetiker mit erhöhten HbA<sub>1c</sub> Werten. Möglicherweise könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie sogar dazu beitragen Gene zu identifizieren, die bei Demenz eine Rolle spielen, wodurch neue therapeutische Ansätze für Demenzerkrankungen entwickelt werden könnten, die den Patienten und ihren Angehörigen zu Gute kommen.

### Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Gesundheit im Alter. Wiesbaden. Oktober 2006
2. Cole AR, Astell A, Green C, Sutherland C.  
Molecular connexions between dementia and diabetes.  
Neurosci Biobehav Rev. 2007; 31(7): 1046-63. Epub 2007 Apr 24.
3. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA.  
Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function.  
Arch Neurol. 2004 May; 61(5): 661-6.
4. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K.  
Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women.  
Neurology. 2004 Aug 24; 63(4): 658-63.
5. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L.  
Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study.  
Neurology. 2004 Oct 12;63(7):1181-6.
6. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R.  
Hyperinsulinemia and the risk of Alzheimer disease.  
Neurology. 2004 Oct 12; 63(7): 1187-92.
7. Xu W, Yiu C, Winblad B, Fratiglioni L.  
The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease.  
Diabetes. 2007 Jan; 56(1): 211-6.
8. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R.  
Relation of diabetes to mild cognitive impairment.  
Arch Neurol. 2007 Apr; 64(4): 570-5.
9. Oswald WD, Rupprecht R, Hagen B:  
Bedingungen der Erhaltung und Förderung von Selbstständigkeit im höheren Lebensalter (SIMA). SIMA in Stichworten.  
Institut für Psychogerontologie der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg. 12. Auflage April 2001
10. Martins CA, Oulhaj A, de Jager Ca, Williams JH.  
APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model.  
Neurology. 2005 Dec 27; 65(12): 1888-93.

## LITERATURVERZEICHNIS

---

11. Rippon GA, Tang MX, Lee JH, Lantigua R, Medrano M, Mayeux R. Familial Alzheimer disease in Latinos: interaction between APOE, stroke and estrogen replacement. *Neurology*. 2006 Jan 10; 66(1): 35-40.
12. Baum L, Lam LC, Kwok T, Lee J, Chiu HF, Mok VC, Wong A, Chen X, Cheung WS, Pang CP, Ma SL, Tang NL, Wong KS, Ng HK. Apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22(4): 301-5. Epub 2006 Aug 22.
13. Olarte L, Schupf N, Lee JH, Tang MX, Santana V, Williamson J, Maramreddy P, Tycko B, Mayeux R. Apolipoprotein E epsilon4 and age at onset of sporadic and familial Alzheimer disease in Caribbean Hispanics. *Arch Neurol*. 2006 Nov; 63(11): 1586-90.
14. Yoshizawa T, Yamakawa-Kobayashi K, Komatsuzake Y, Arinami T, Oguni E, Mizusawa H, Shoji S, Hamaguchi H. Dose-dependent association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late onset, sporadic Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1994 Oct; 36(4): 656-9.
15. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1993 Sep 18; 342(8873): 679-9.
16. Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglione L. APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2004 Dec; 61(12): 1930-4.
17. Van Duijn CM, de Knijff P, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A, Van Broeckhoven C. Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 1994 May; 7(1): 74-8.
18. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, Chui H, Duara R, Foley EJ, Glatt SL, Green RC, Jones R, Karlinsky H, Kukull WA, Kurz A, Larson EB, Martelli K, Sadovnick AD, Volicer L, Waring SC, Growdon JH, Farrer LA. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996 Mar; 46(3): 641-50.
19. Li G, Silverman JM, Smith CJ, Zaccario ML, Schmeidler J, Mohs RC, Davis KL. Age at onset and familial risk in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar; 152(3): 424-30.

## LITERATURVERZEICHNIS

---

20. Ivemeyer D, Zerfaß R.  
Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser.  
Urban & Fischer. München, Jena. 2002. 59-63.
21. Buckholtz N.  
Background and purpose of the Consortium to Establish a Registry for  
Alzheimer's Disease.  
Neurology. 1997; 49(3 Suppl 3): 1.
22. Förstl H. (Hrsg.): Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und –psychotherapie.  
Grundlagen – Klinik – Therapie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York.  
2003. 92
23. Beeri MS, Schmeidler J, Sano M, Wang J, Lally R, Grossman H,  
Silverman J.  
Age, gender, and education norms on the CERAD neuropsychological  
battery in the oldest old.  
Neurology. Sep 2006; 67(6): 1006-10.
24. Deutsch Lezak M.  
Neuropsychological Assessment. 3<sup>rd</sup> Edition. New York, Oxford University  
Press, 1995. 586-7.
25. Stoppe G.  
Demenz. Diagnostik – Beratung – Therapie.  
Ernst Reinhardt Verlag München Basel. 2006. 64
26. Ivemeyer D, Zerfaß R.  
Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser.  
Urban & Fischer. München, Jena. 2002. 99-101.
27. Ivemeyer D, Zerfaß R.  
Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser.  
Urban & Fischer. München, Jena. 2002. 146-147.
28. Swanwick GR, Coen RF, Lawlor BA, O'Mahony D, Walsh JB, Coakley D.  
Utility of ischemic scores in the differential diagnosis of Alzheimer's disease  
and ischemic vascular dementia.  
Int Psychogeriatr. 1996 Fall; 8(3): 413-24.
29. O'Neill D, Gerrard J, Surmon D, Wilcock GK.  
Variability in scoring the Hachinski Ischaemic Score.  
Age Ageing. 1995 May; 24(3): 242-6.
30. Van Duijn CM, Farrer LA, Cupples LA, Hofman A.  
Genetic transmission of Alzheimer's disease among families in a Dutch  
population based study.  
J Med Genet. 1993 Aug; 30(8): 640-6.

## LITERATURVERZEICHNIS

---

31. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, Perry RT, Bassett SS, Chase G, Meyers D, Albert MS, Tanzi R.  
ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative.  
*Neurology*. 1997 Jan; 48(1): 139-47.
32. Rao VS, Cupples A, van Duijn CM, Kurz A, Green RC, Chui H, Duara R, Auerbach SA, Volicer L, Wells J, van Broeckhoven C, Growdon JH, Haines JL, Farrer LA.  
Evidence for major gene inheritance of Alzheimer disease in families of patients with and without apolipoprotein E epsilon 4.  
*Am J Hum Genet*. 1996 Sep; 59(3): 664-75.
33. Hampel H, Teipel S:  
Alzheimer-Krankheit. Aktuelle Perspektiven der Diagnostik und Therapie.  
In: Bayerisches Ärzteblatt 2005. 9: 552-6
34. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, Au R, White RF, Knoefel JE, Cobb JL, McNulty KA, Beiser A, Wolf PA.  
Apolipoprotein E epsilon 4 associated with dementia in a population-based study: The Framingham study.  
*Neurology*. 1996 Mar; 46(3): 673-7.
35. Romas SN, Santana V, Williamson J, Ciappa A, Lee JH, Rondon HZ, Estevez P, Lantigua R, Medrano M, Torres M, Stern Y, Tycko B, Mayeux R.  
Familial Alzheimer disease among Caribbean Hispanics: a re-examination of its association with APOE.  
*Arch Neurol*. 2002 Jan; 59(1): 87-91.
36. Orsitto G, Seripa D, Panza F, Franceschi M, Cascavilla L, Placentino G, Matera MG, Paris F, Capurso C, Solfrizzi V, Dallapiccola B, Pilotto A.  
Apolipoprotein E genotypes in hospitalized elderly patients with vascular dementia.  
*Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(5): 327-33.
37. Geschwind D, Karrim J, Nelson SF, Miller B.  
The apolipoprotein E epsilon4 allele is not a significant risk factor for frontotemporal dementia.  
*Ann Neurol*. 1998 Jul; 44(1): 134-8.
38. Martinez M, Campion D, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Didierjean O, Michon A, Thomas-Anterion C, Puel M, Frebourg T, Agid Y, Clerget-Darpoux F.  
Apolipoprotein E epsilon4 allele and familial aggregation of Alzheimer disease.  
*Arch Neurol*. 1998 Jun; 55(6): 810-6.

## LITERATURVERZEICHNIS

---

39. Van Duijn CM, Farrer LA, Cupples LA, Hofman A.  
Genetic transmission of Alzheimer's disease among families in a Dutch population based study.  
J Med Genet. 1993 Aug; 30(8): 640-6.
40. Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A (Hrsg.):  
Demenzen. Grundlagen und Klinik.  
Stuttgart, New York. Thieme. 2002. S. 30
41. Plassman Brenda L., Breitner John C.S:  
The Genetics of Alzheimer's Disease in  
Copeland John R.M., Abou-Saleh Mohammed T., Blazer Dan G.:  
Principles and Practice of Geriatric Psychiatry.  
John Wiley & Sons, LTD. New York. 2002. p. 213–215
42. Bird T.D.:  
Clinical Genetics of Familial Alzheimer Disease in:  
Terry R.D., Katzmann R., Bick K.L., Sisodia S.S.:  
Alzheimer Disease.  
Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Baltimore, New York, London,  
Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. 1999. S. 57-66
43. Combarros O, Alvarez-Arcaya A, Sánchez-Guerra M, Infante J, Berciano J.  
Candidate gene association studies in sporadic Alzheimer's disease.  
Dement Geriatr Cogn Disord. 2002; 14(1): 41-54.
44. Sandbrink R, Hartmann T, Masters CL, Beyreuther K.  
Genes contributing to Alzheimer's disease.  
Mol Psychiatry. 1996 Mar; 1(1): 27-40.
45. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M,  
Thomas-Anterion C, Michon A, Martin C, Charbonnier F, Raux G,  
Camuzat A, Penet C, Mesnage V, Martinez M, Clerget-Darpoux F, Brice A,  
Frebourg T.  
Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic  
heterogeneity, and mutation spectrum.  
Am J Hum Genet. 1999 Sep; 65(3): 664-70.
46. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE.  
Systematic meta-analysis of Alzheimer disease genetic association studies:  
the AlzGene database.  
Nat Genet. 2007 Jan; 39(1): 17-23.
47. Sleegers K, Roks G, Theuns J, Aulchenko YS, Rademakers R, Cruts M,  
van Gool WA, Van Broeckhoven C, Heutink P, Oostra BA, van Swieten JC,  
van Duijn CM.  
Familial clustering and genetic risk for dementia in a genetically isolated  
Dutch population.  
Brain. 2004 Jul; 127(Pt 7): 1641-9.

## LITERATURVERZEICHNIS

---

48. Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA, Scheltens P, Ravid R, Oostra BA, Niermeijer MF, van Swieten JC.  
Familial aggregation in frontotemporal dementia.  
Neurology. 1998 Jun; 50(6): 1541-5
49. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, Geschwind DH.  
Inheritance of frontotemporal dementia.  
Arch Neurol. 1999 Jul; 56(7): 817-22.
50. Biessels GJ, Kappelle LJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group.  
Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology?  
Biochem Soc Trans. 2005 Nov; 33(Pt 5): 1041-4.
51. Messier C.  
Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging.  
Neurobiol Aging. 2005 Dec;26 Suppl 1:26-30. Epub 2005 Oct 19.
52. Messier C, Teutenberg K.  
The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease.  
Neural Plast. 2005; 12(4): 311-28
53. Grossman H.  
Does diabetes protect or provoke Alzheimer's disease? Insights into the pathology and future treatment of Alzheimer's disease.  
CNS Spectr. 2003 Nov; 8(11): 815-23.
54. Craft S.  
Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid and inflammation.  
Neurobiol Aging. 2005 Dec;26 Suppl 1:65-9. Epub 2005 Nov 2.
55. Luchsinger JA, Tang MX, Mayeux R.  
Glycemic load and risk of Alzheimer's disease.  
J Nutr Health Aging. 2007 May-Jun; 11(3): 238-41.
56. Nielson KA, Nolan JH, Berchtold NC, Sandman CA, Mulnard RA, Cotman CW.  
Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease?  
J Am Geriatr Soc. 1996 Aug; 44(8): 897-904.
57. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L.  
Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study.  
Neurology. 2004 Oct 12; 63(7): 1181-6.

## LITERATURVERZEICHNIS

---

58. Messier C.  
Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging.  
Neurobiol Aging. 2005 Dec; 26 Suppl 1: 26-30. Epub 2005 Oct 19.
59. Gradman TJ, Laws A, Thompsons LW, Reaven GM.  
Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus.  
J Am Geriatr Soc. 1993 Dec; 41(12): 1305-12.
60. Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, Yakura C, Tuokko H.  
The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patients with diabetes.  
J Gerontol. 1993 Jul; 48(4): M117-21.
61. Arfa I, Abid A, Malouche D, Ben Alaya N, Azegue TR, Mannai I, Zorgati MM, Ben Rayana MC, Ben Ammar S, Blousa-Chabchoub S, Ben Romdhane H, Zouari B, Dellagi MK, Abdelhak S.  
Familial aggregation and excess maternal transmission of type 2 diabetes in Tunisia.  
Postgrad Med J. 2007 May; 83(979): 348-51.
62. Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L.  
Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB Study.  
CODIAB-INserm-ZENECA Study Group.  
Diabetes. 1994 Jan; 43(1): 63-7.

**ANHANG****STAMMBÄUME MIT POSITIVER FAMILIENANAMNESE**

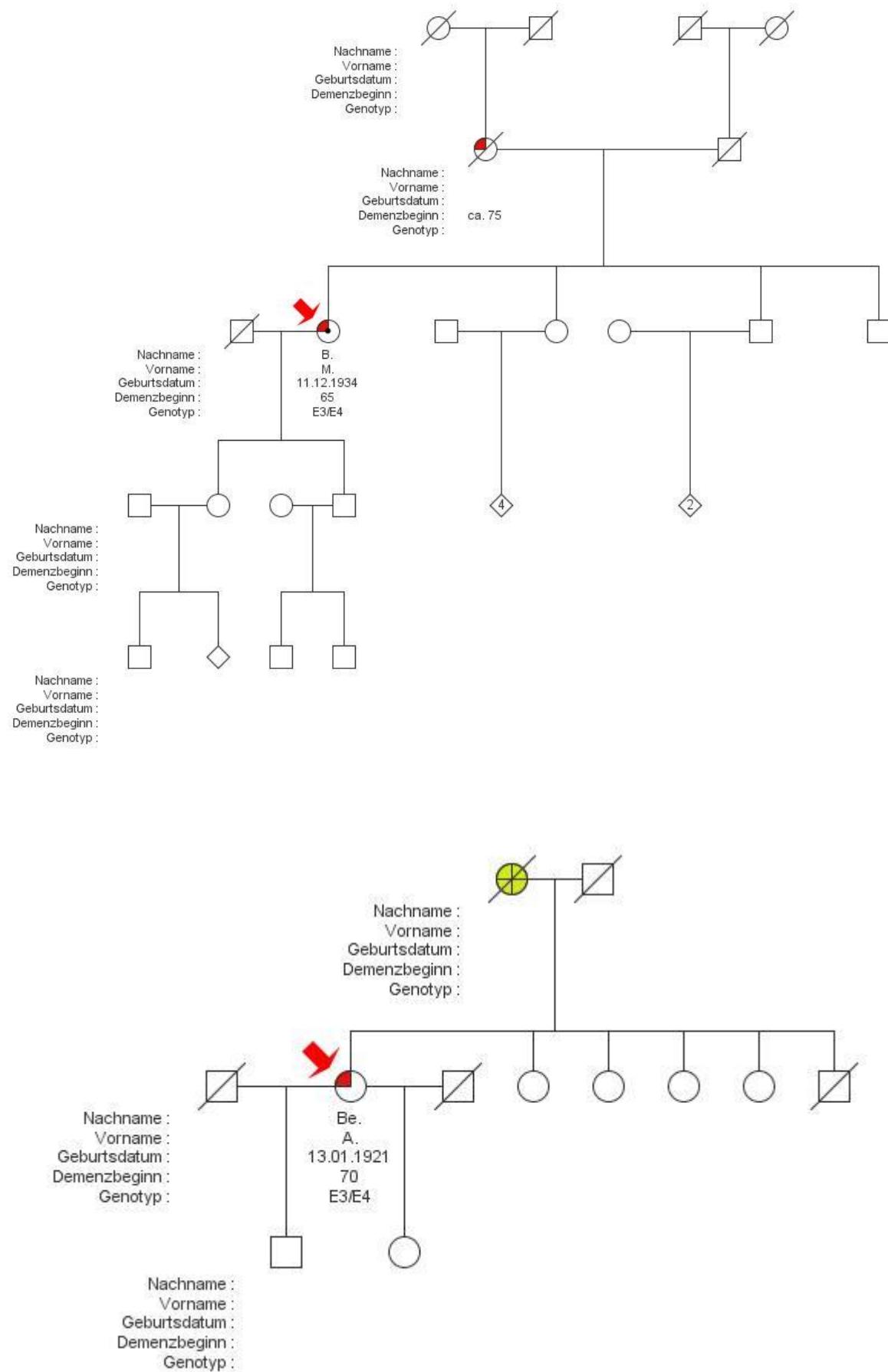
Auf den folgenden Seiten sind die Stammbäume der Studienteilnehmer skizziert, bei denen mindestens ein weiterer Familienangehöriger entweder an Demenz oder Diabetes erkrankt ist.

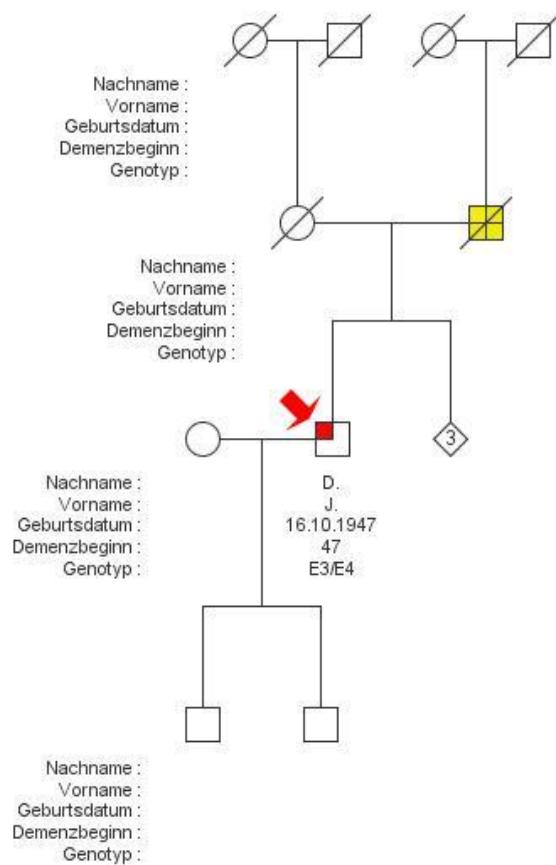
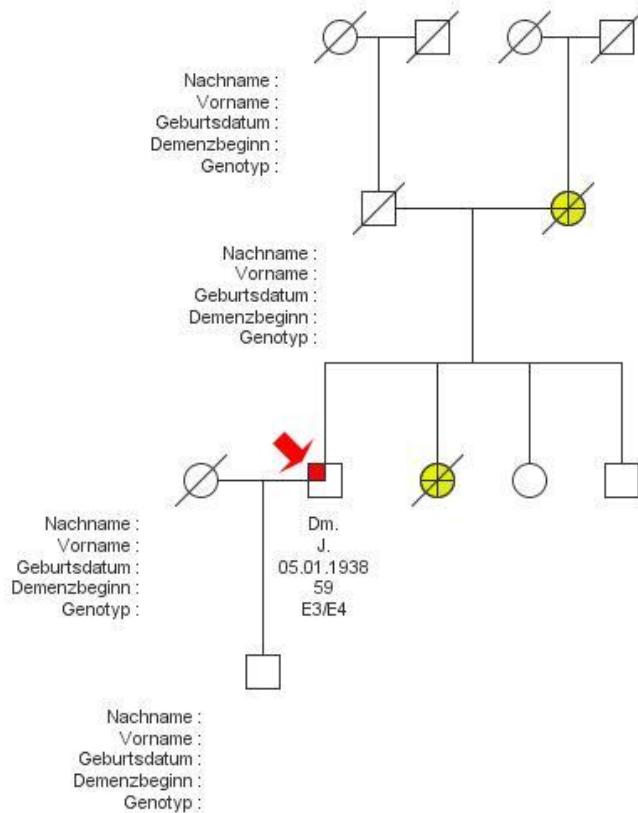
In der Kopfzeile ist jeweils die Demenzform des jeweiligen Probanden vermerkt. Die Ordnung der Stammbäume richtet sich nach der Reihenfolge positive Familienanamnese Demenz, positive Familienanamnese Diabetes und positive Familienanamnese Demenz und positive Familienanamnese Diabetes.

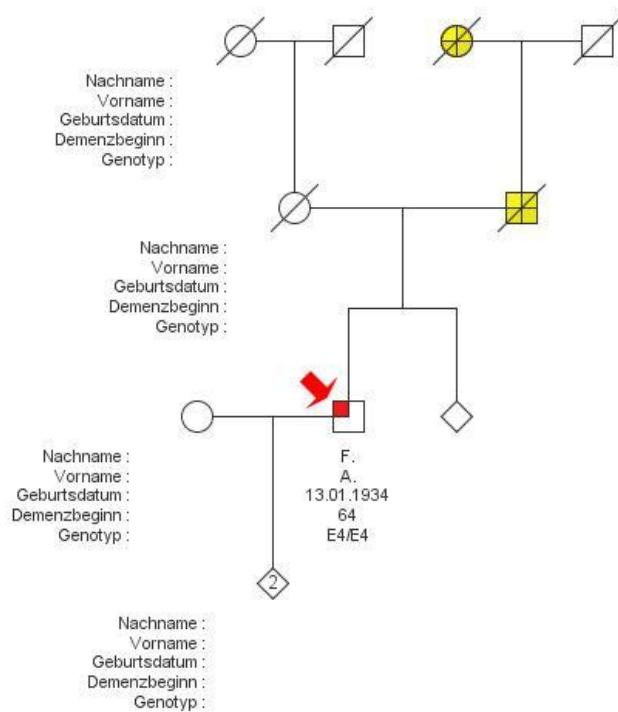
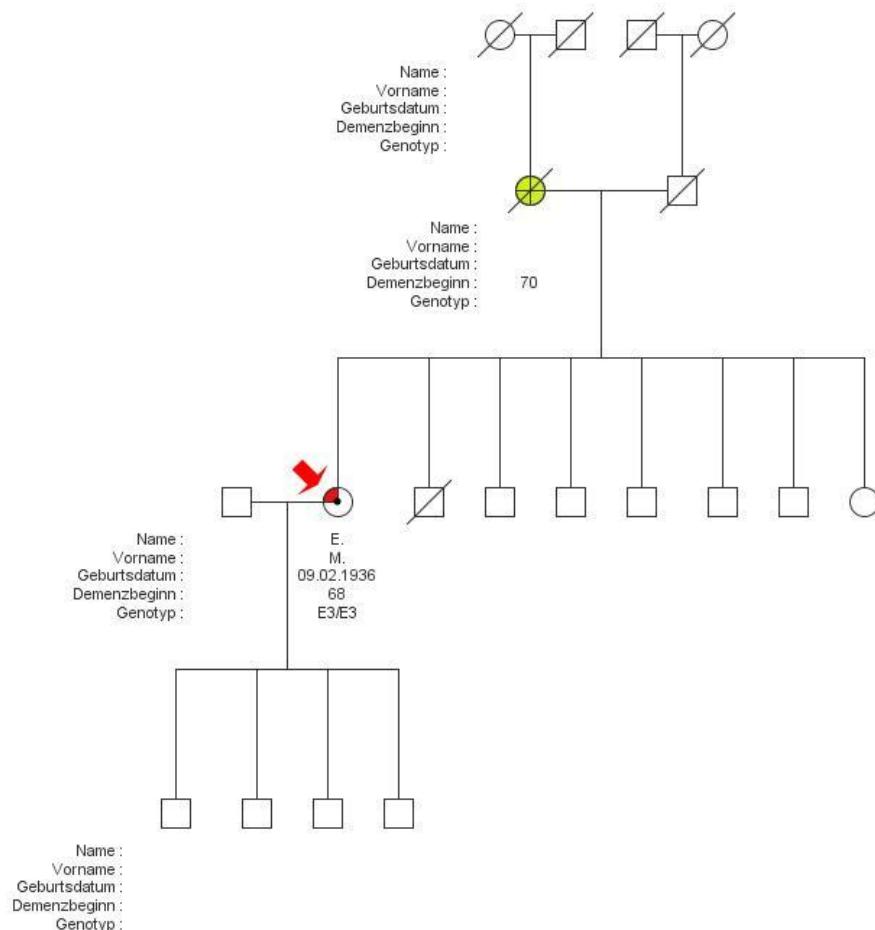
Abb. 7.1 zeigt die in der Genetik üblichen und in den Stammbäumen verwendeten Symbole.

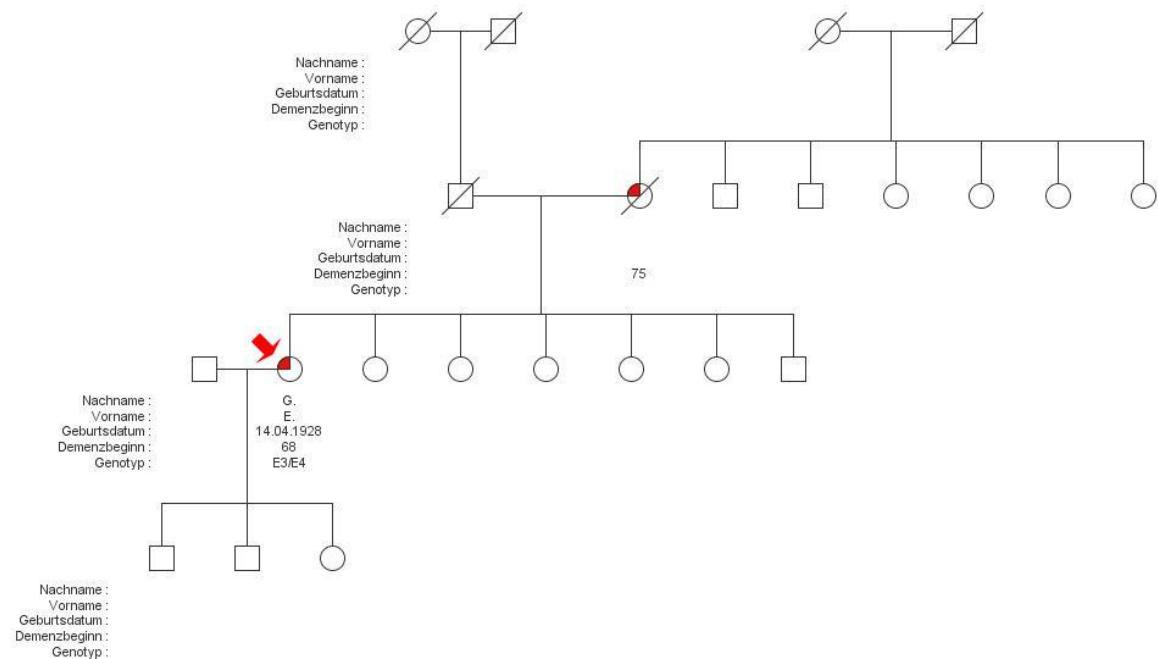
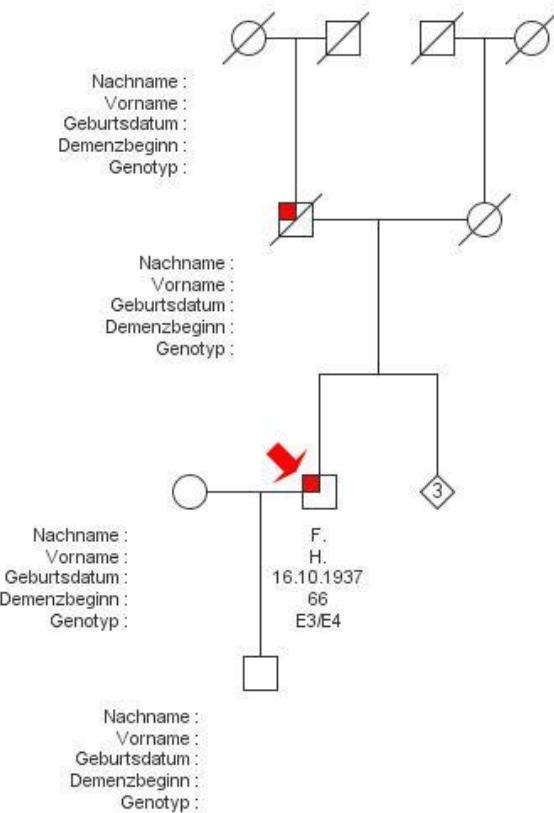
<input type="checkbox"/>	männlich	Diagnosen	
<input type="circle"/>	weiblich	 Demenz vom Alzheimer-Typ	
<input type="diamond"/>	Geschlecht unbekannt	 Vaskuläre Demenz	
<input type="diamond"/> n	mehrere Individuen	 Frontotemporale Demenz	
<input type="diagonal-slash"/>	verstorben	 Lewy-Body-Demenz	
 <input type="checkbox"/>	Proband	 Parkinson-Demenz	
<input type="square"/> // <input type="circle"/>	getrennt	 wahrscheinliche Demenz	
 <input type="circle"/>	dizygote Zwillinge	 Diabetes mellitus	

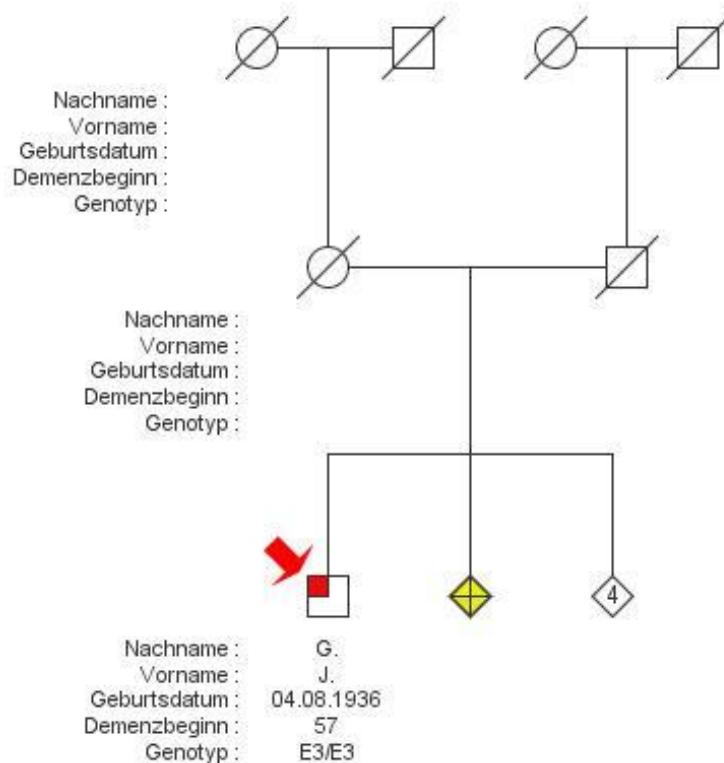
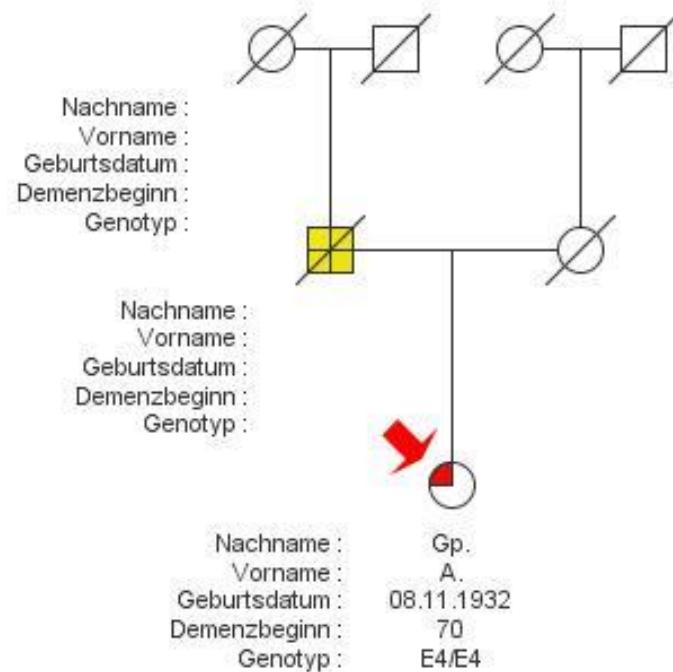
Abb. 7.1

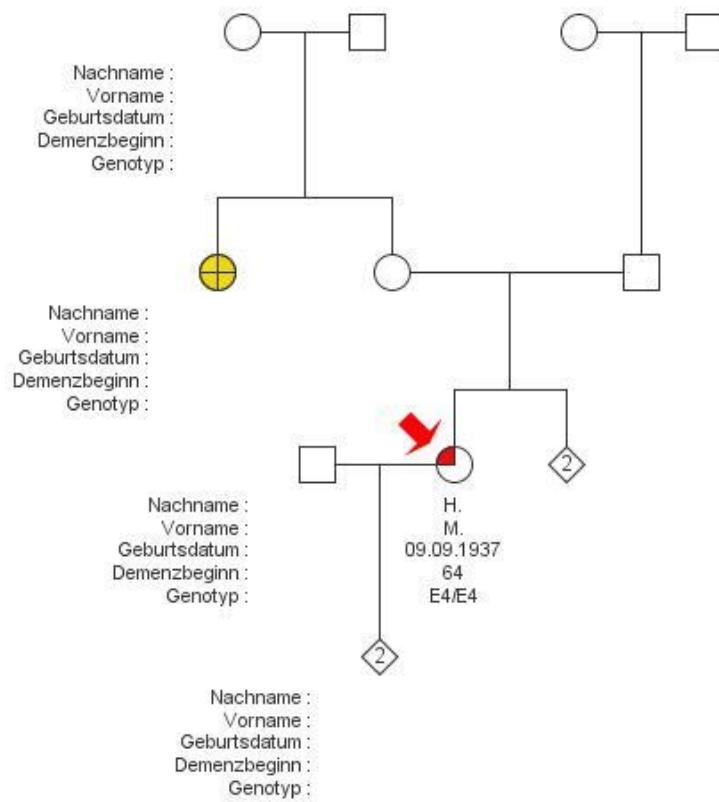
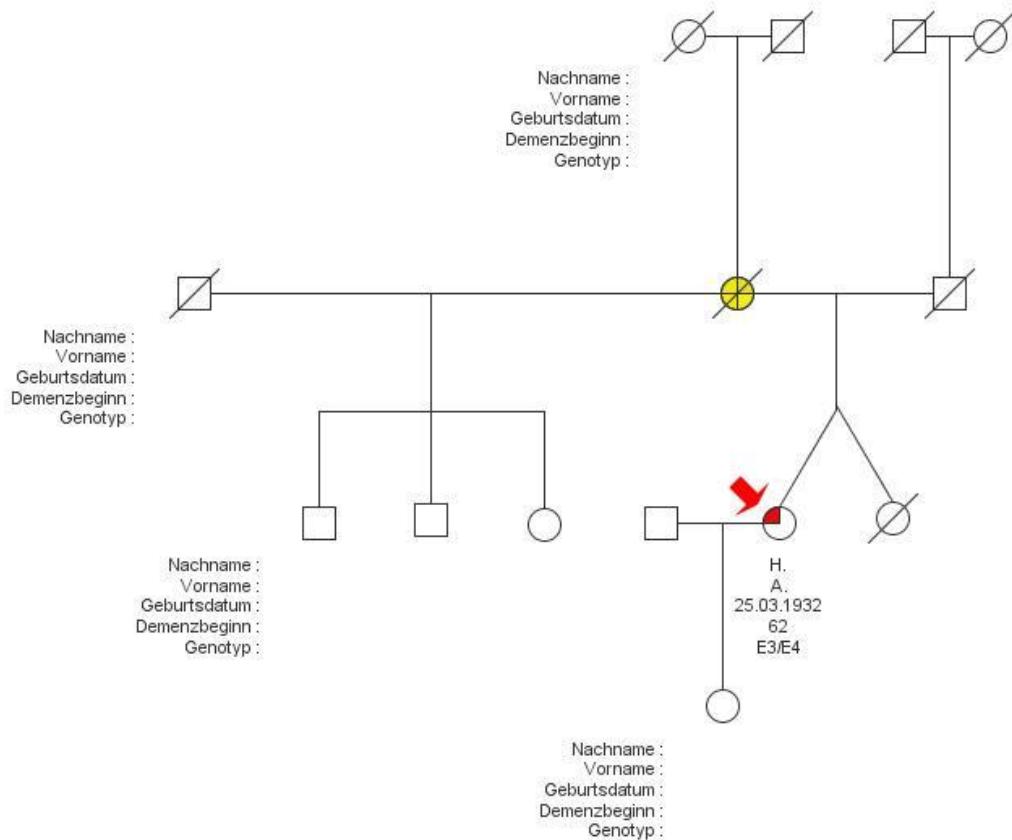


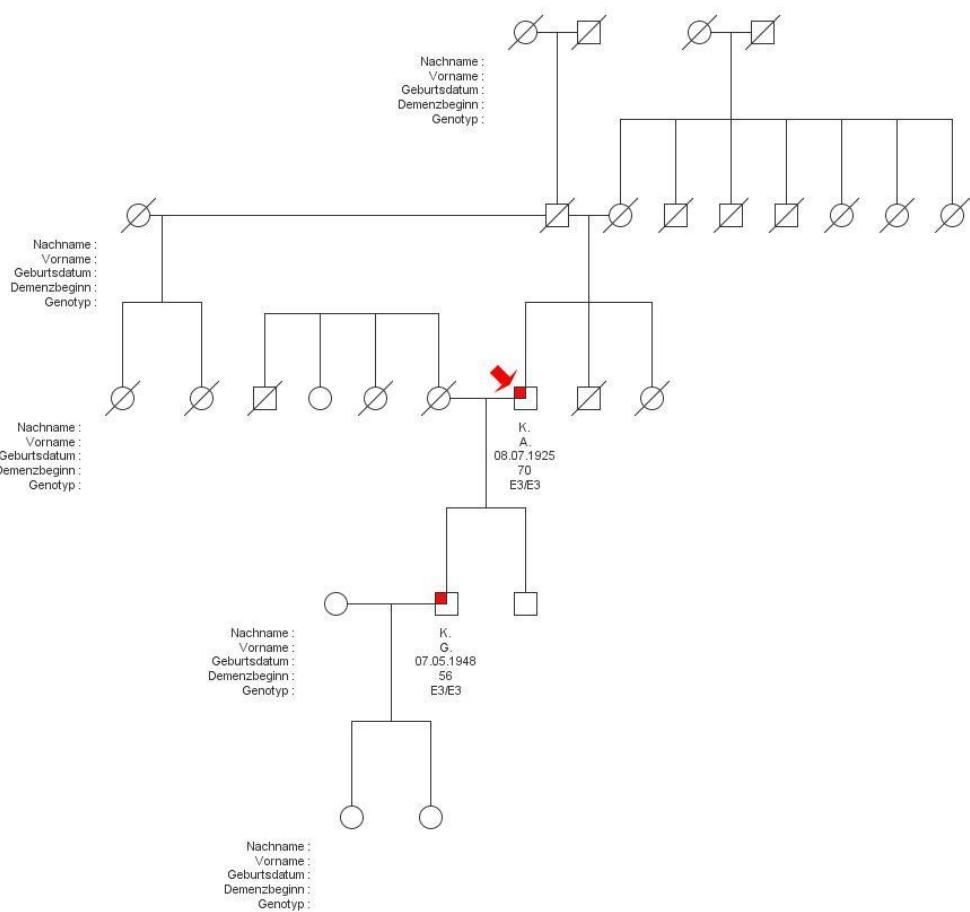
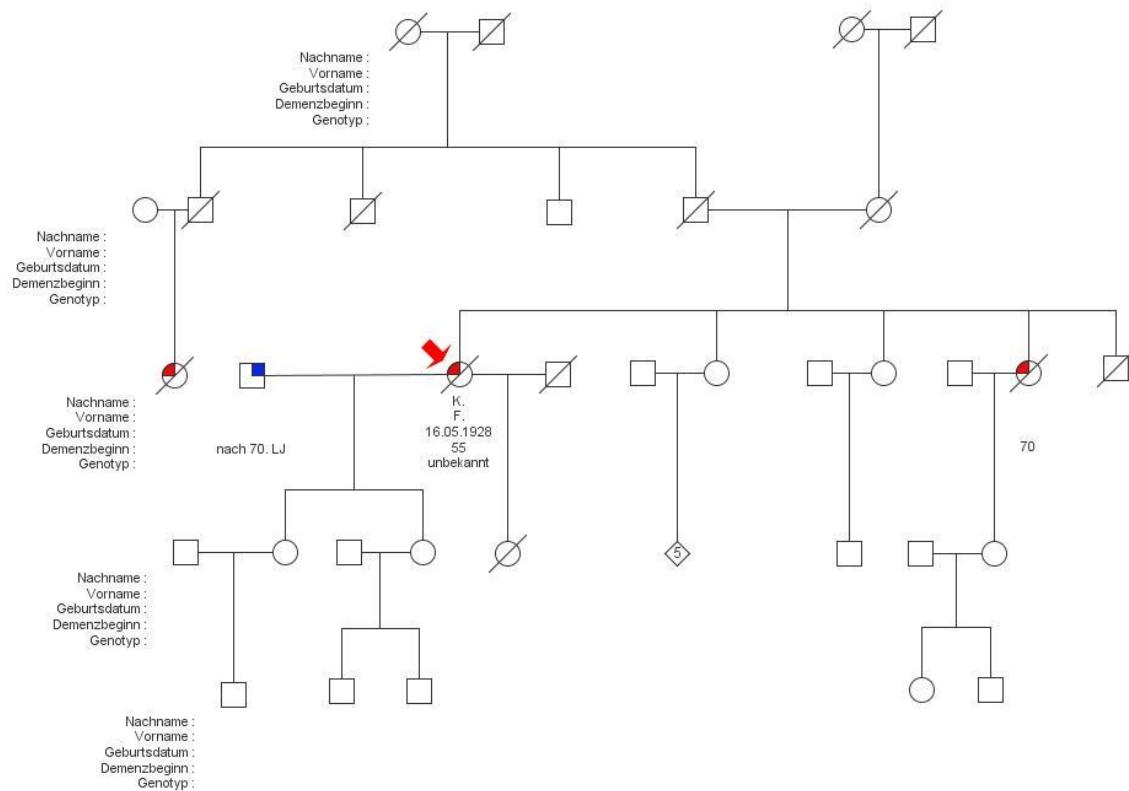


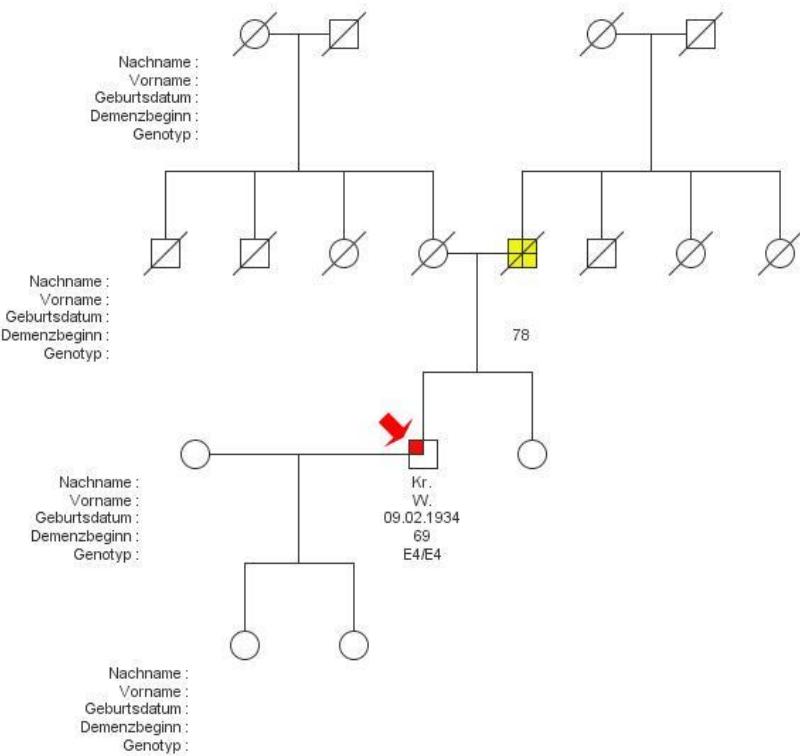
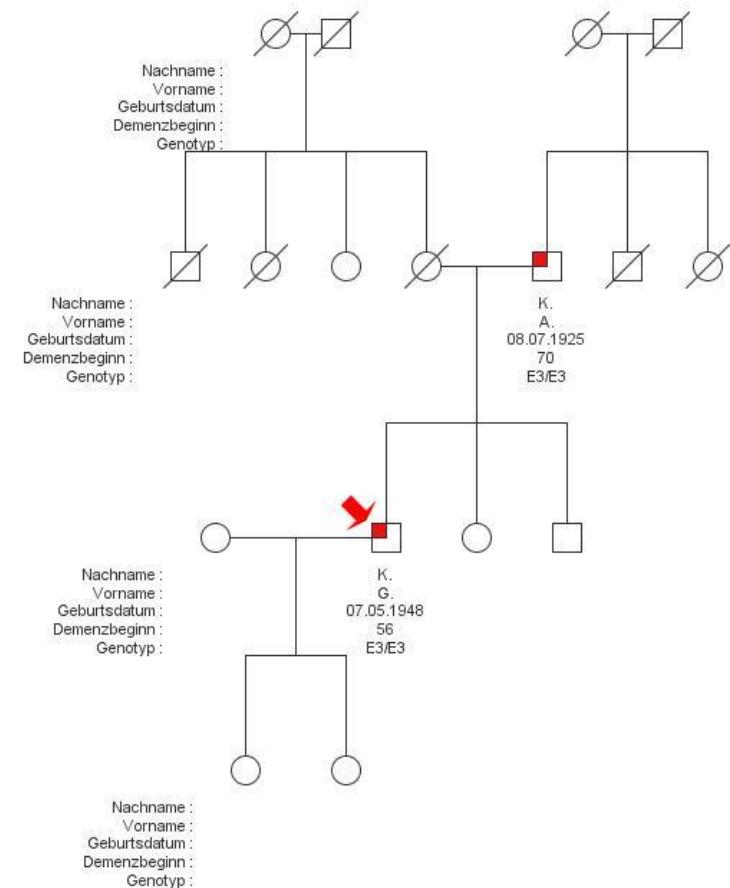


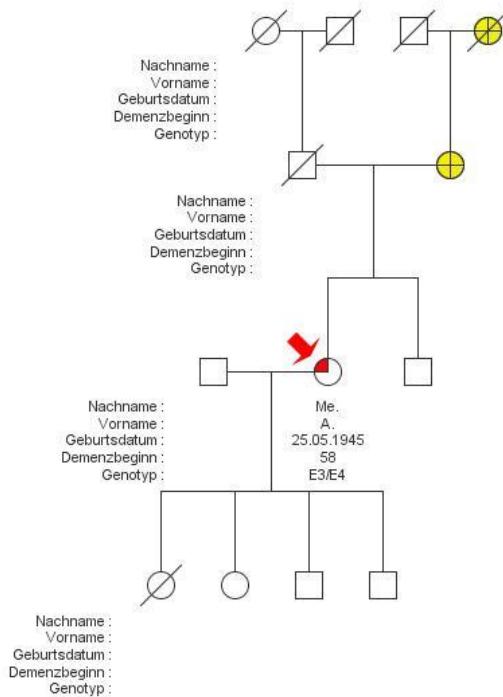
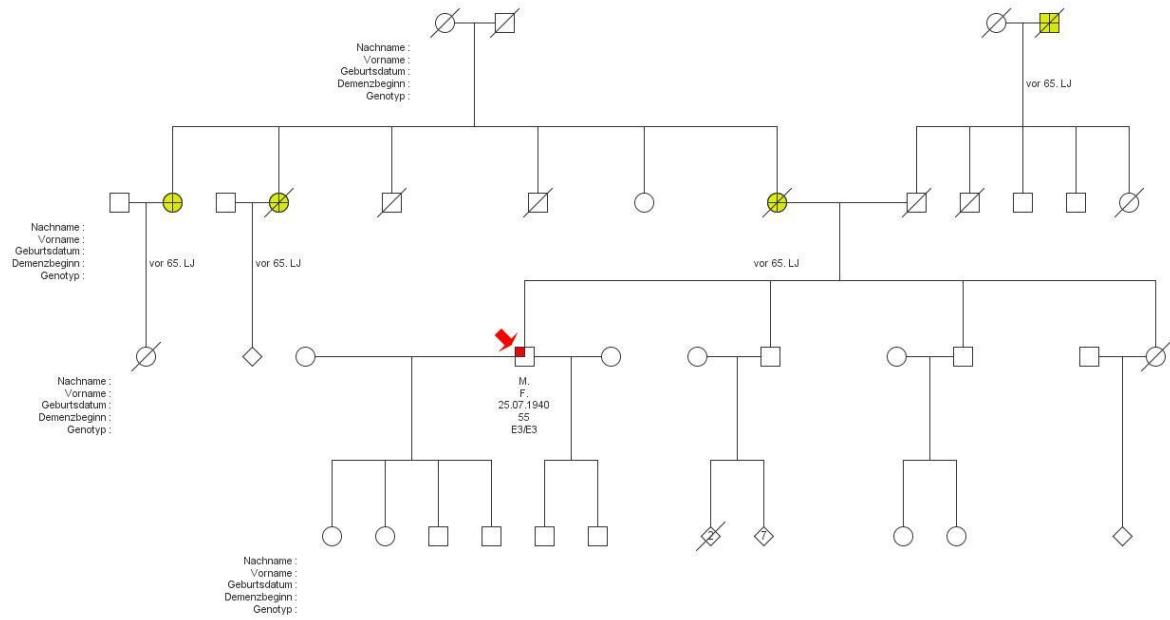


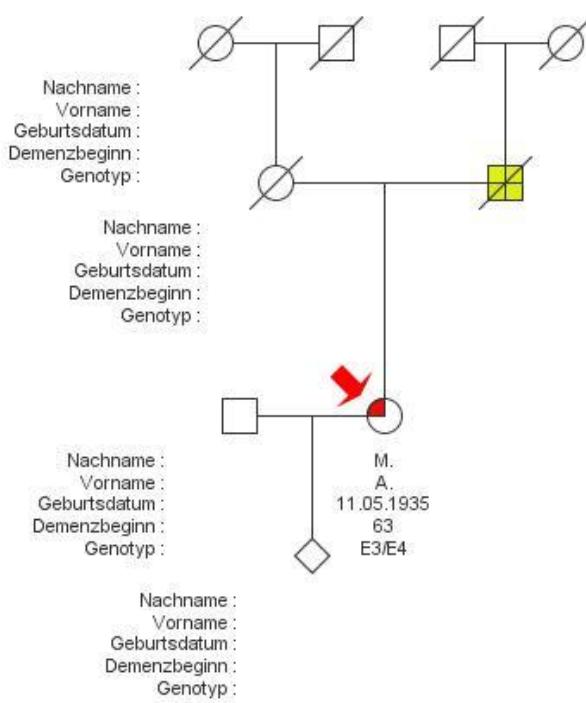
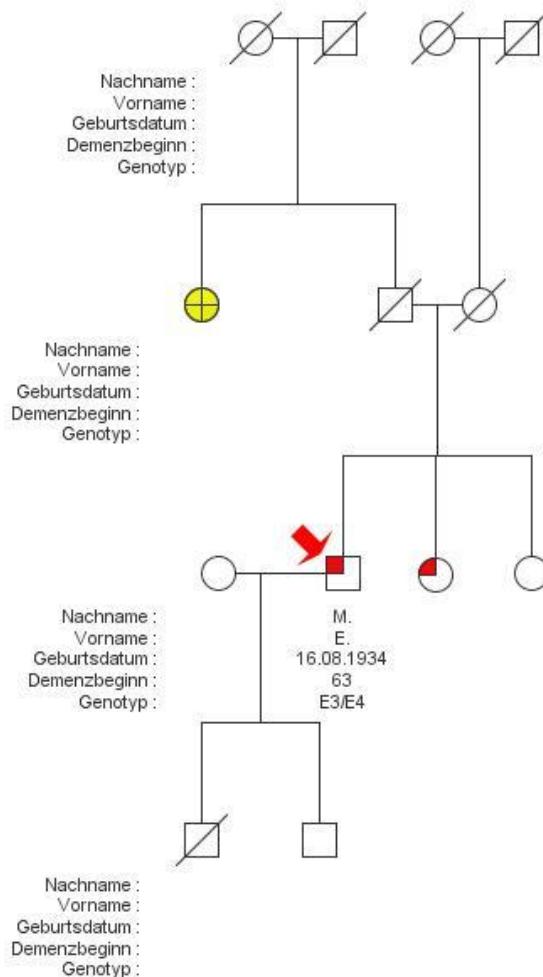


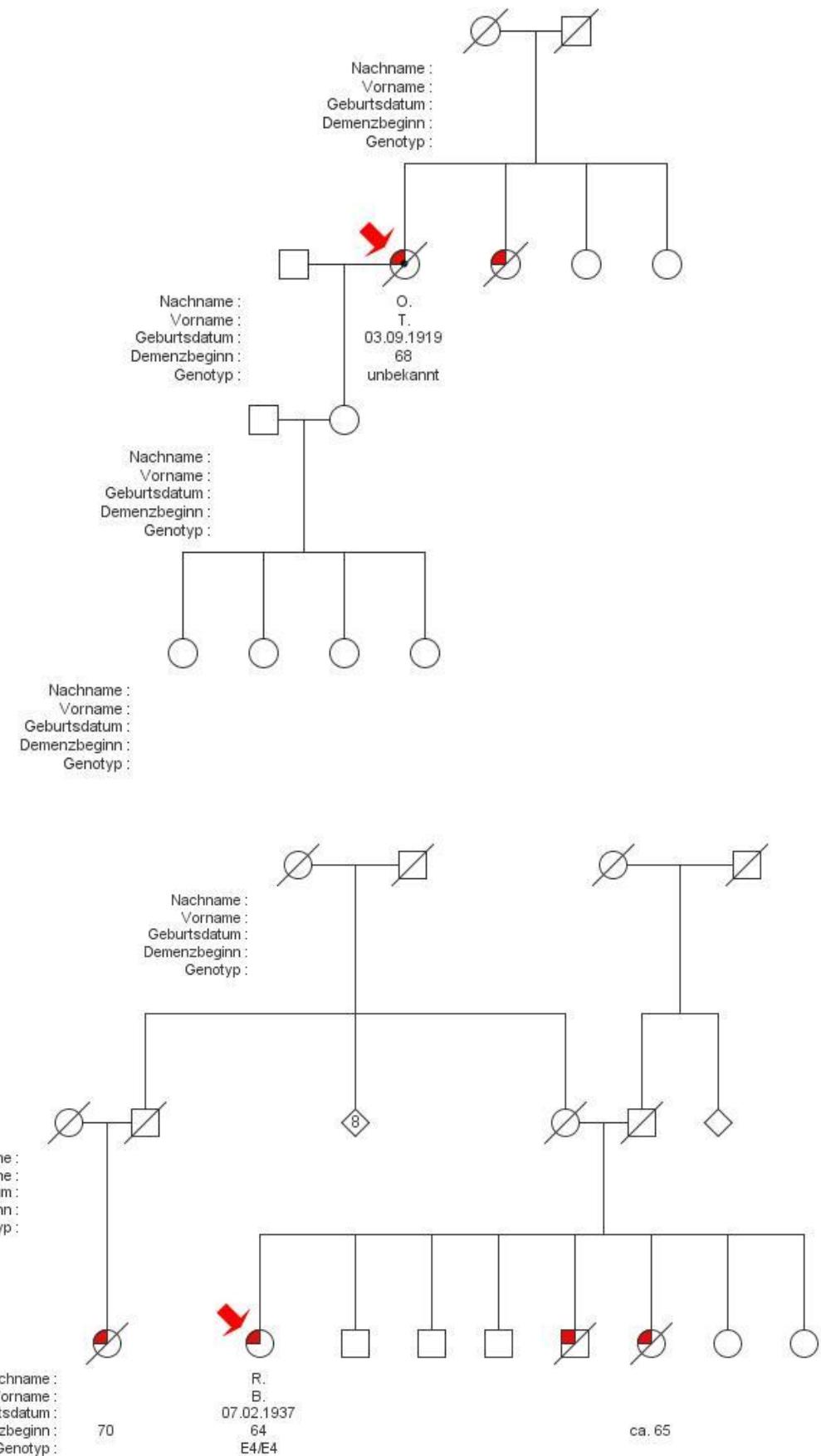


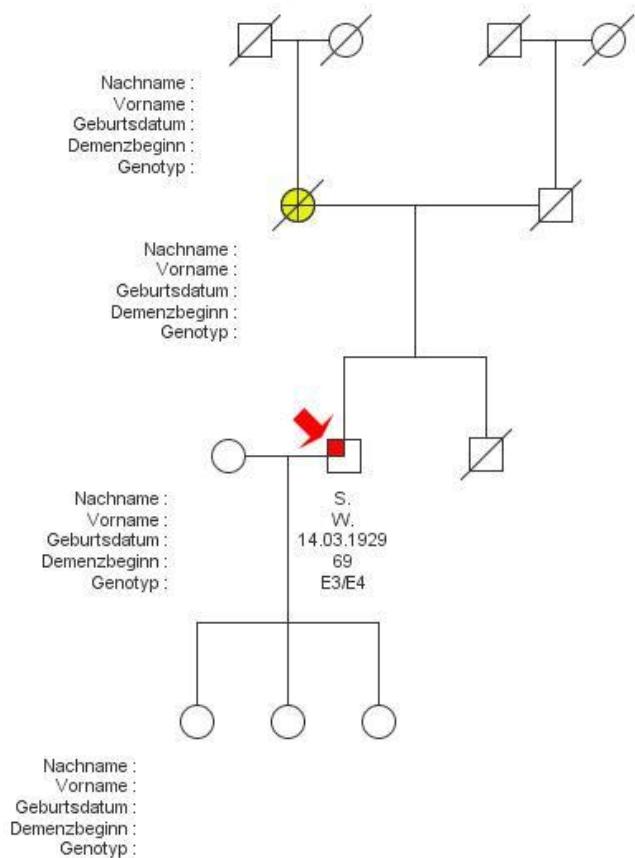
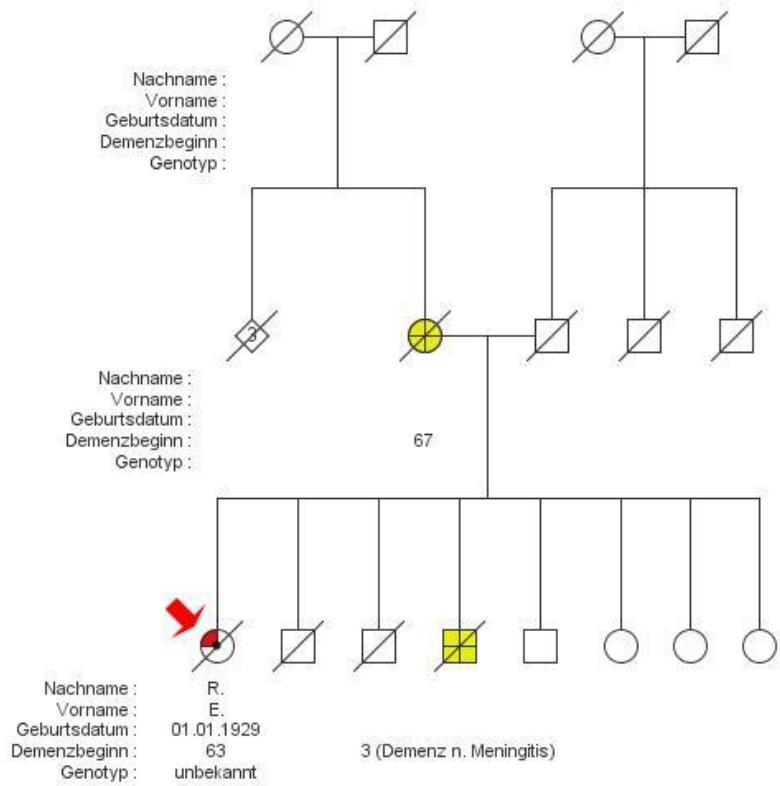


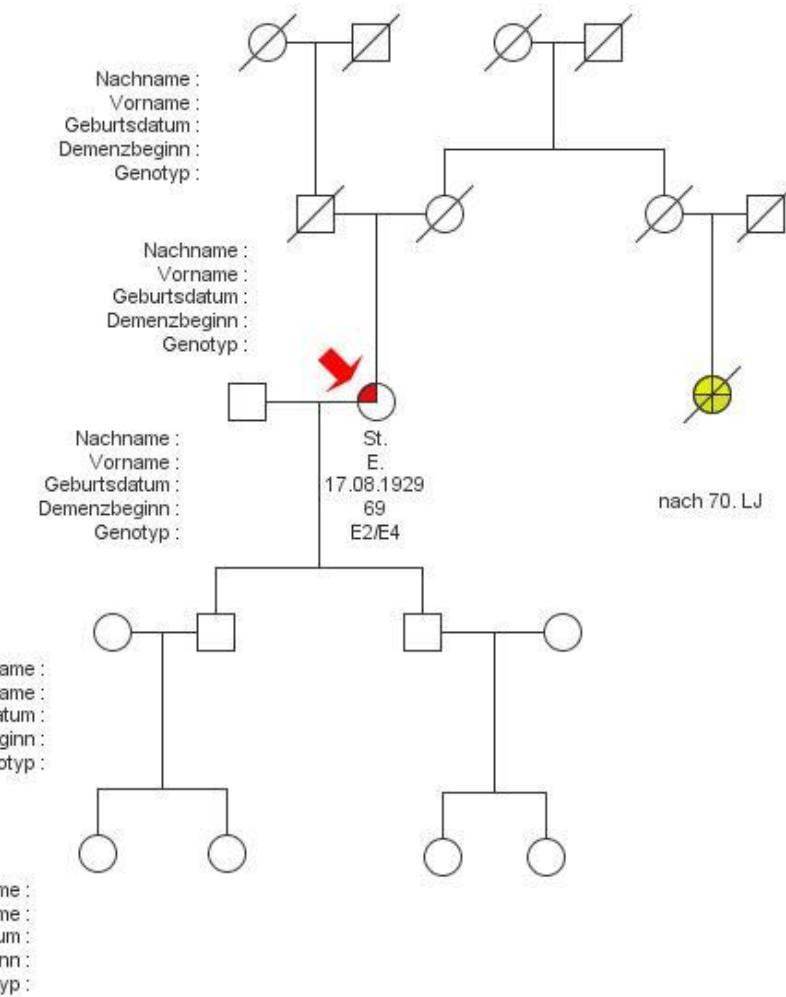
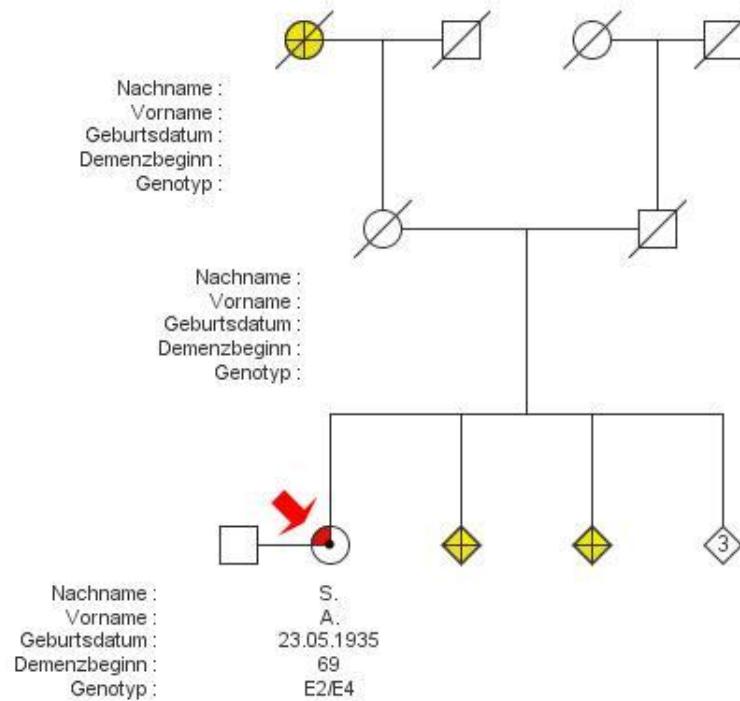


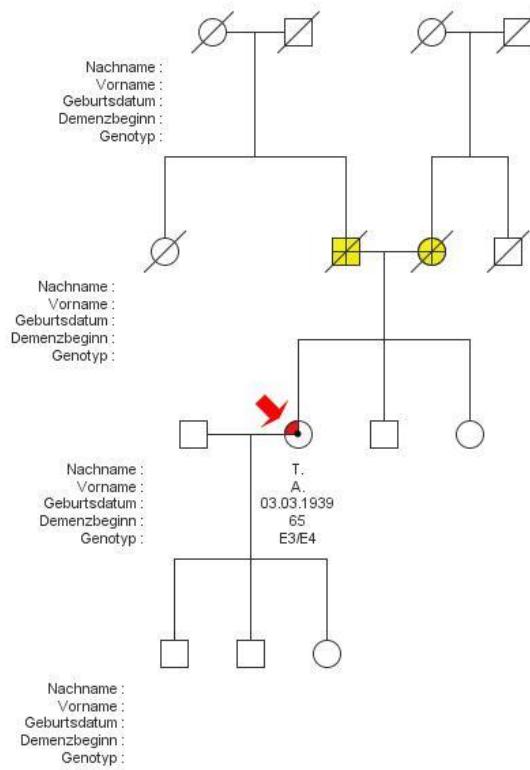
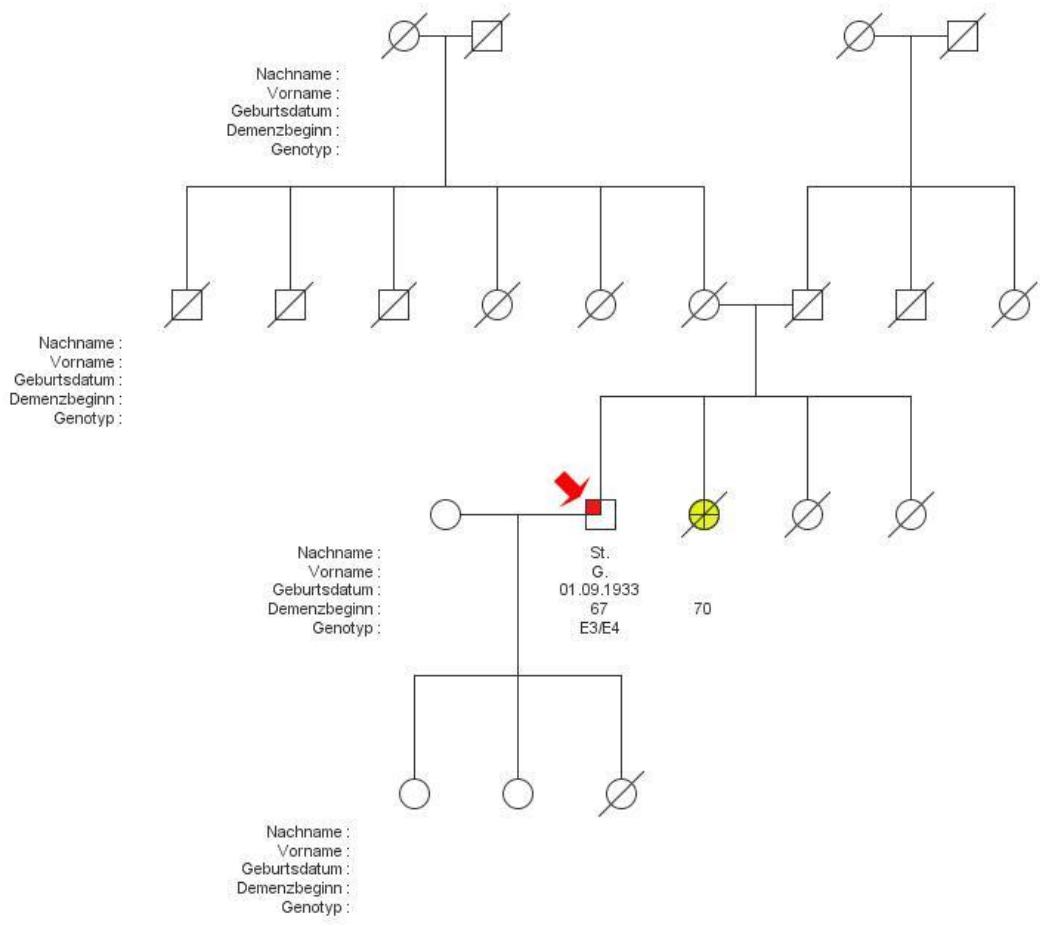


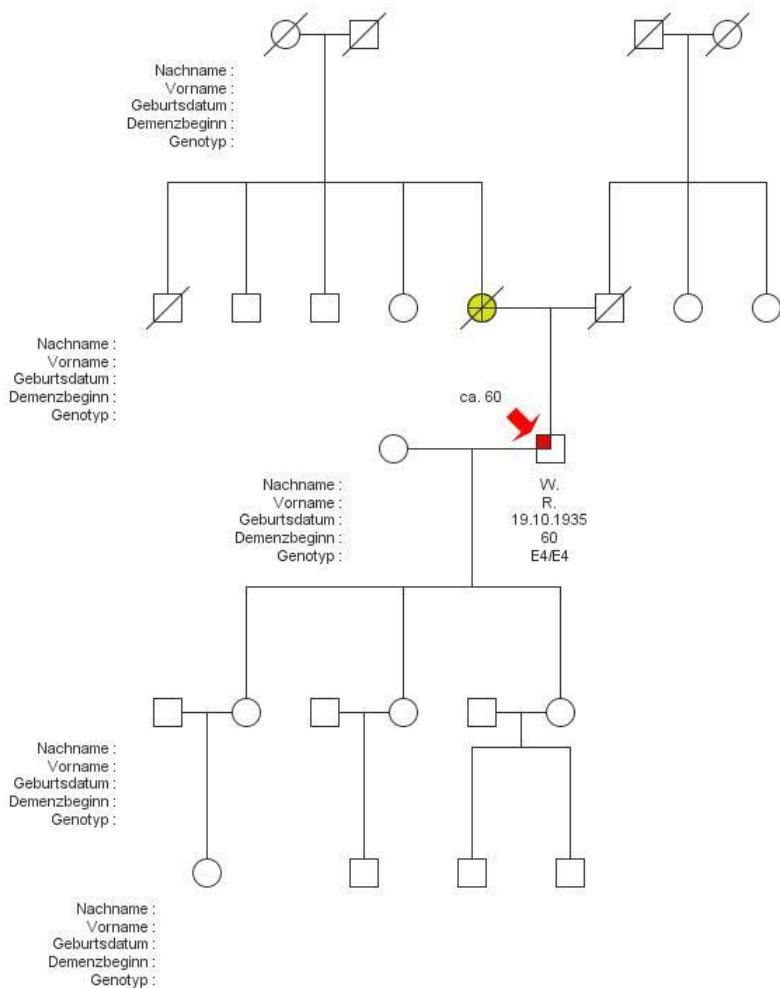
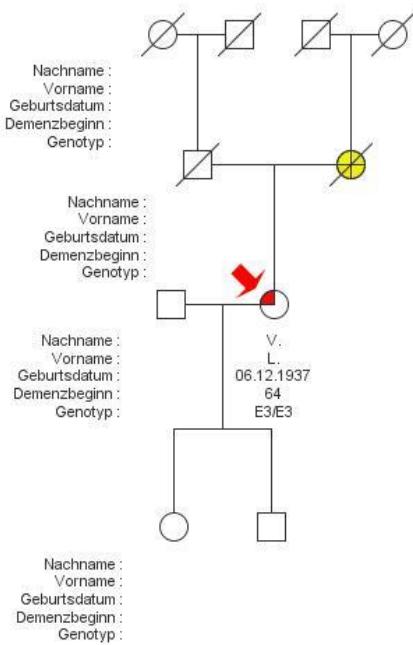


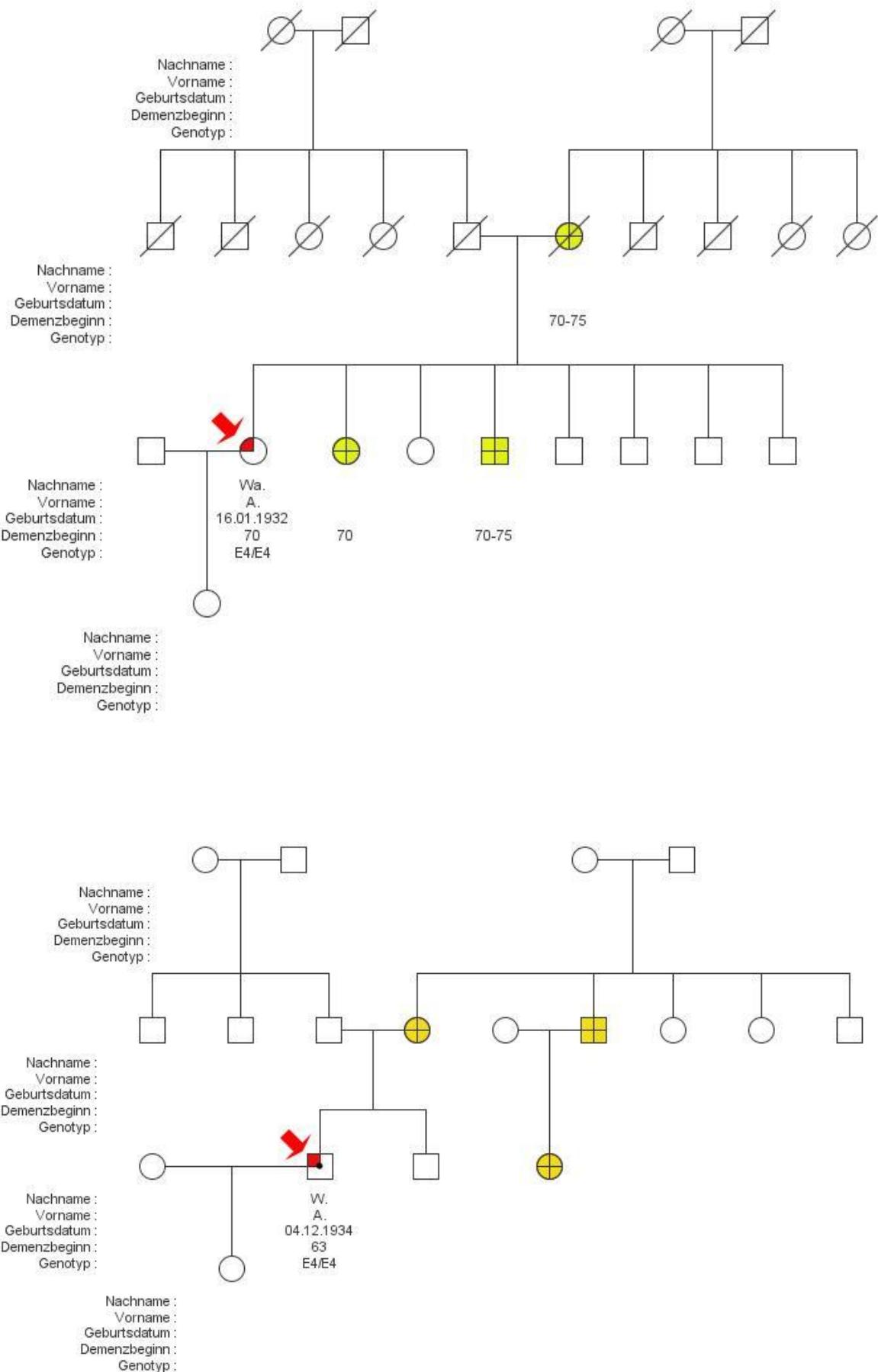


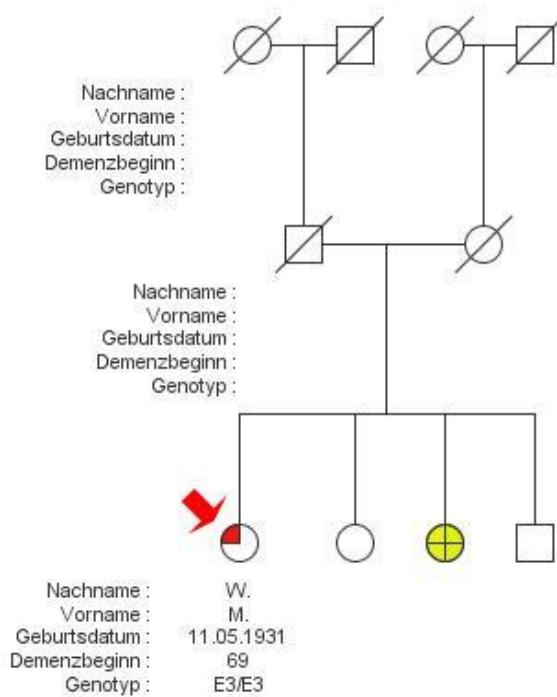
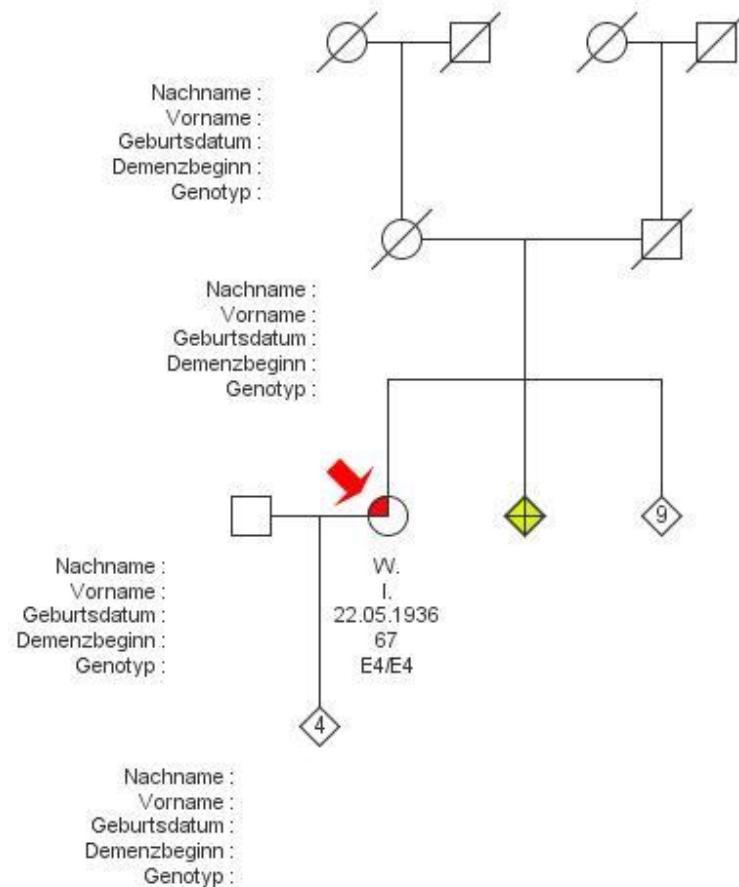


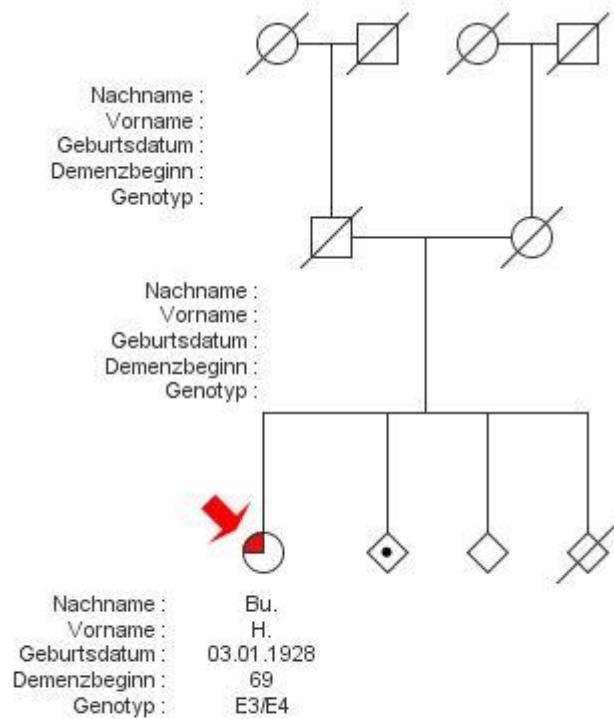
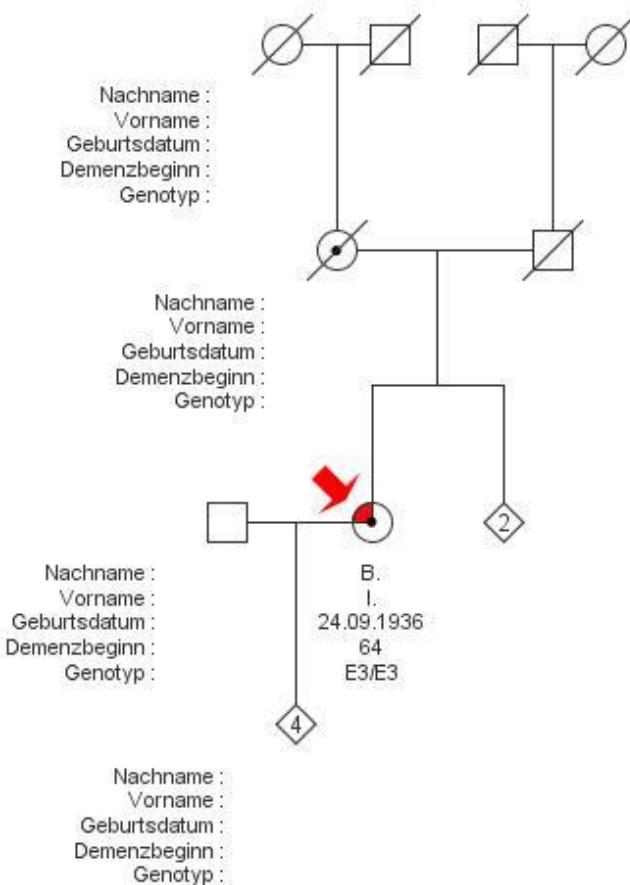


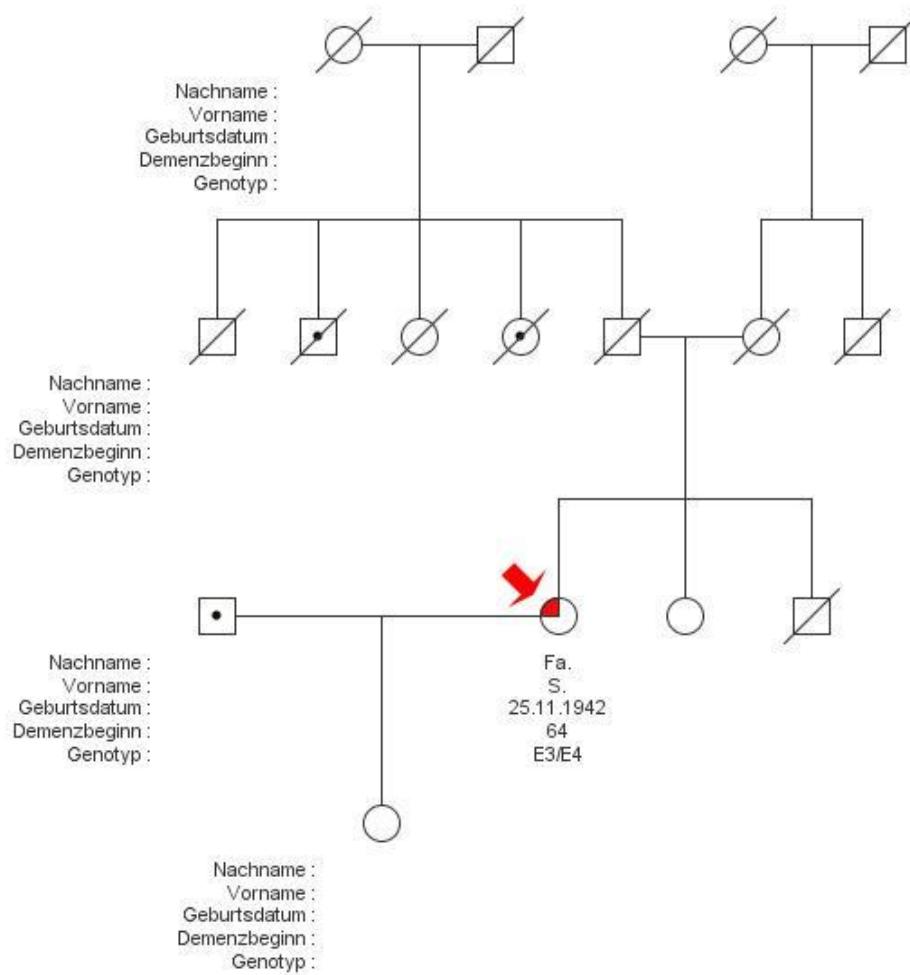
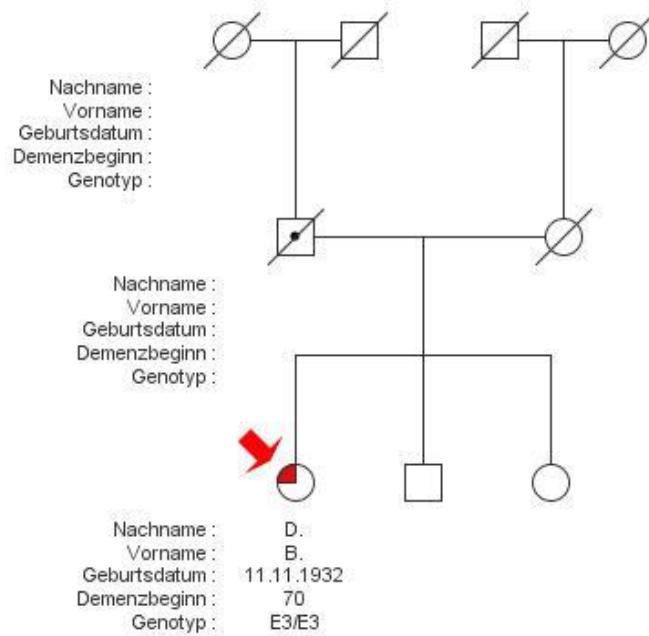


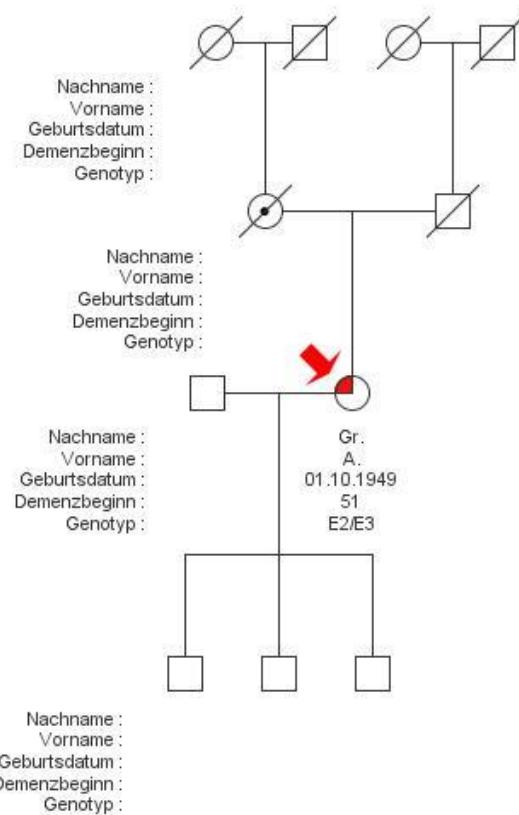
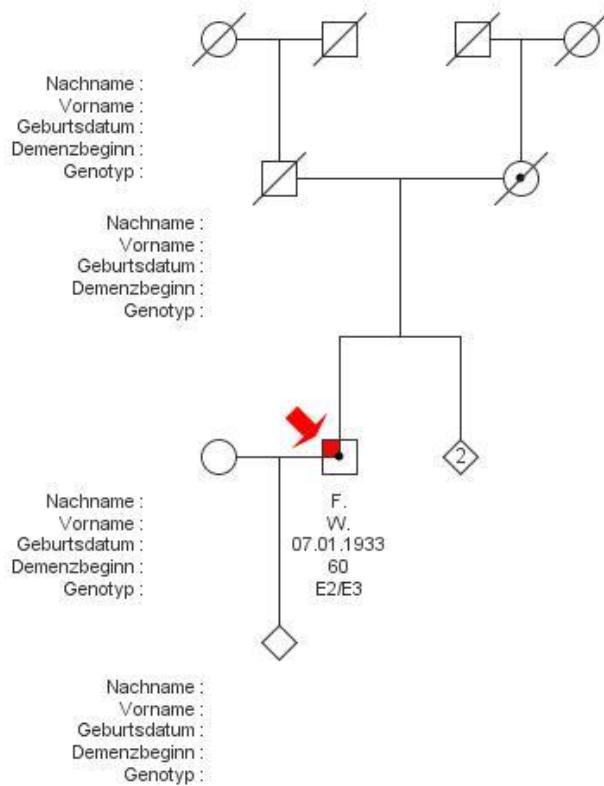


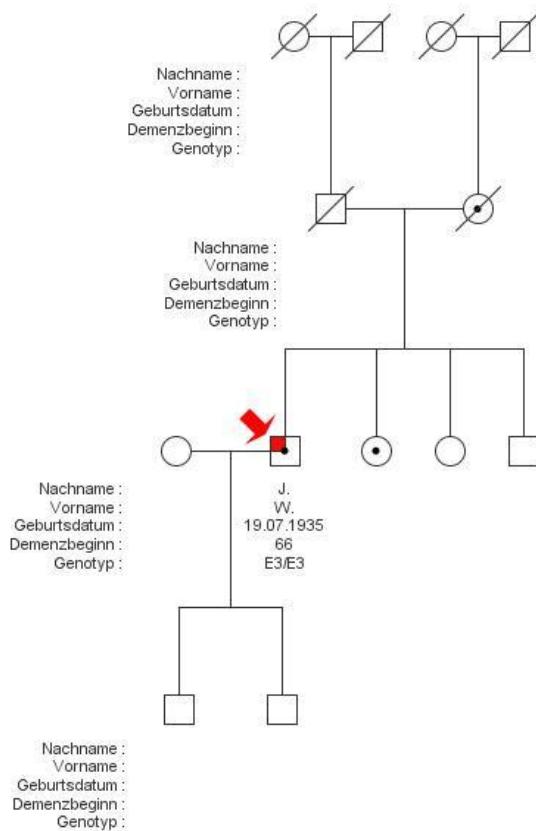
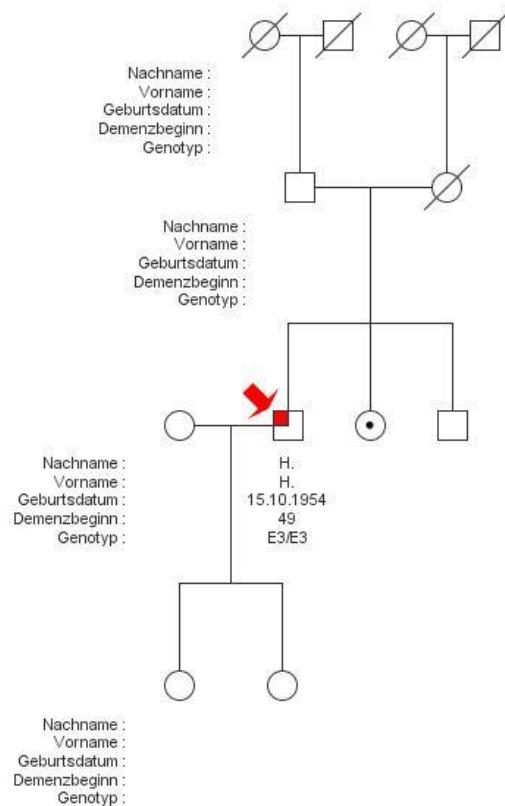


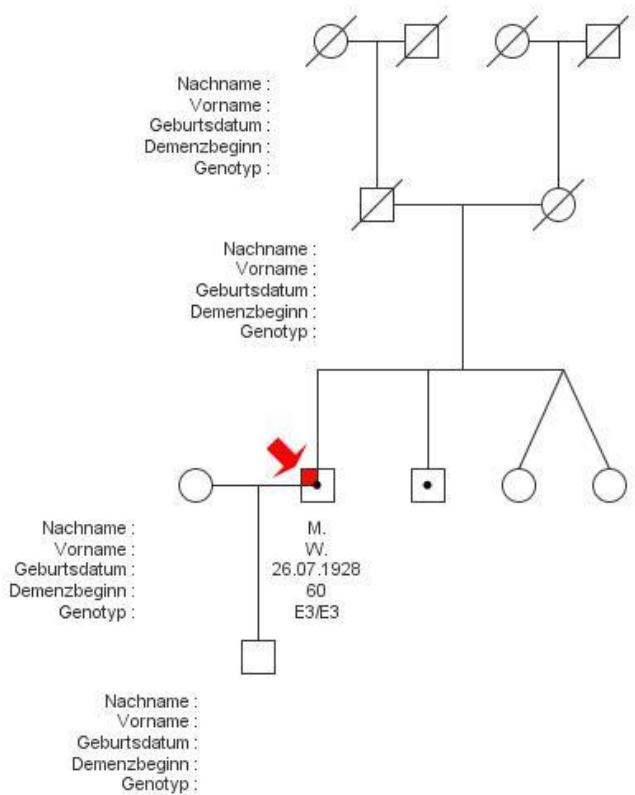
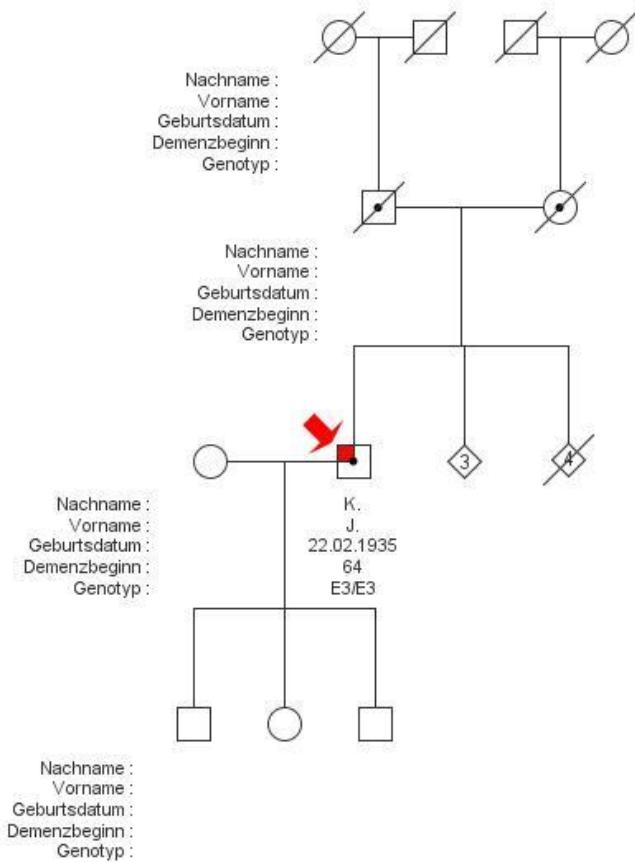


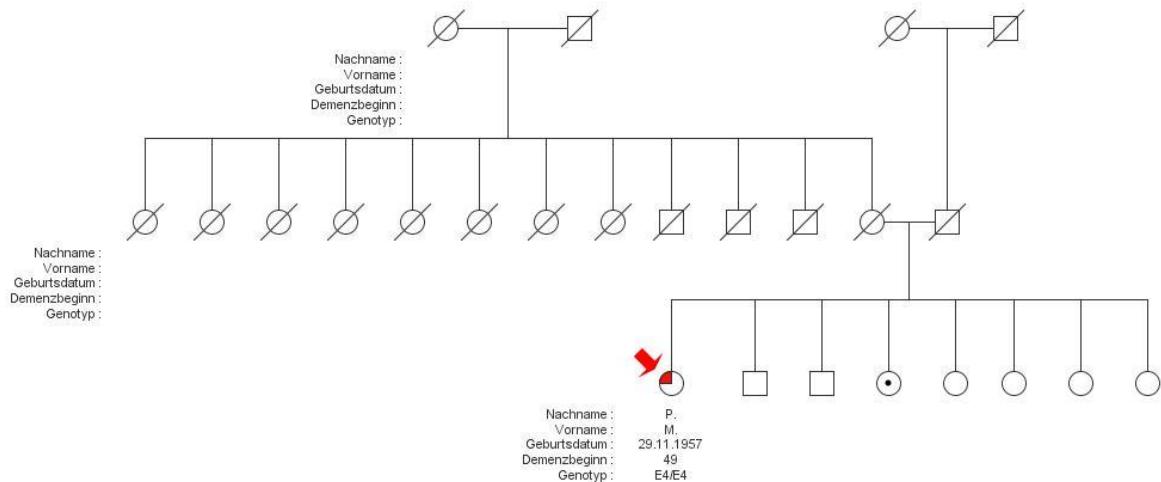
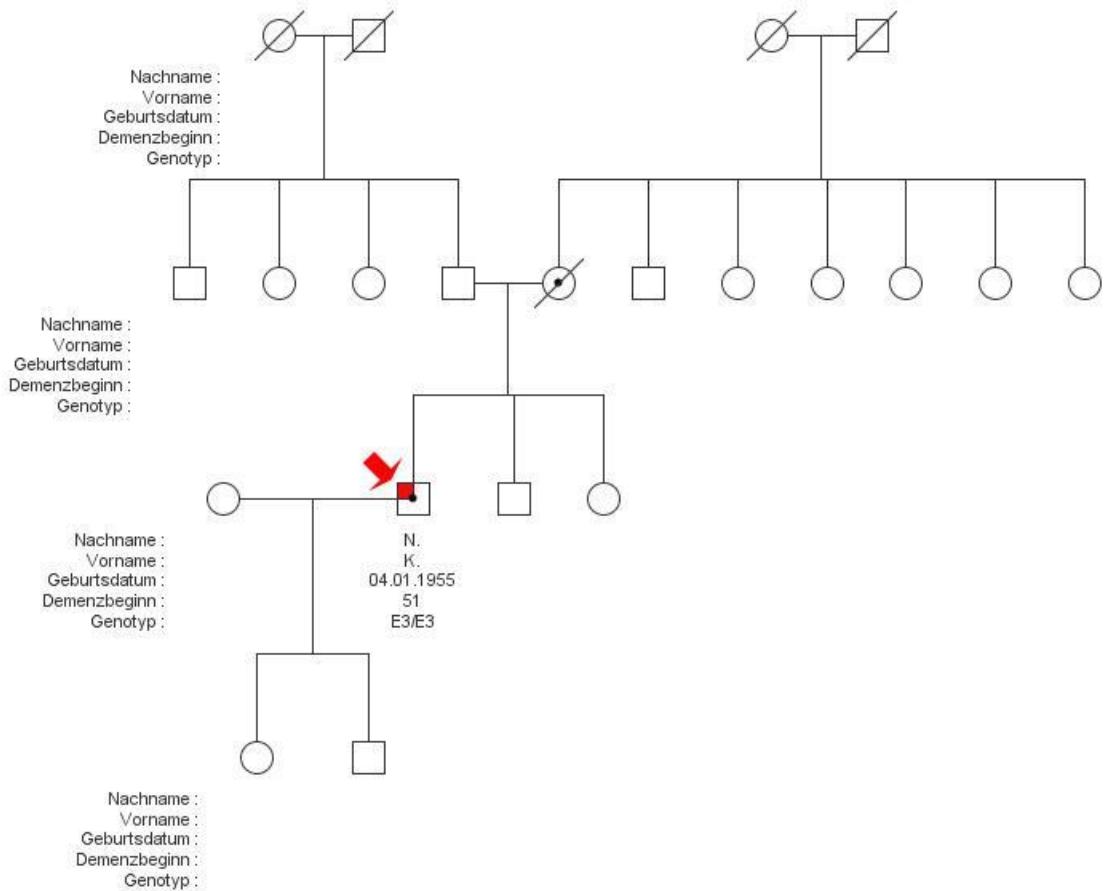


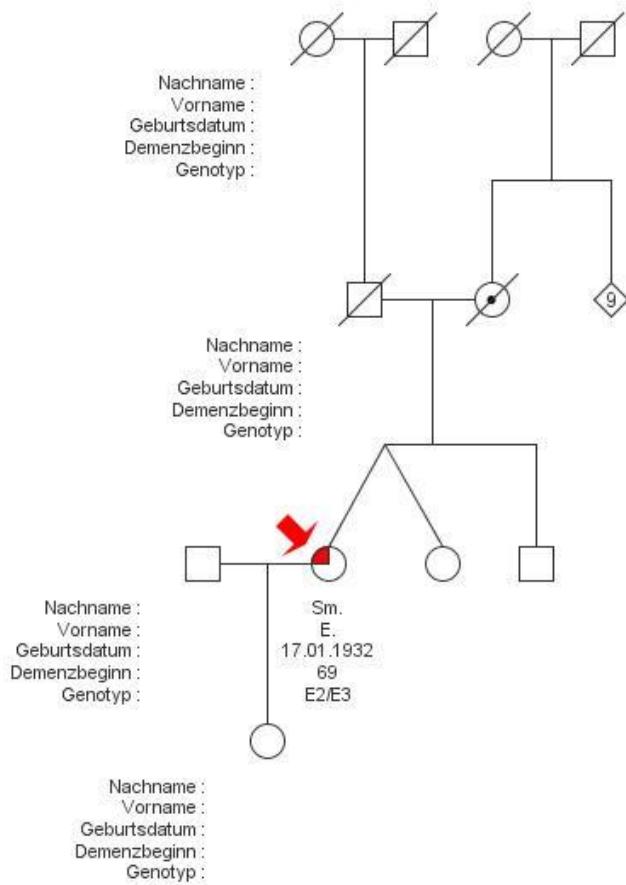
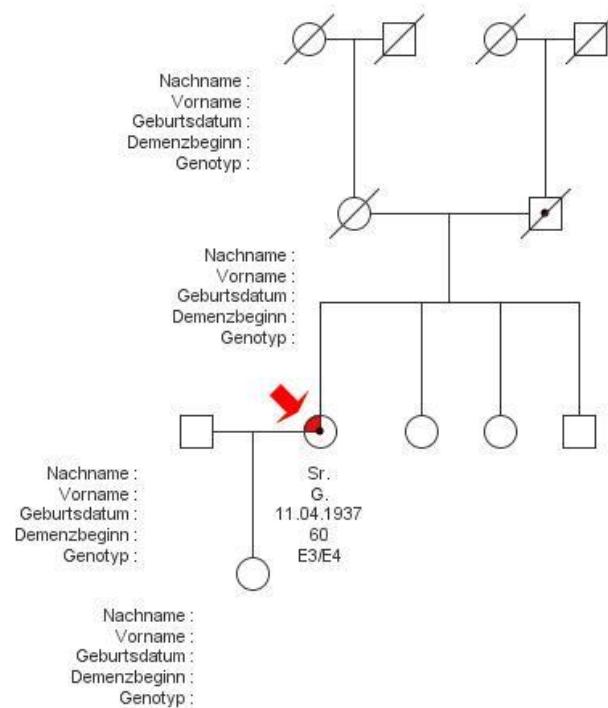


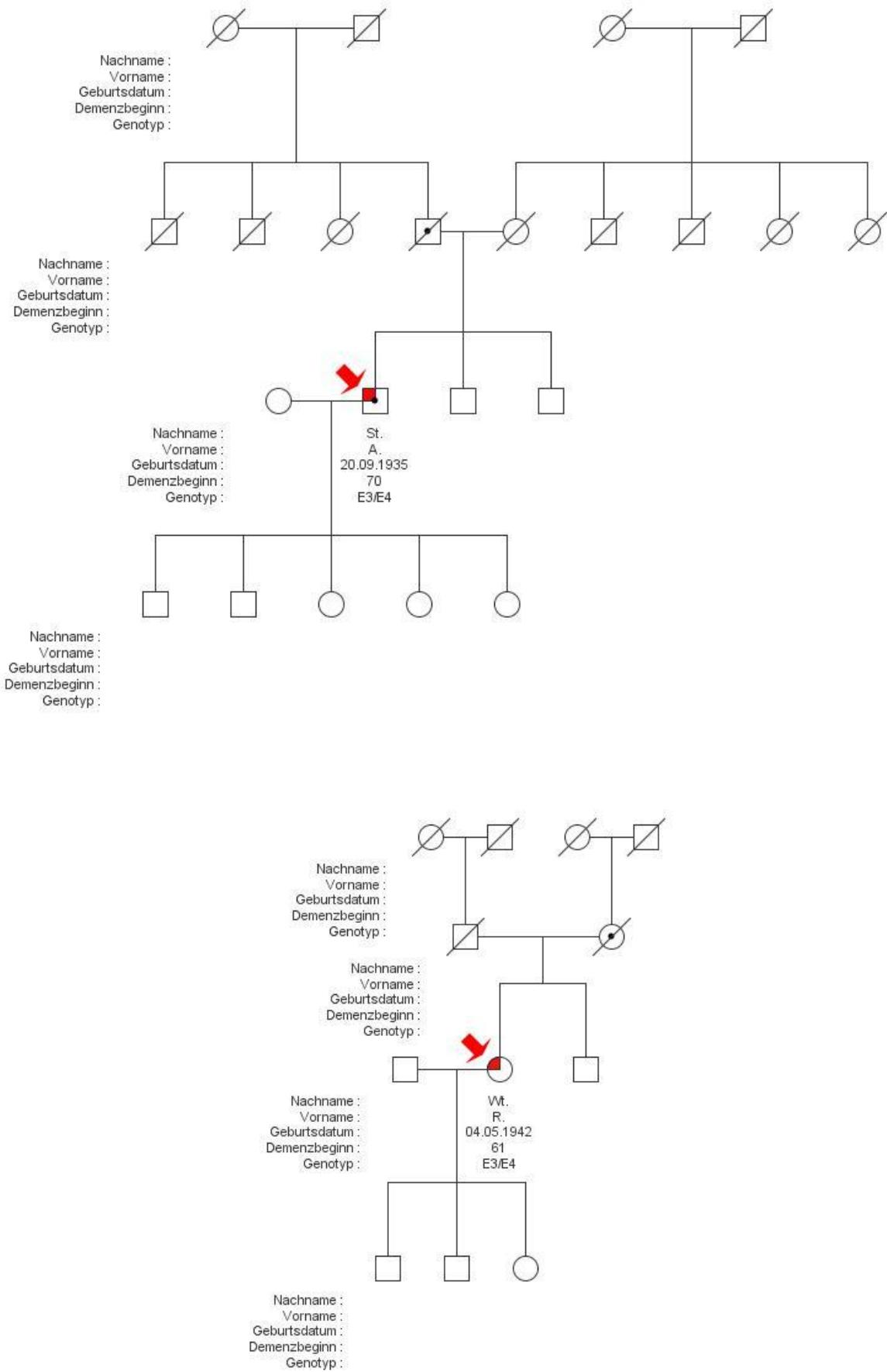


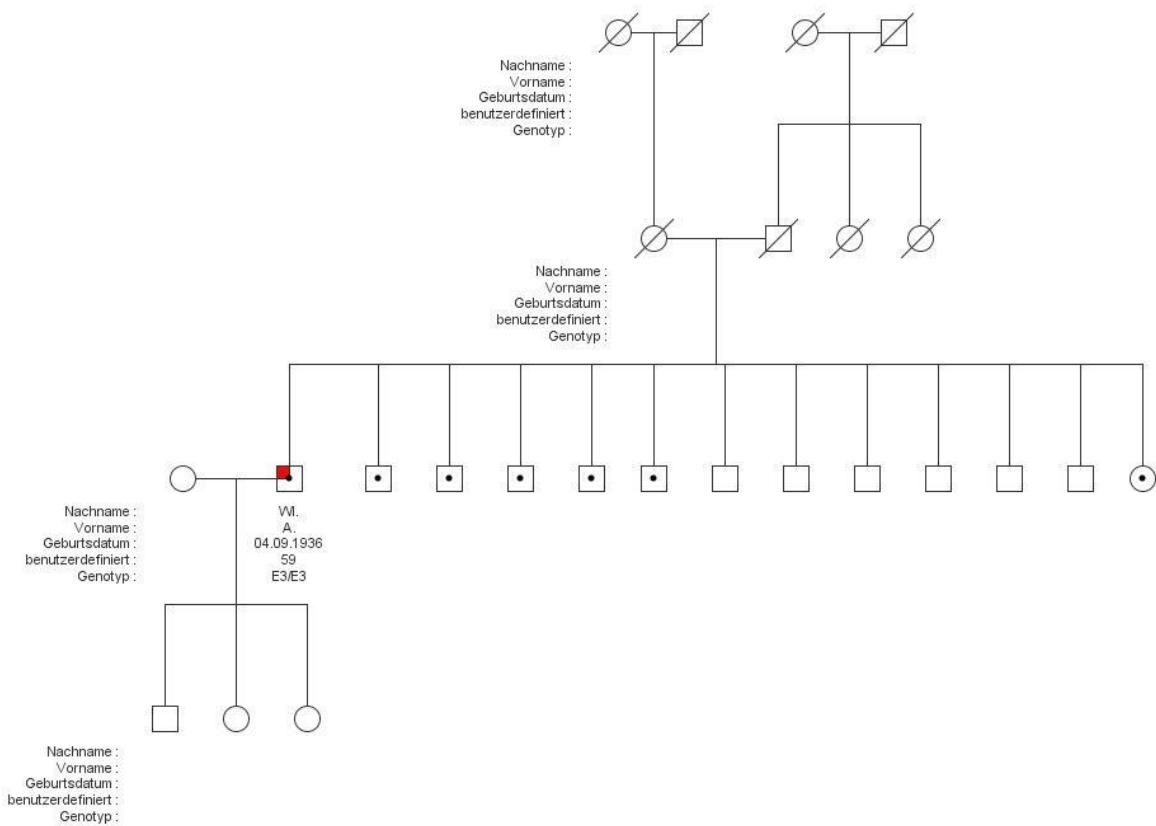


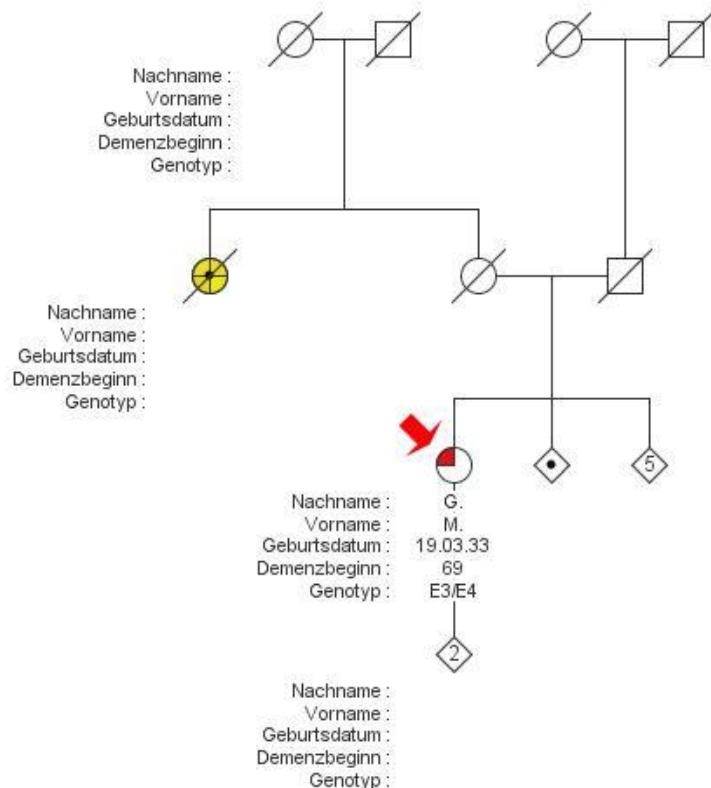
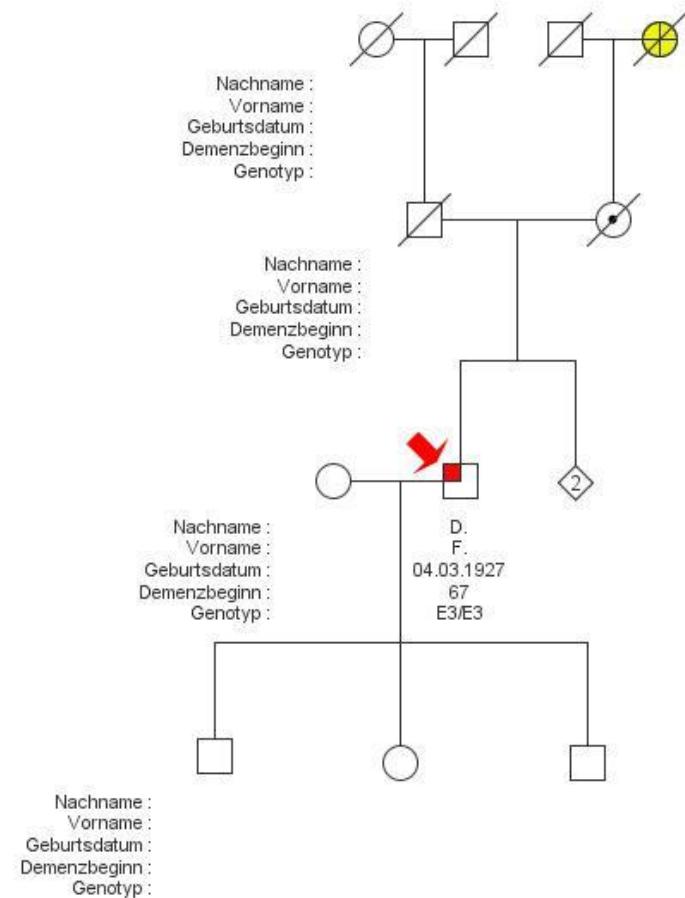


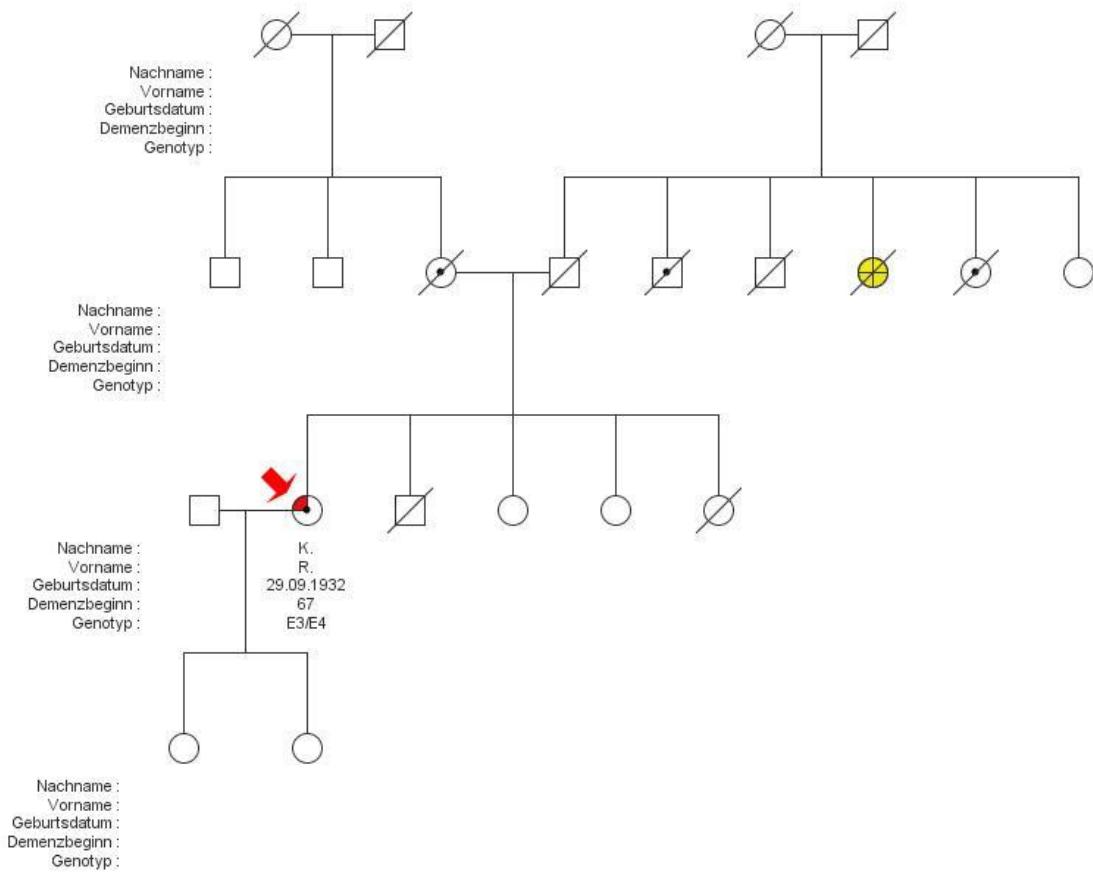
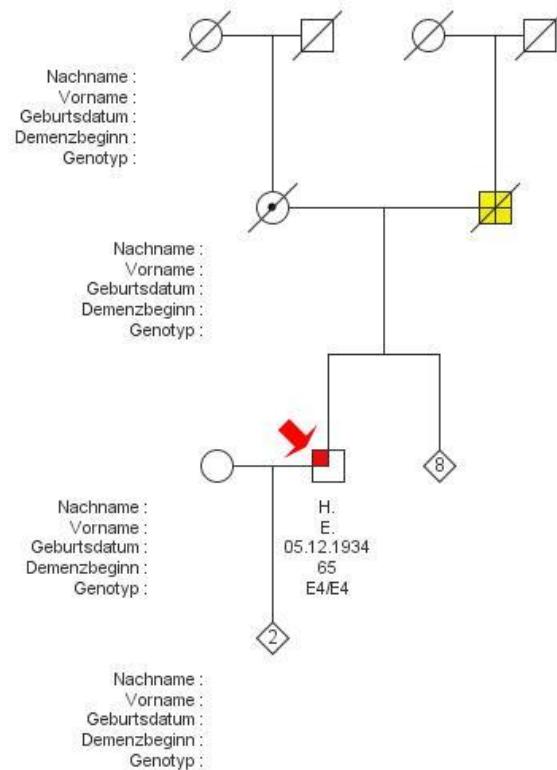


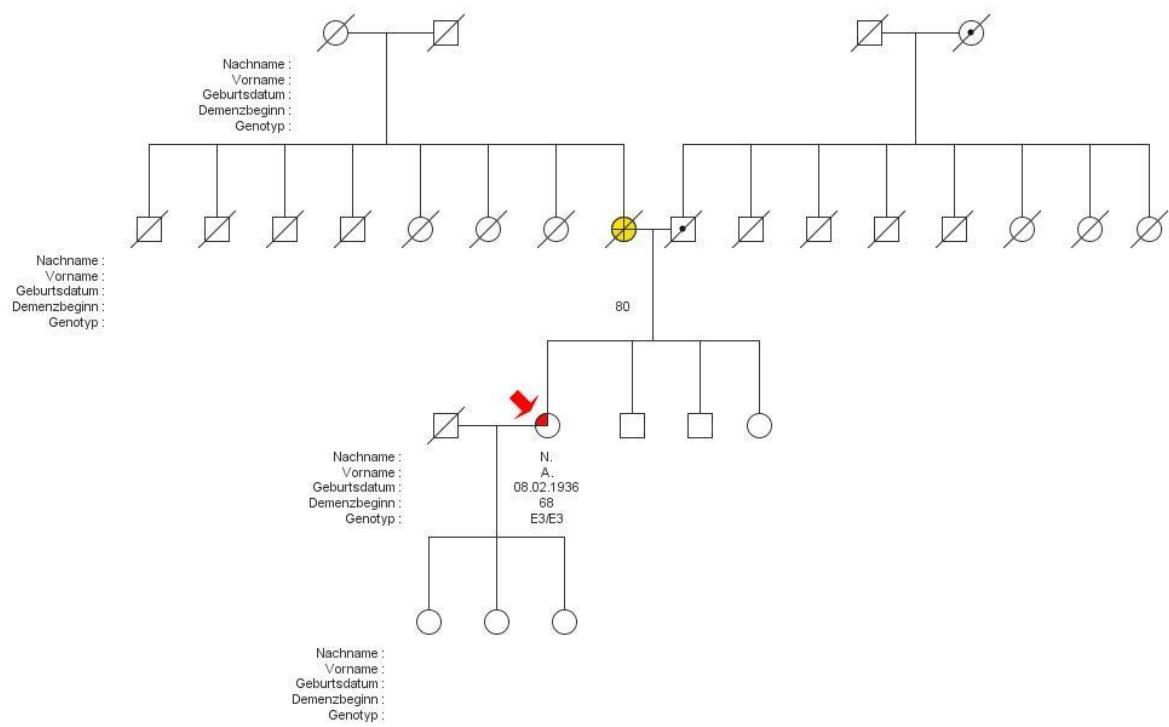
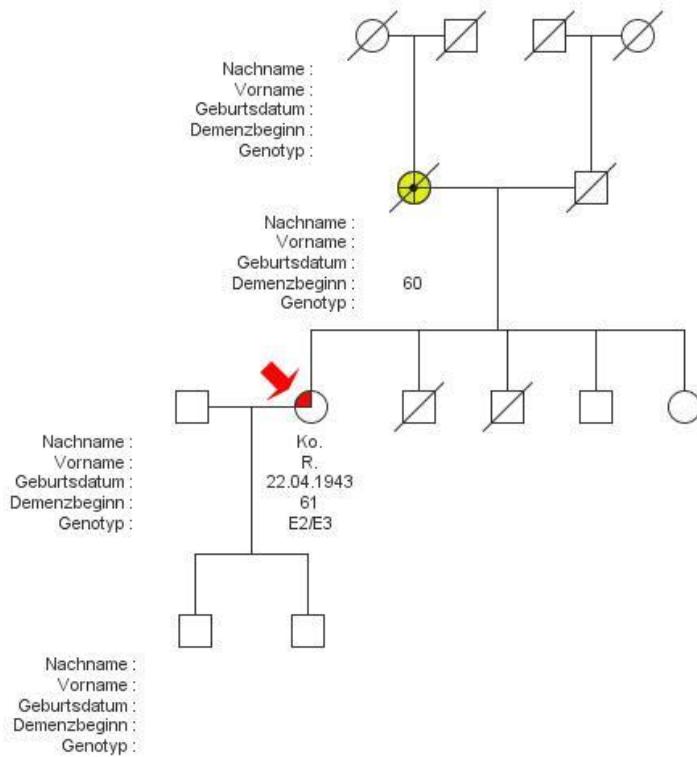


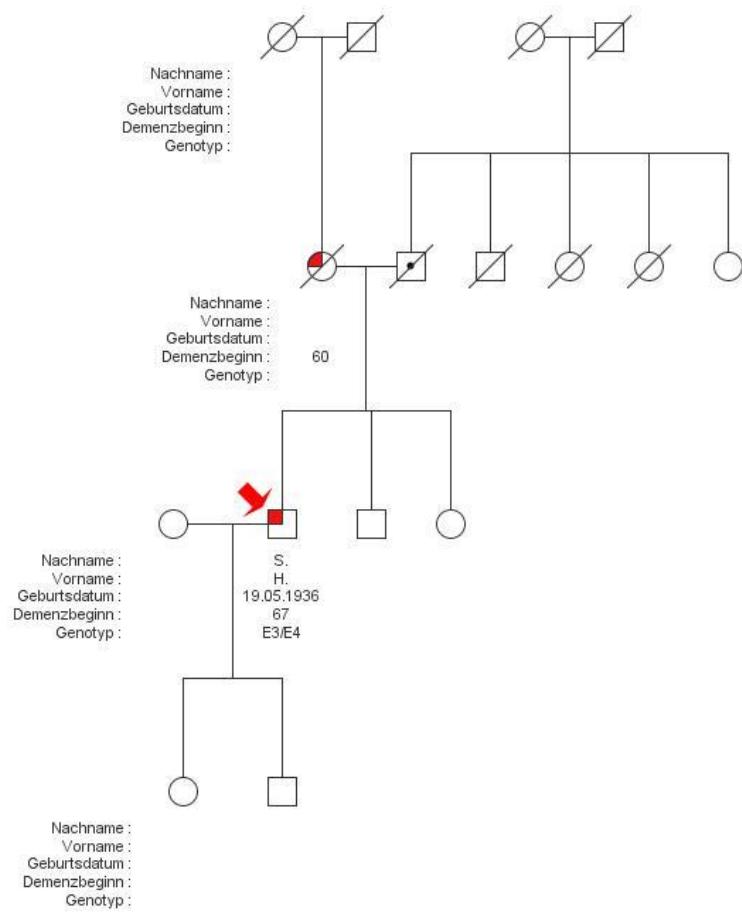
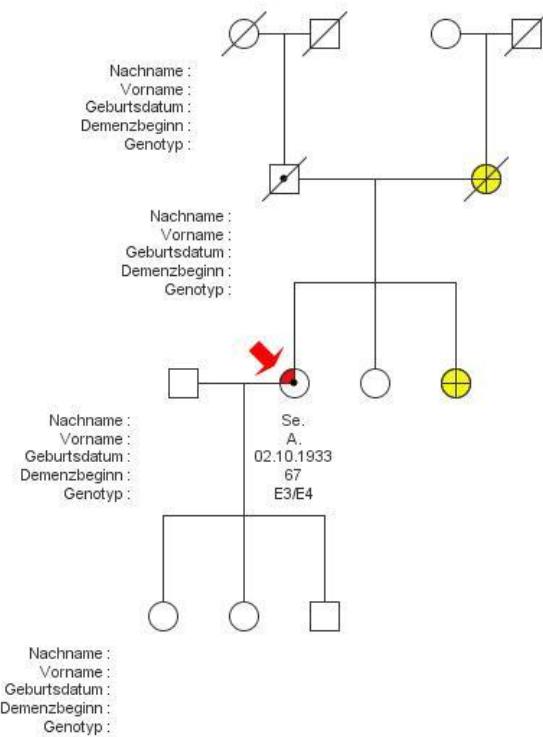


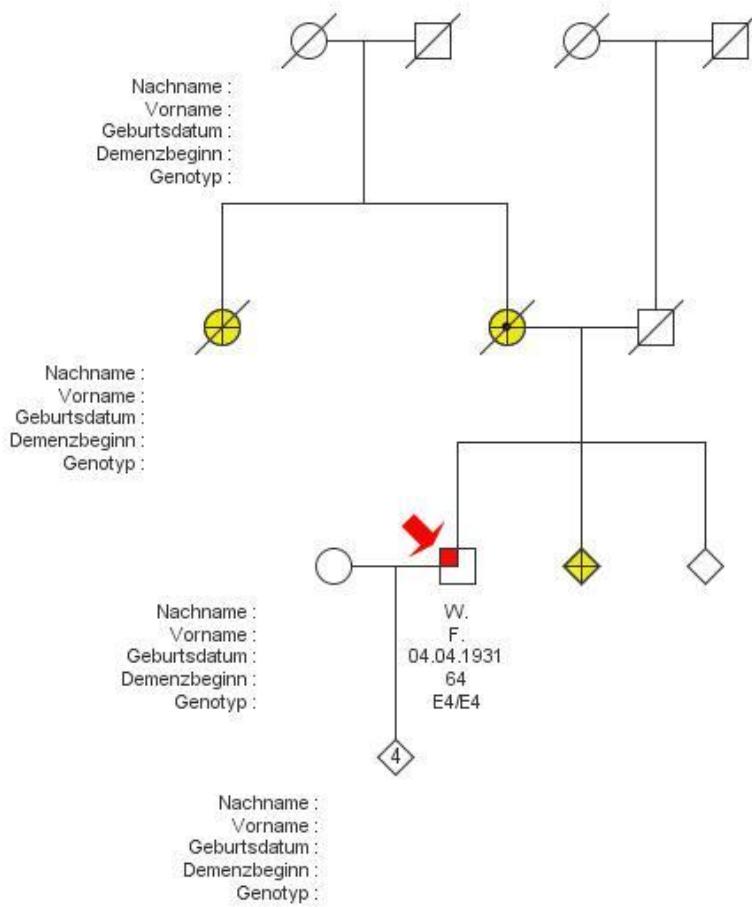


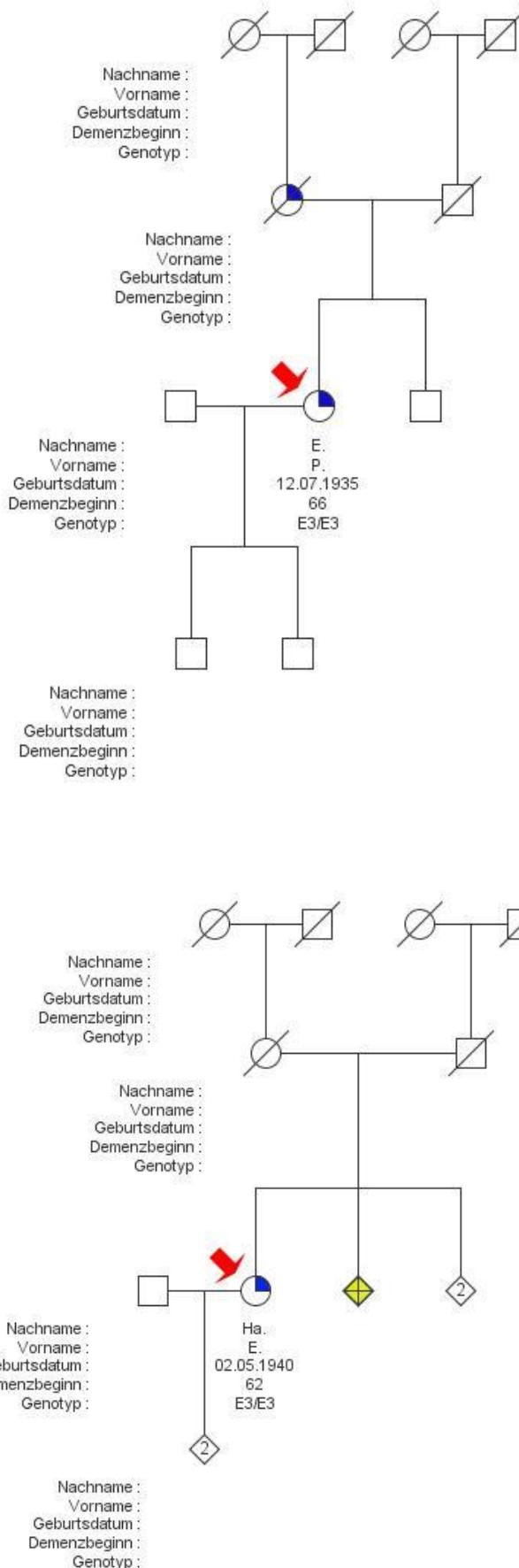


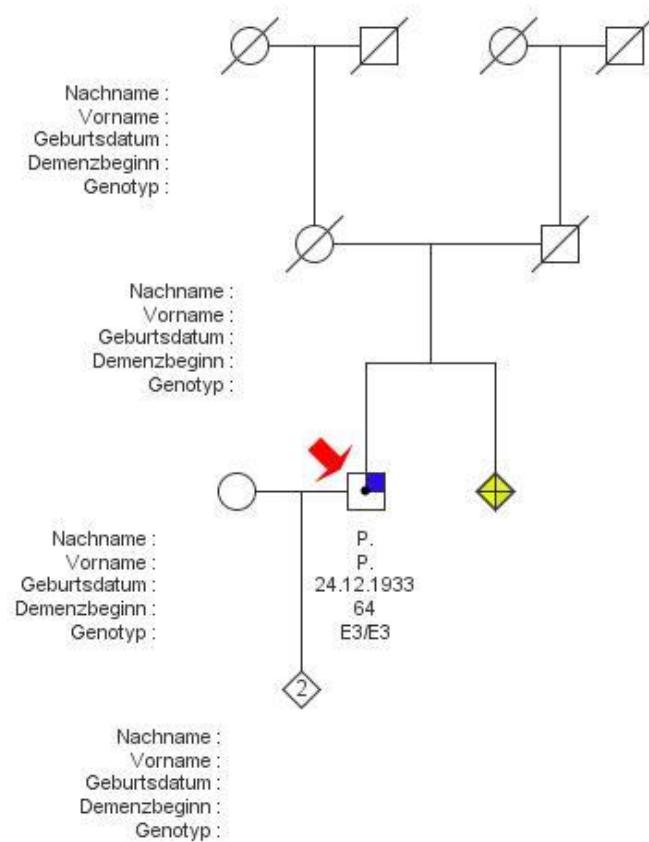
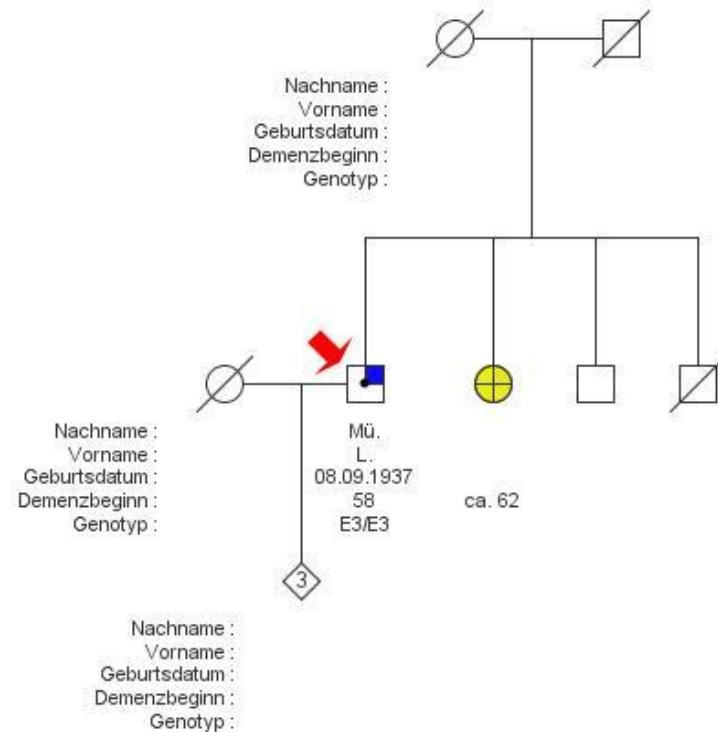


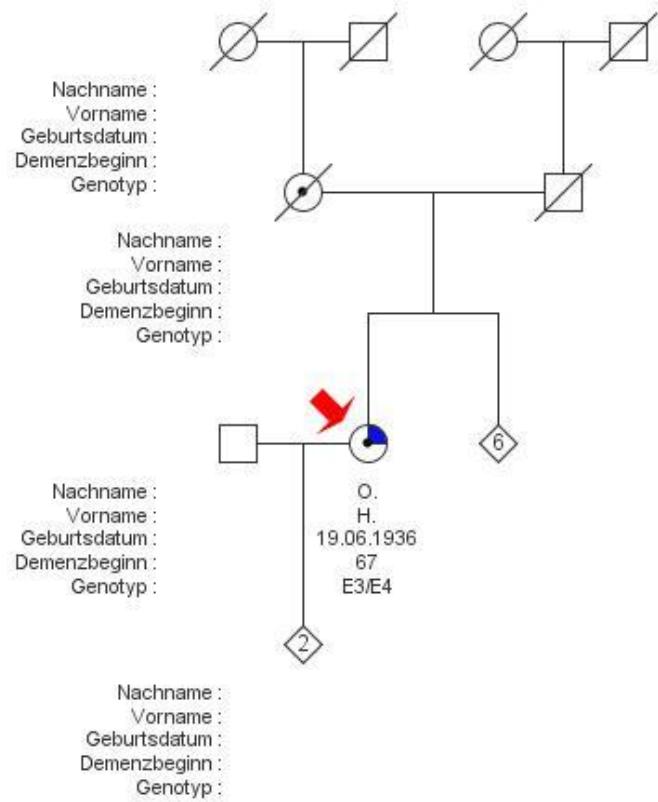
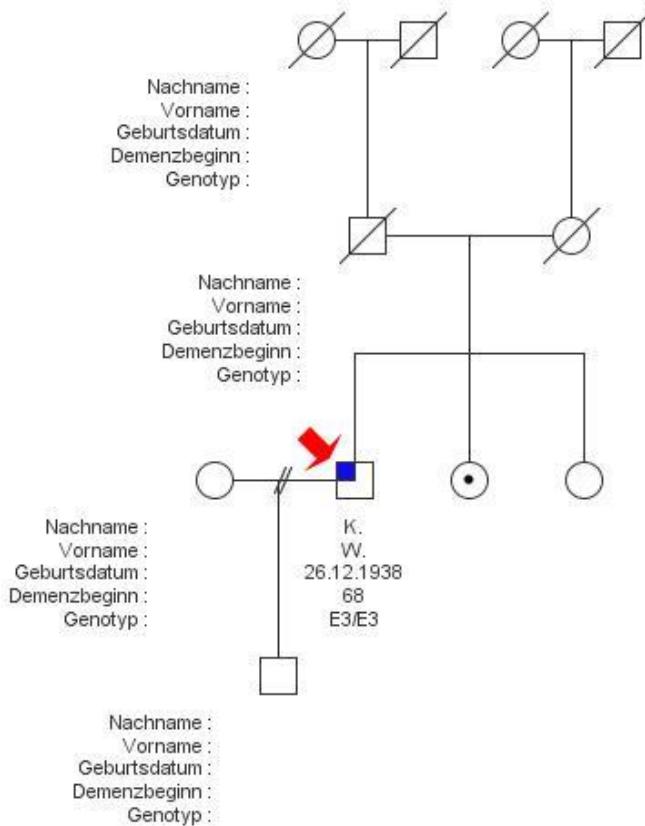


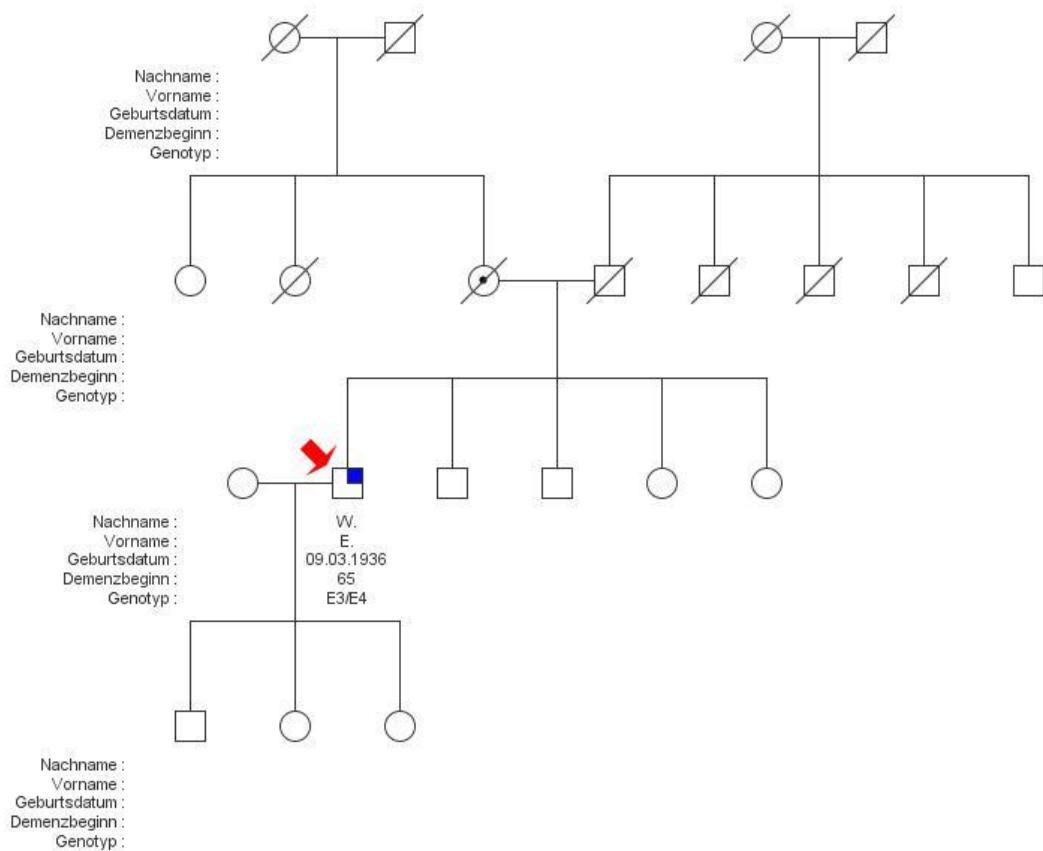
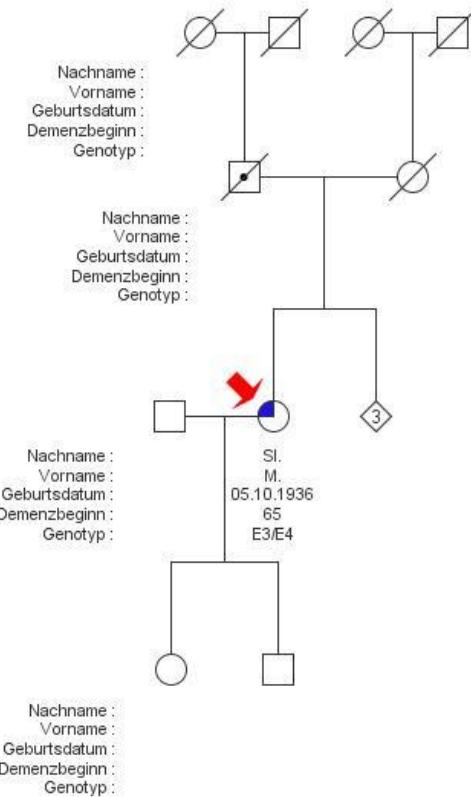


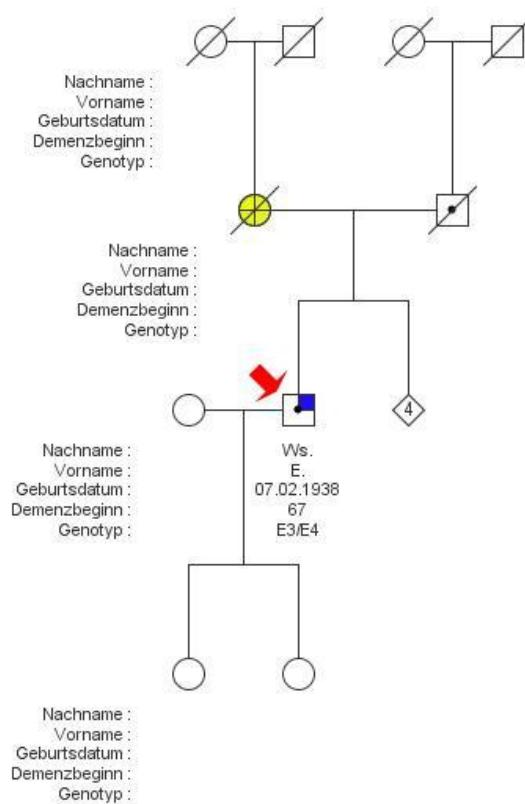
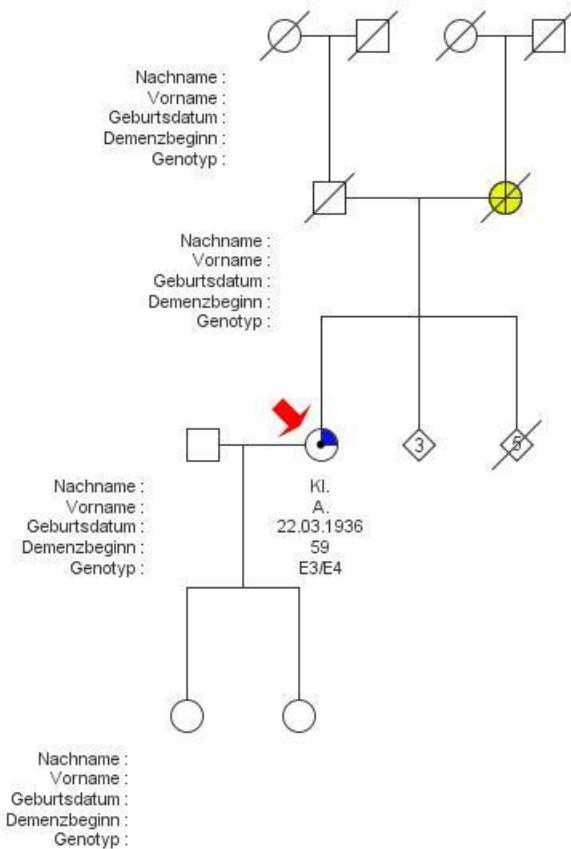


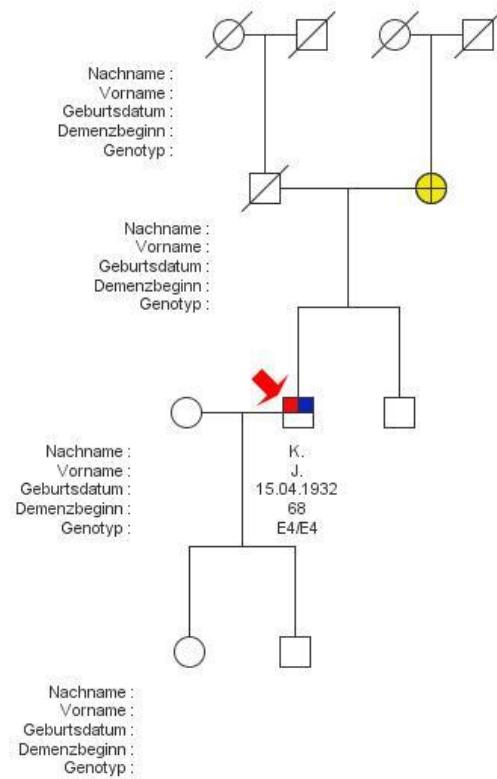
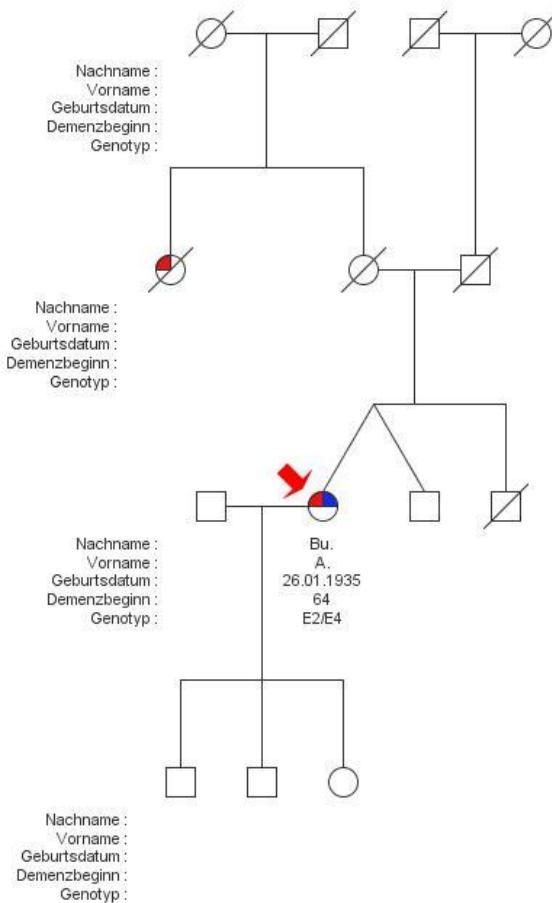


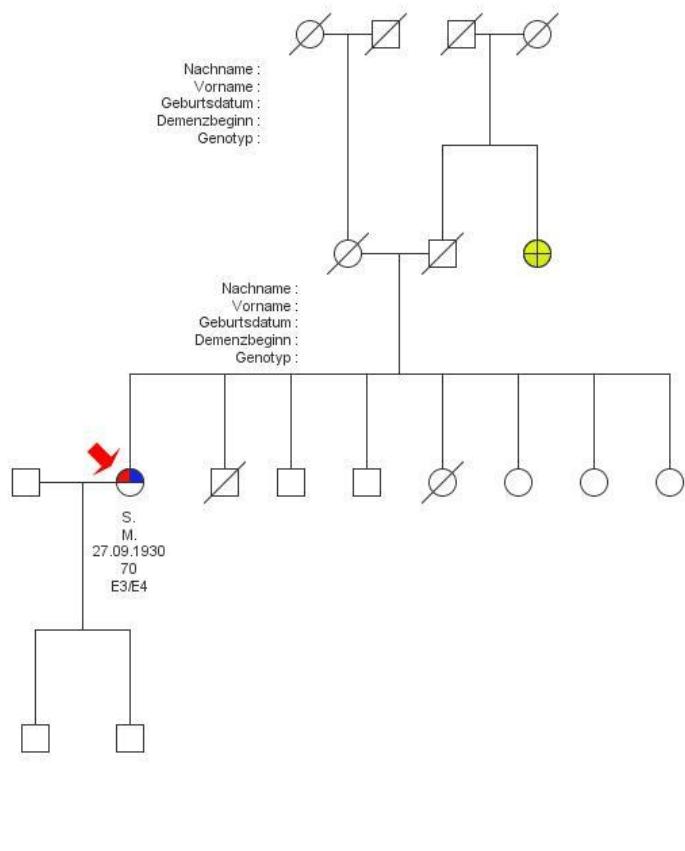
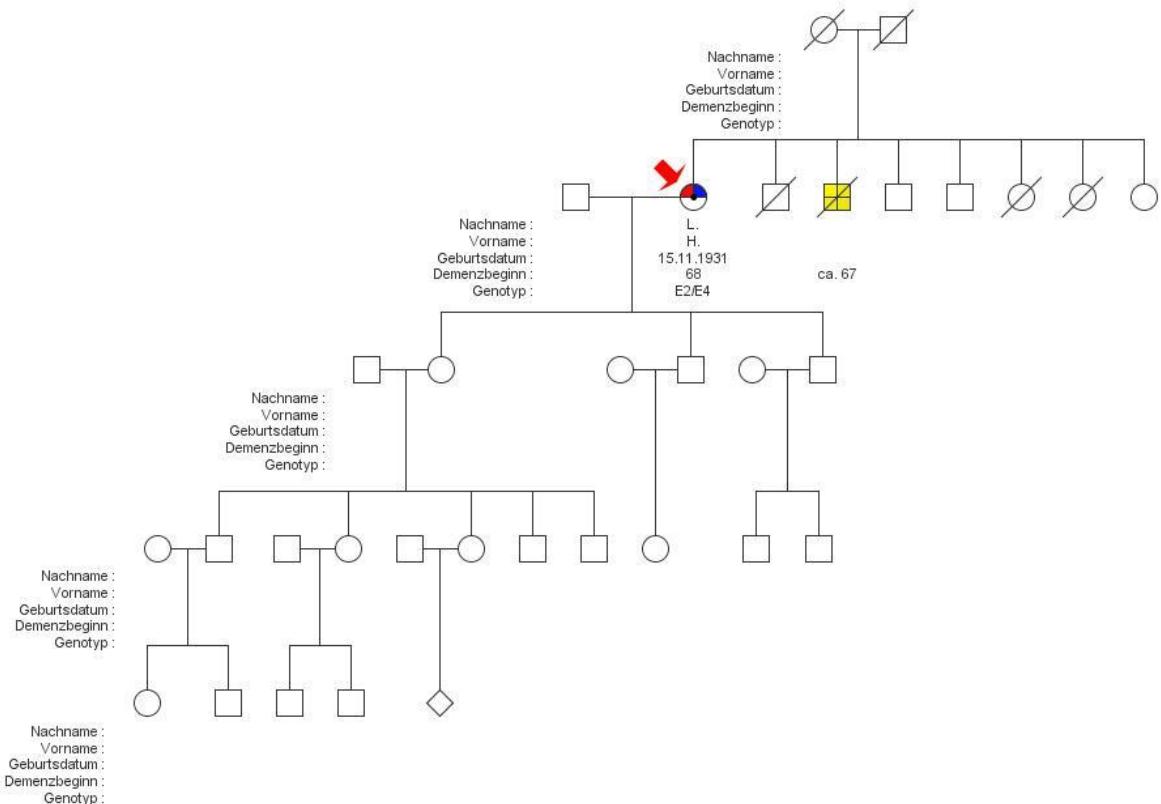


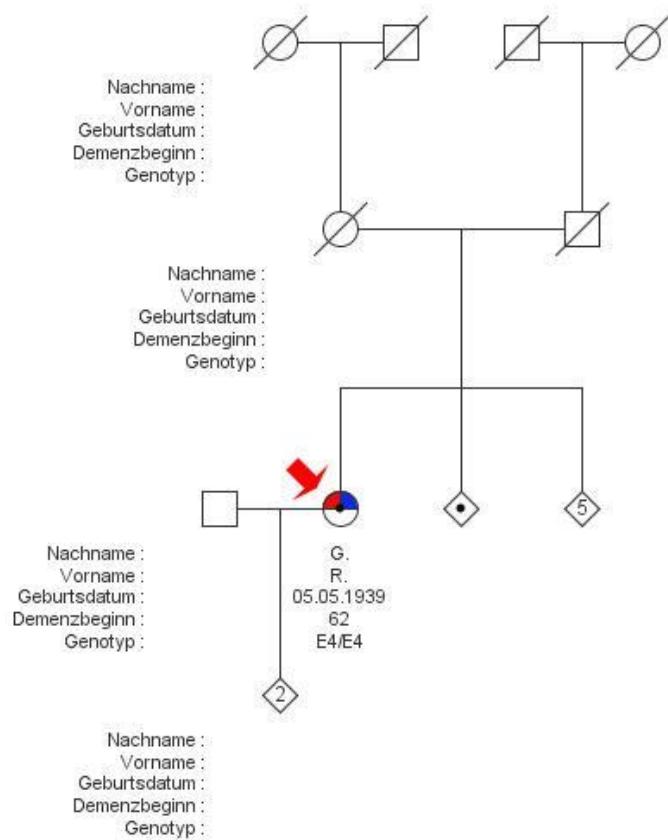
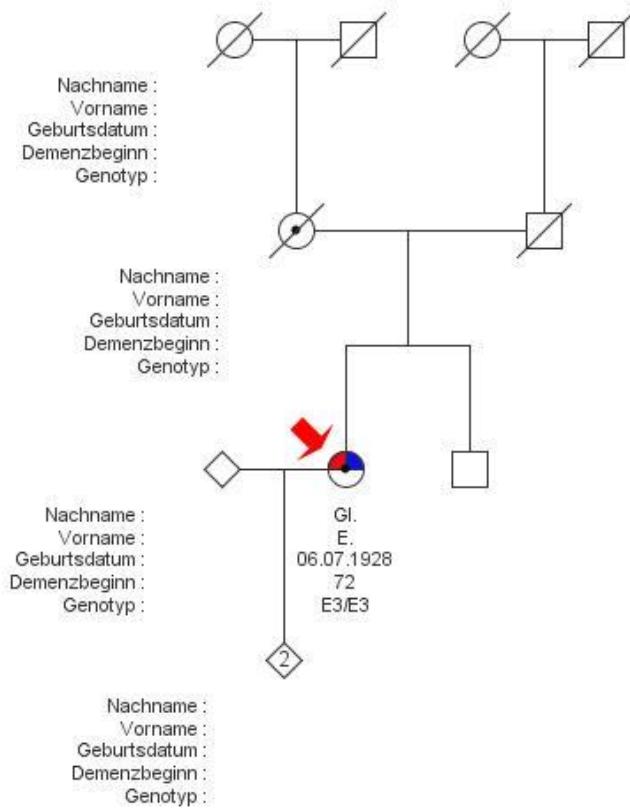


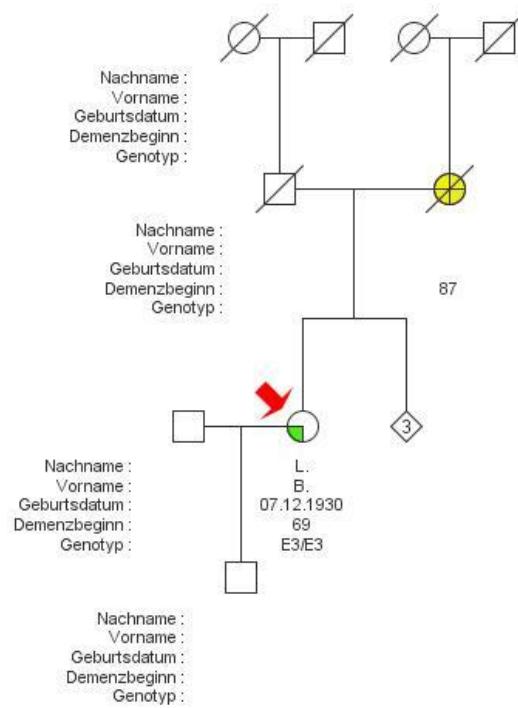
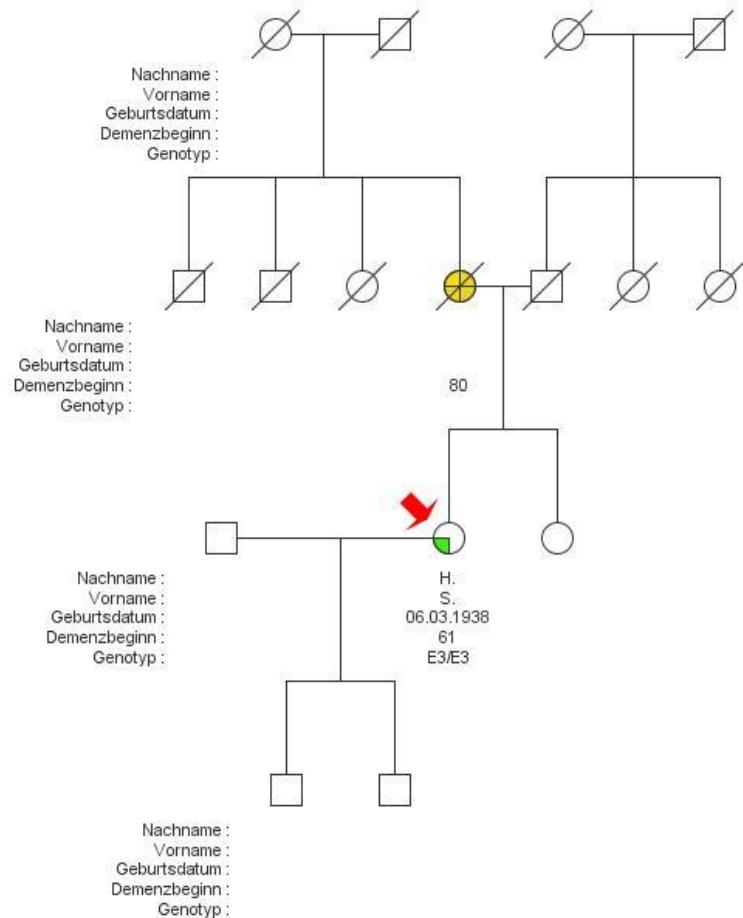


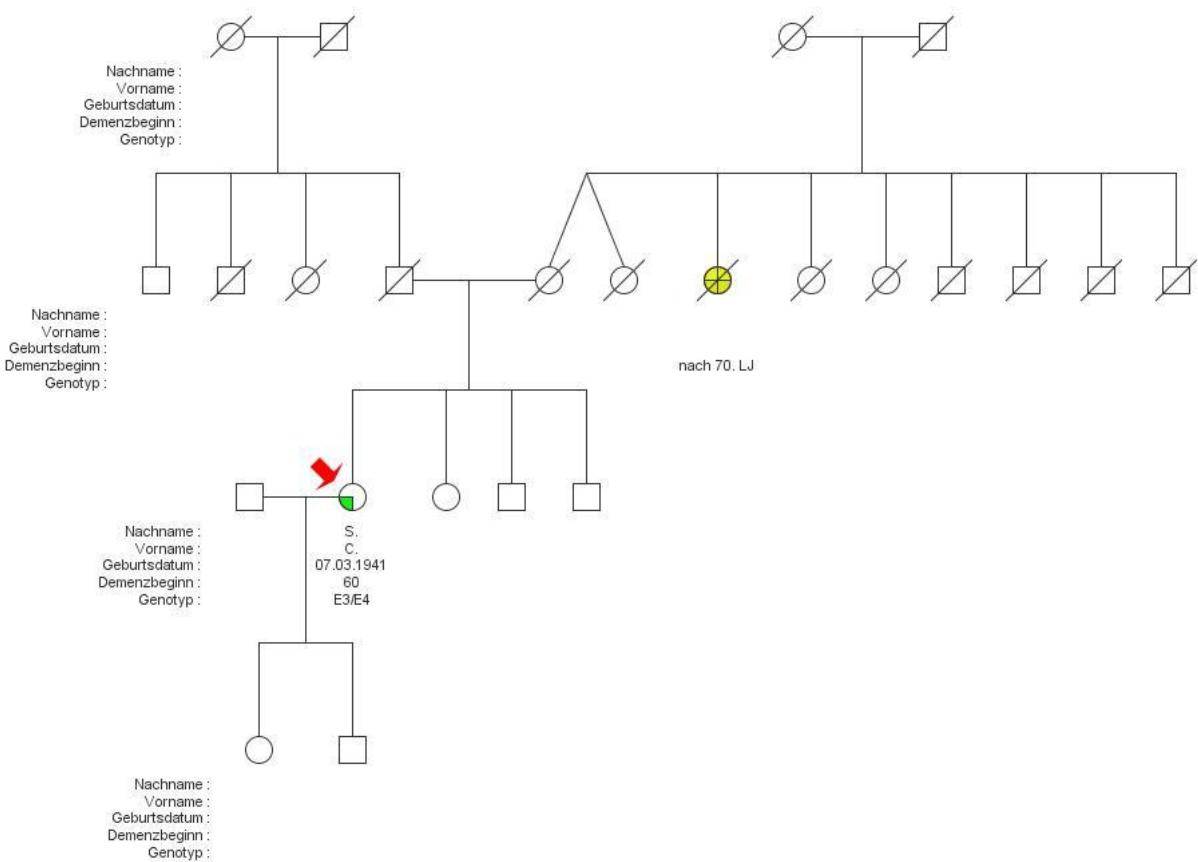
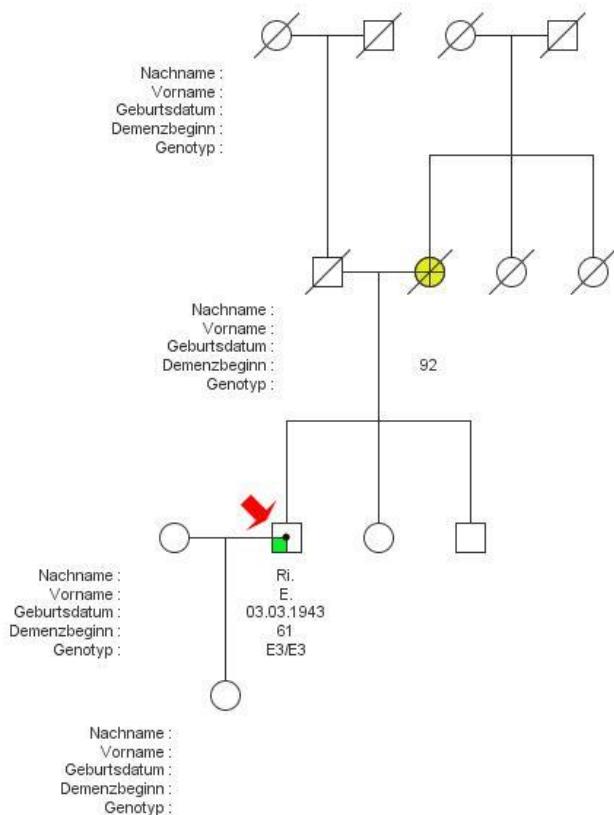


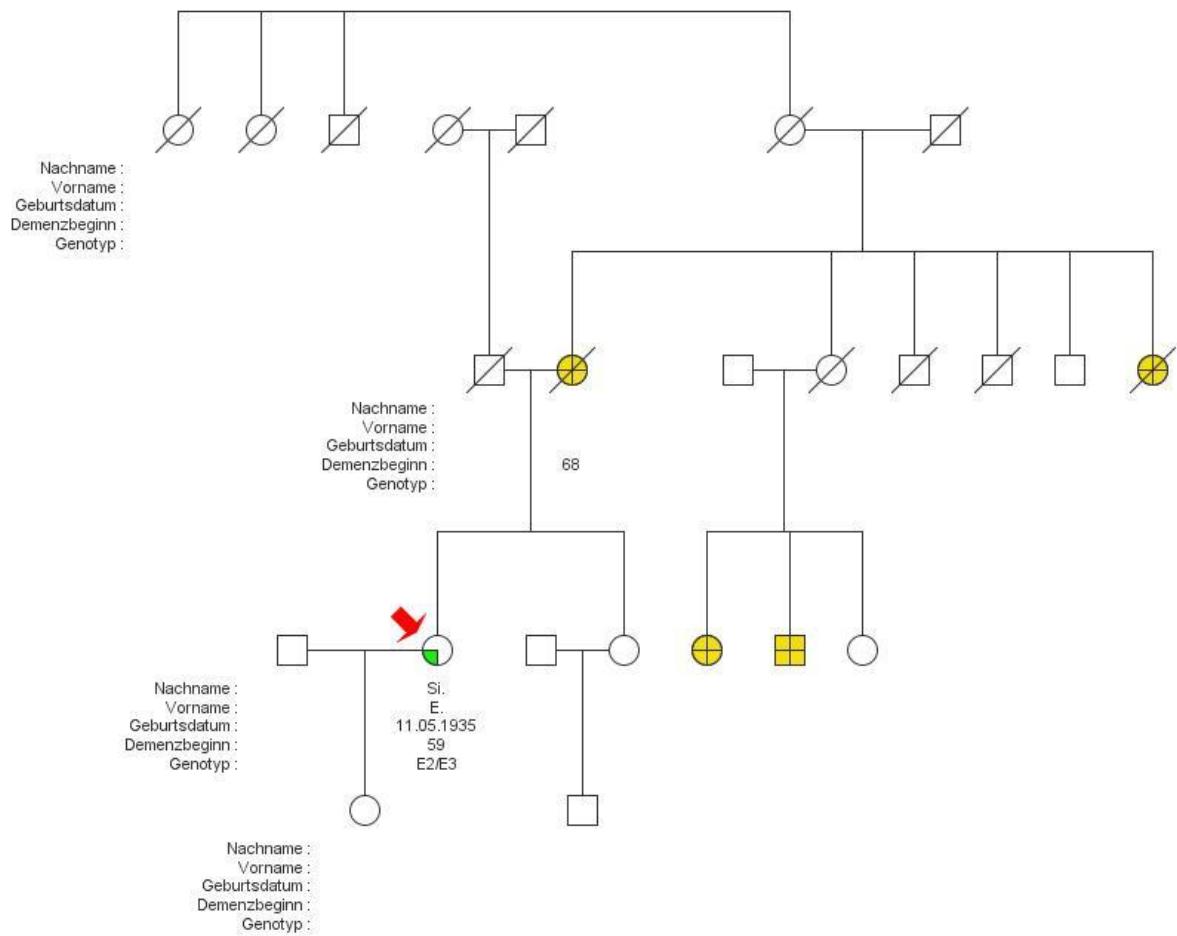


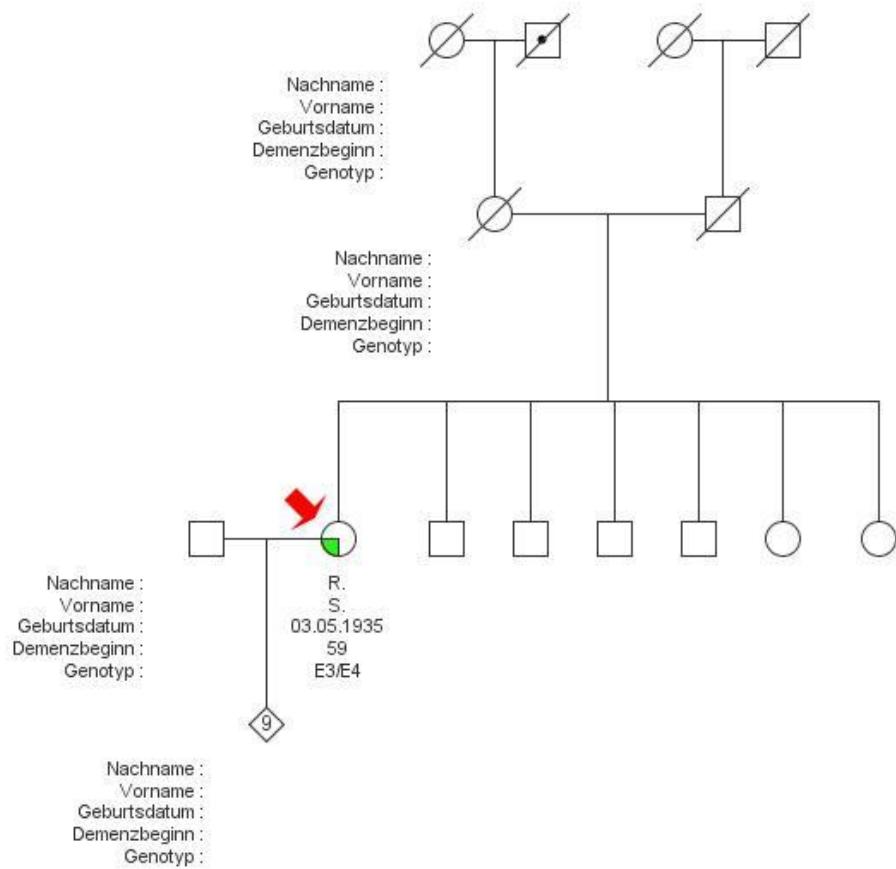
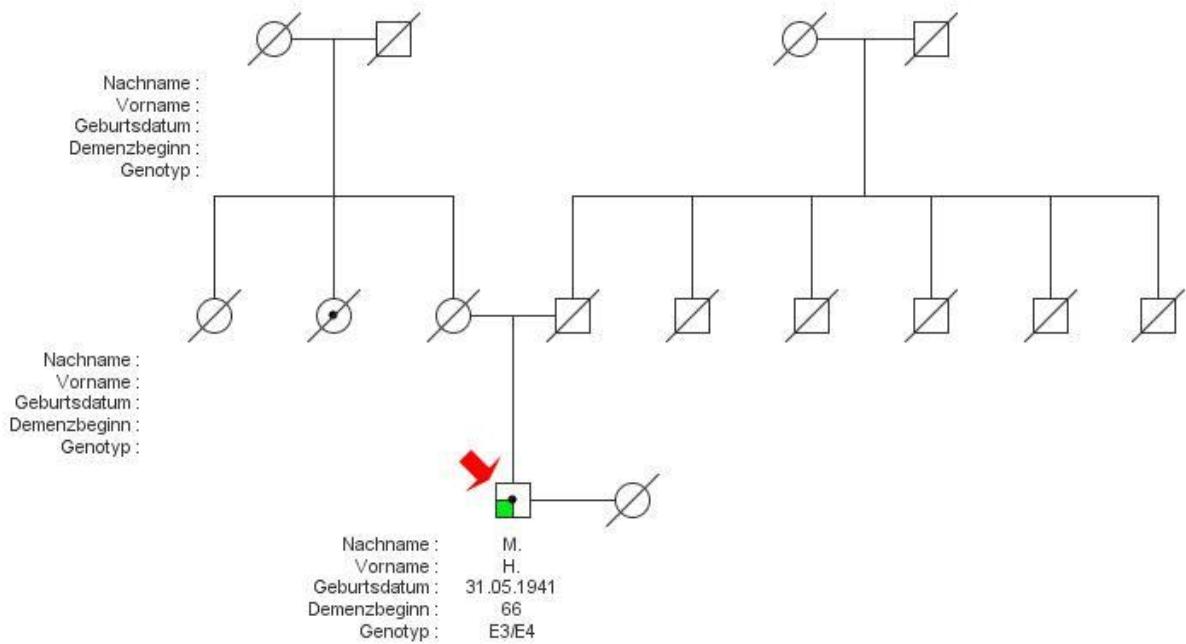


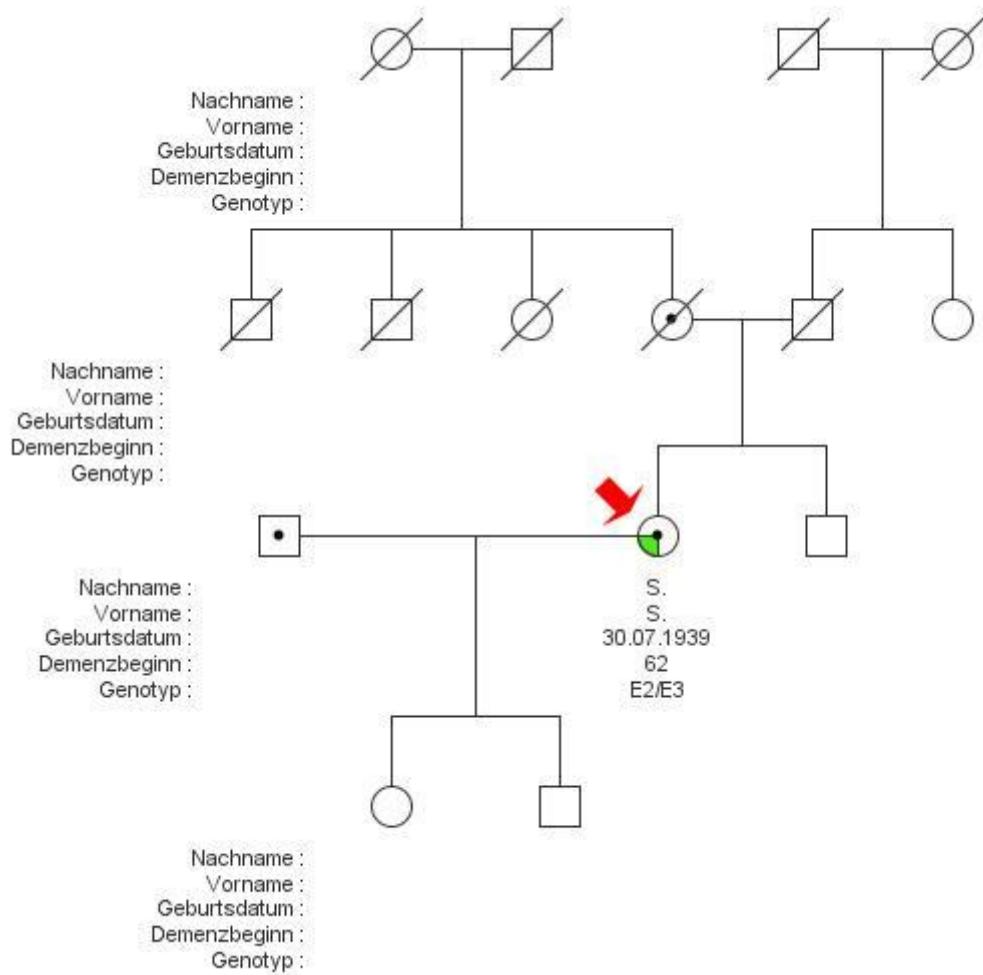


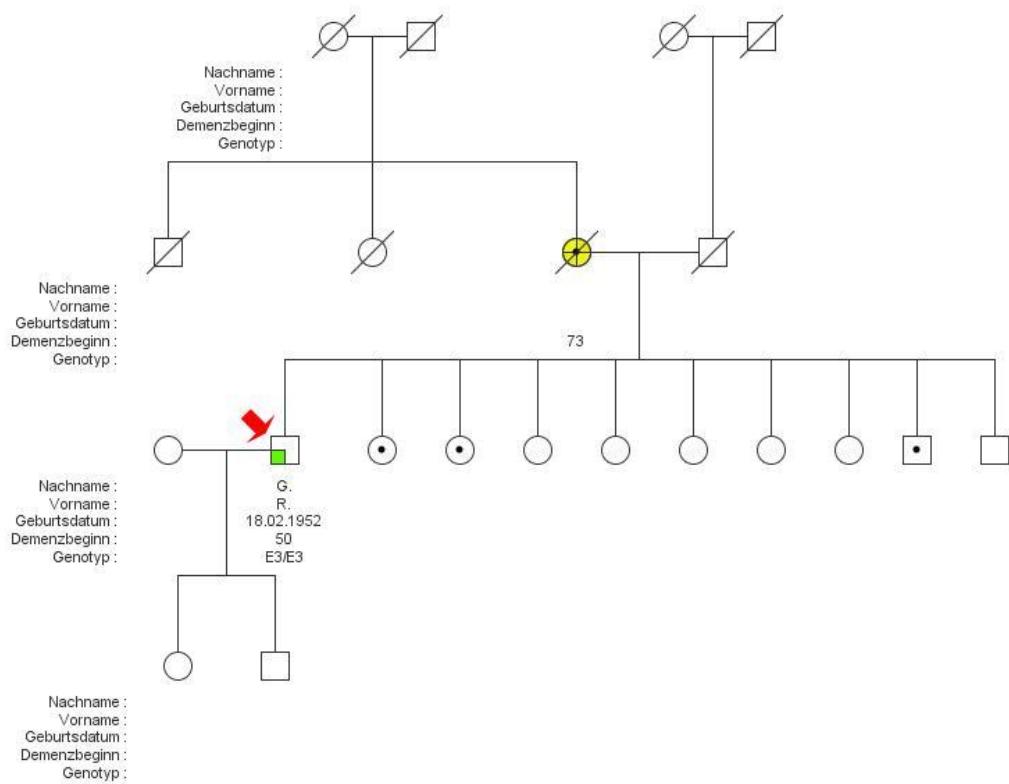
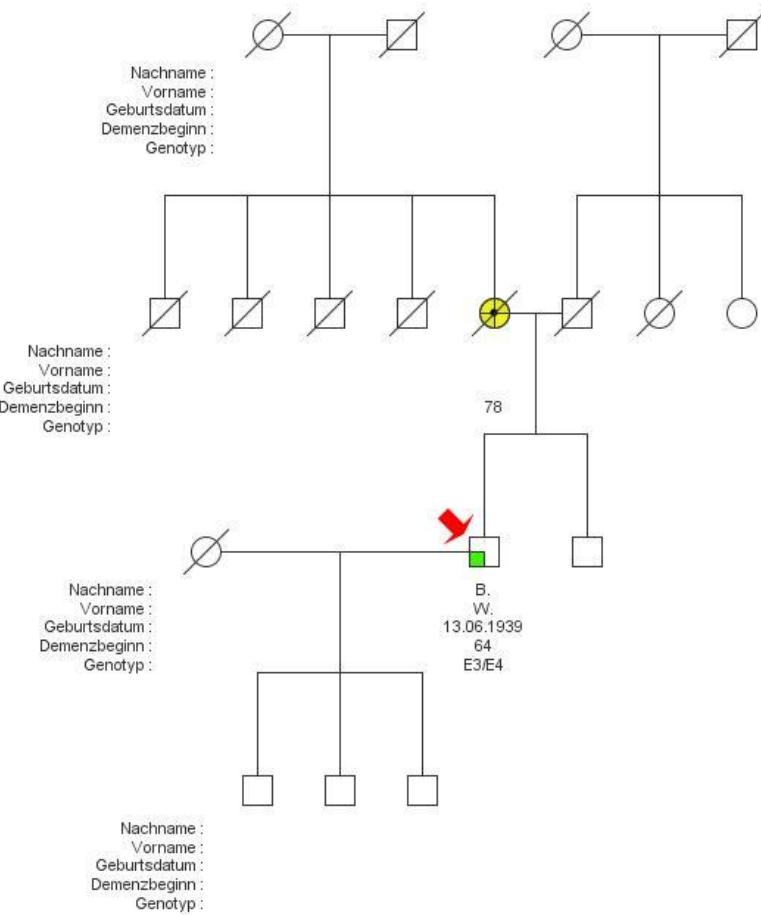


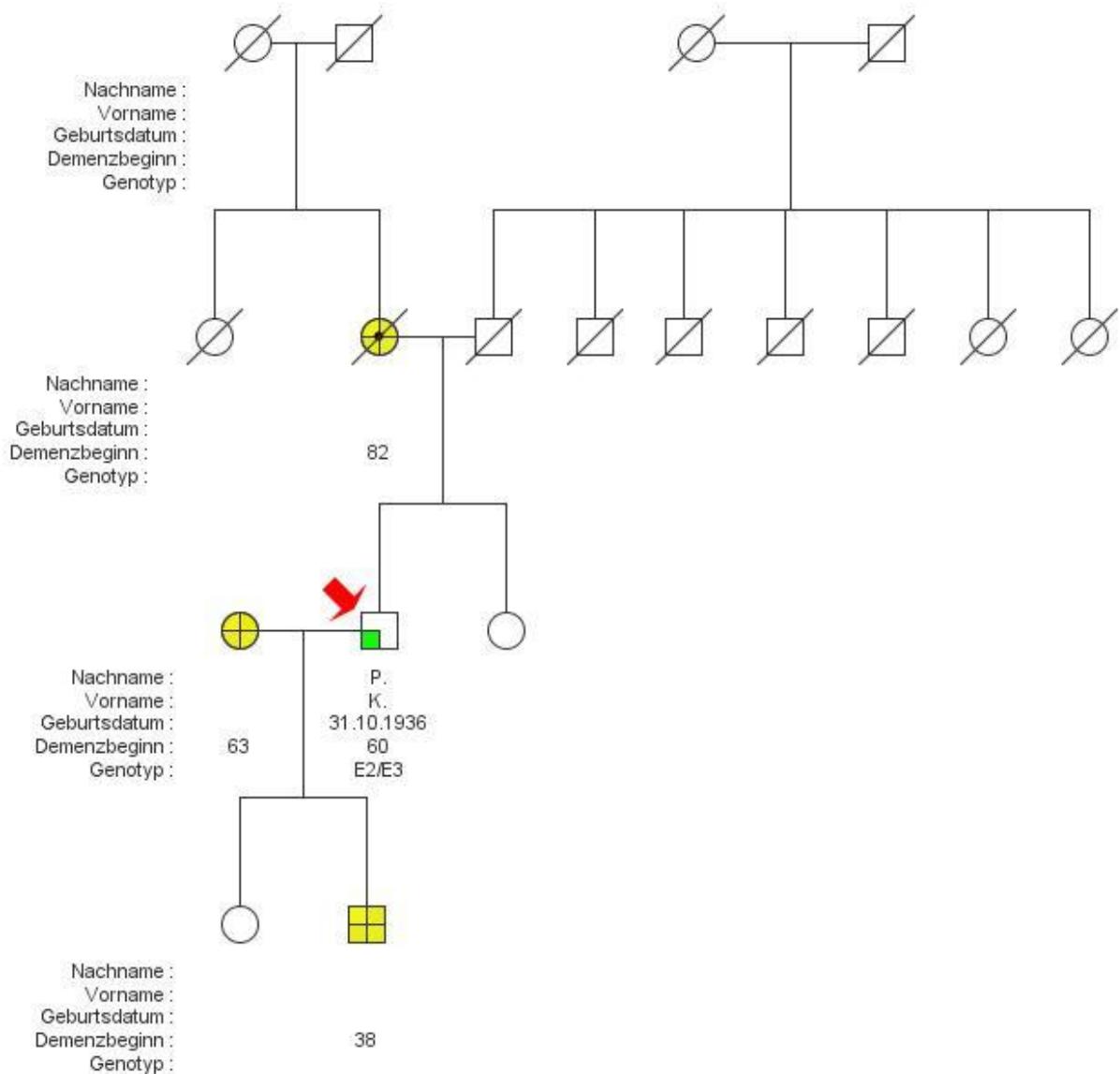


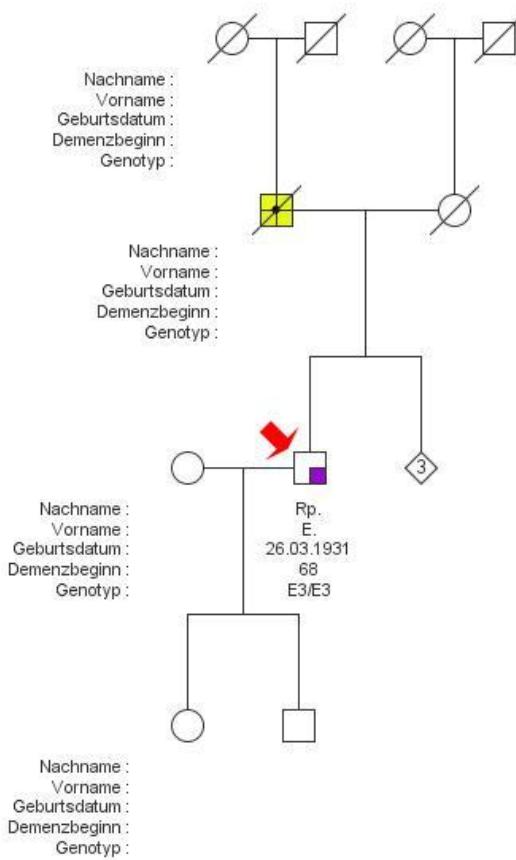
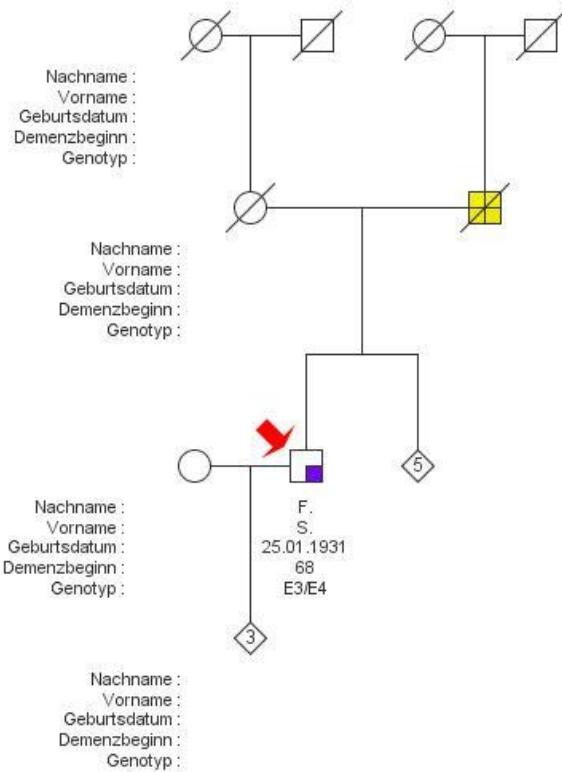


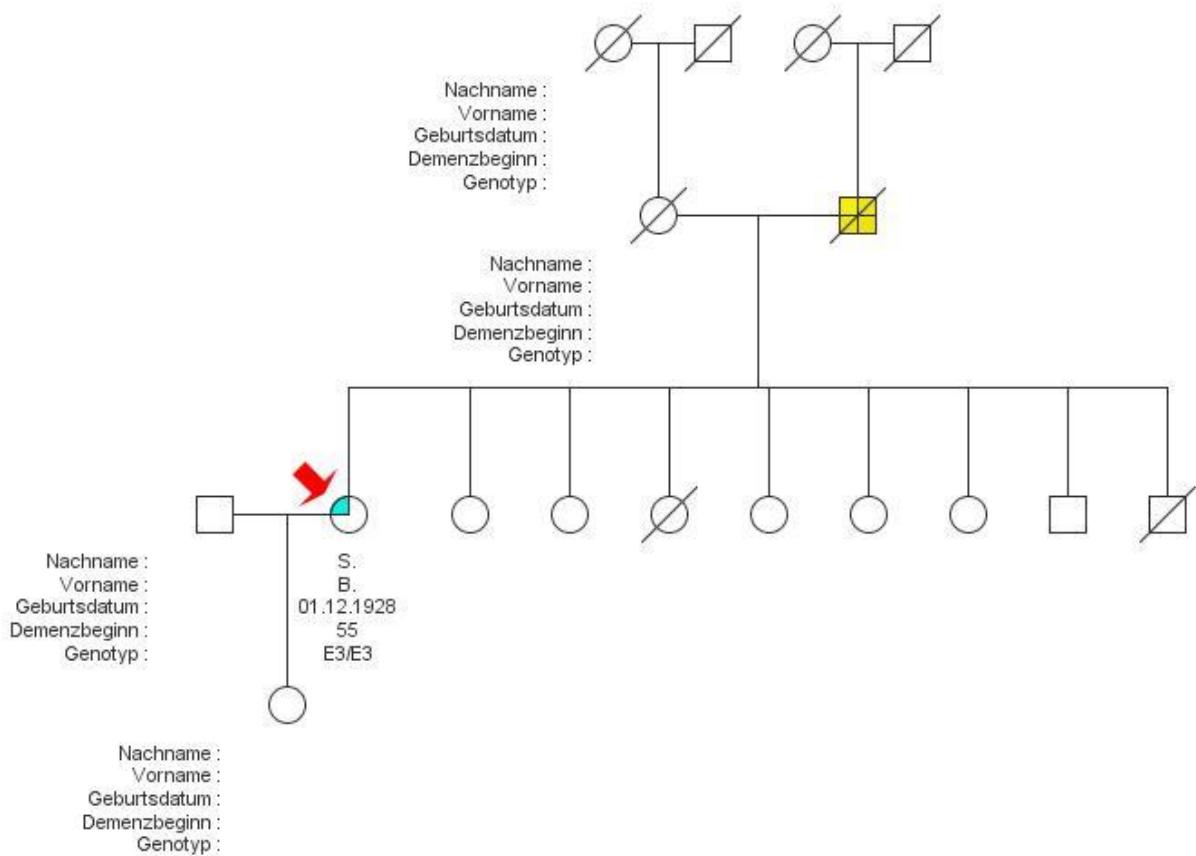
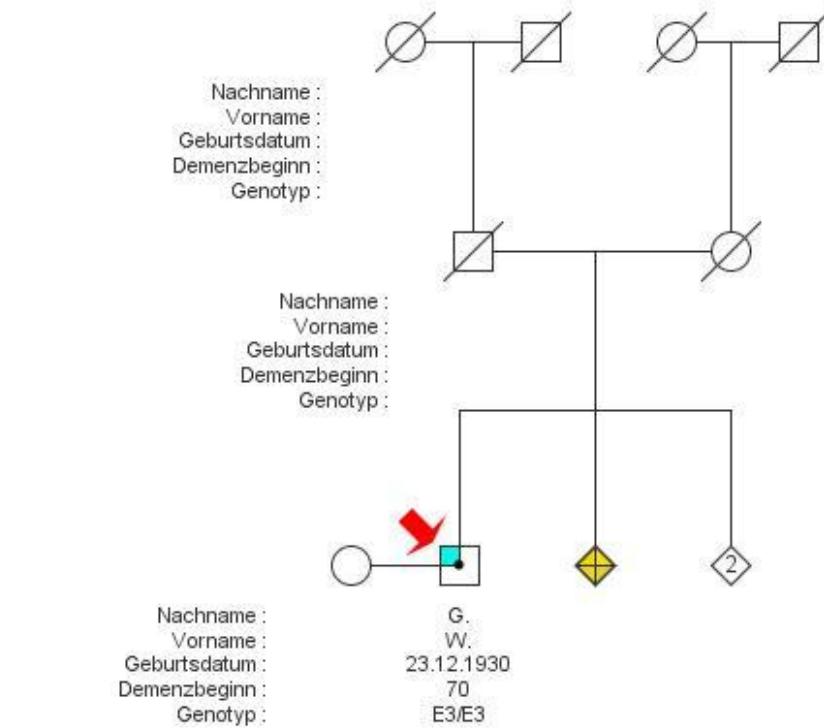


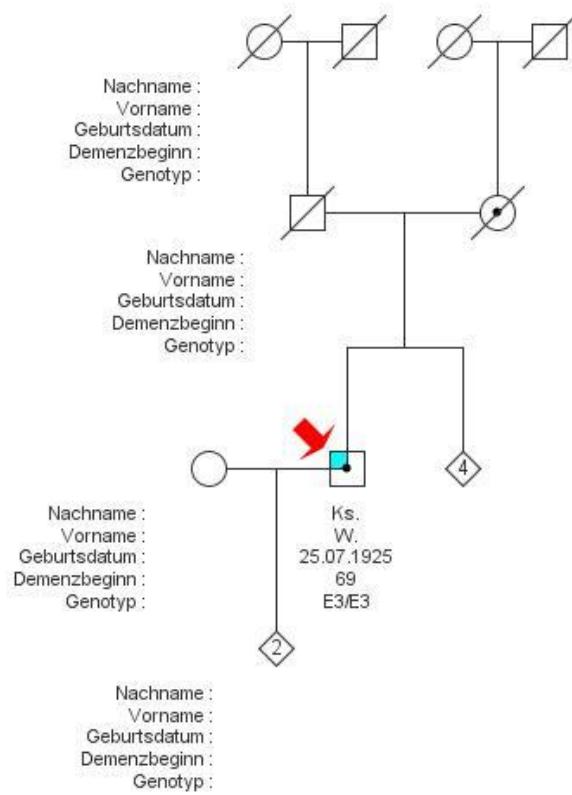
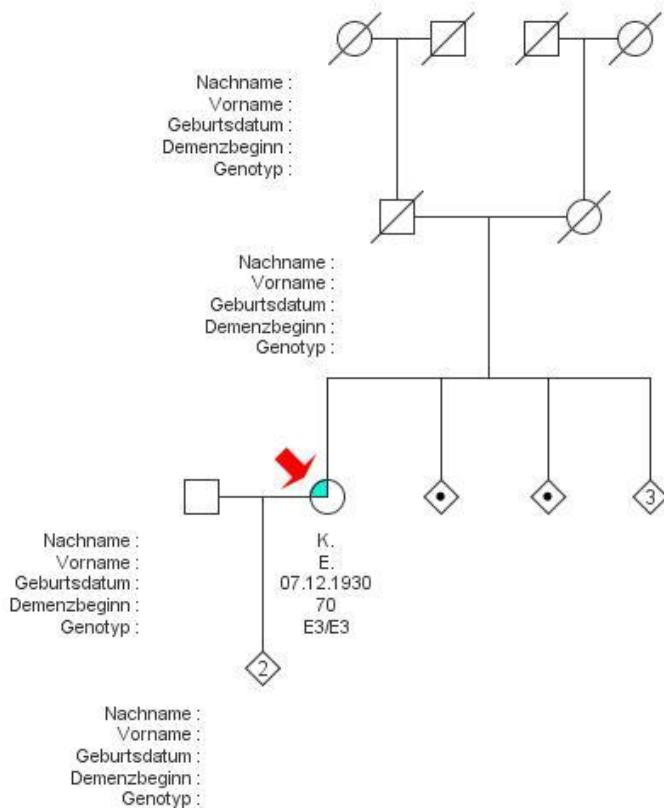


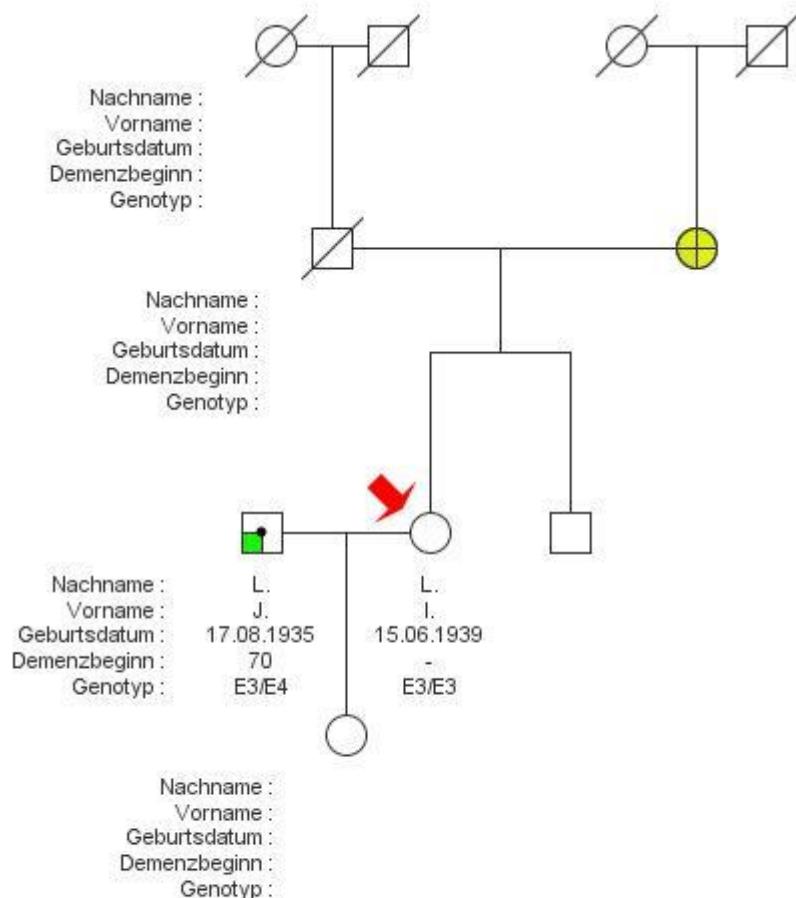


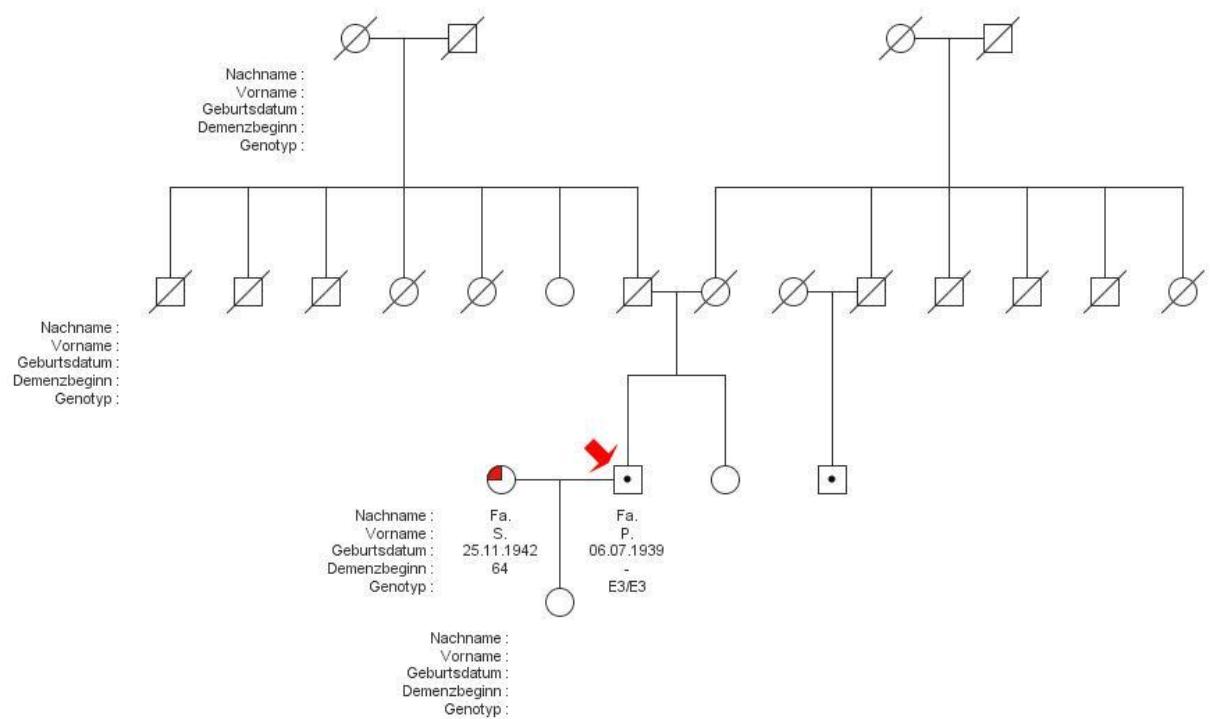
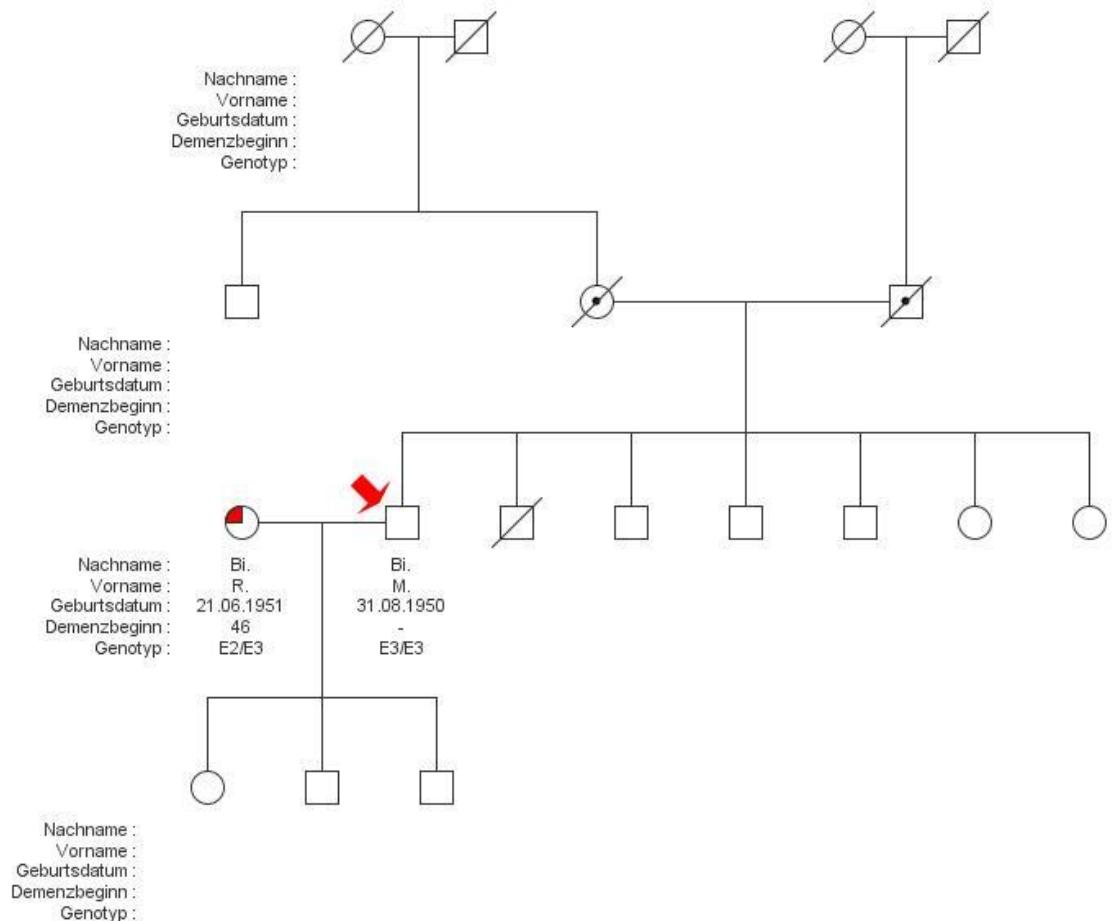


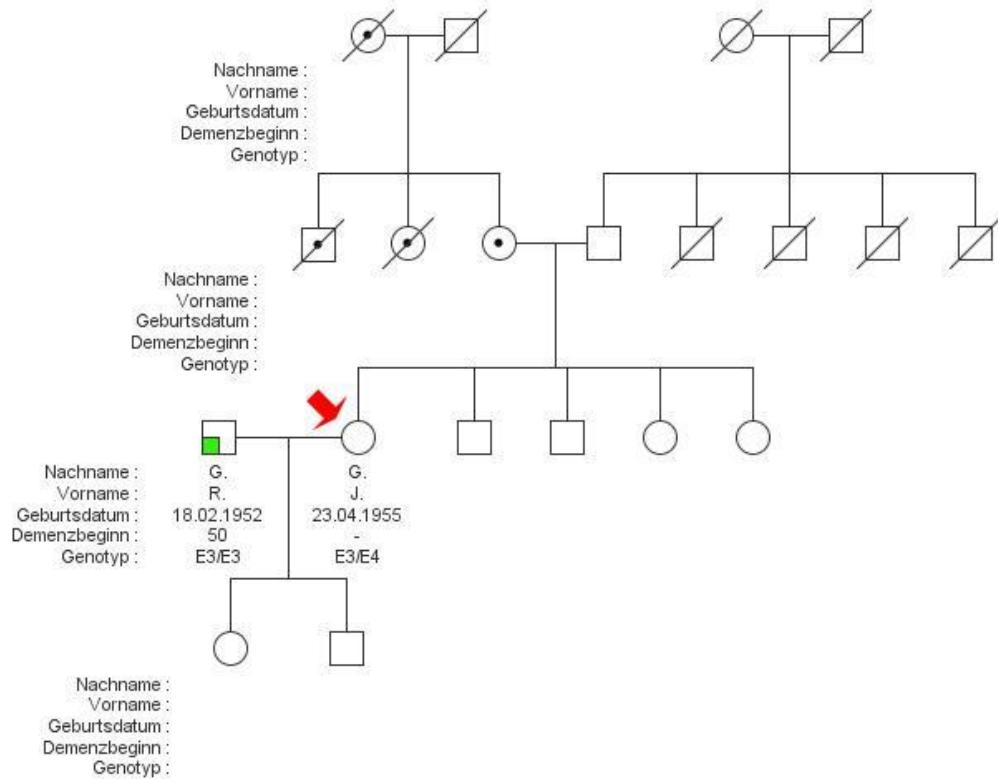
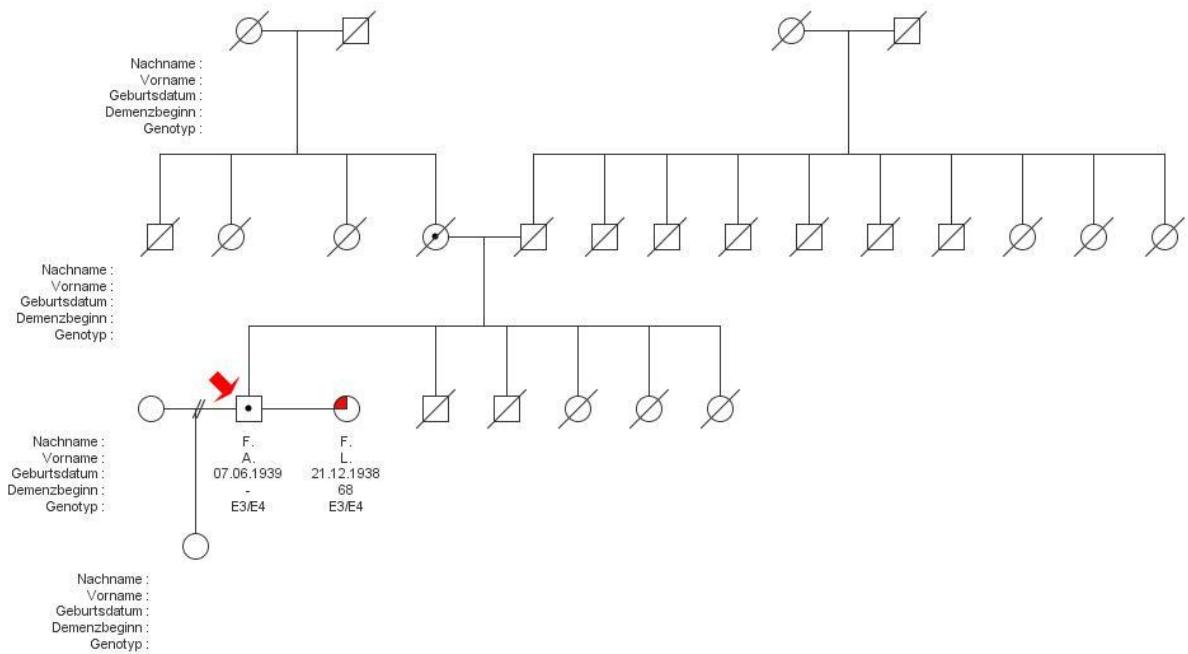


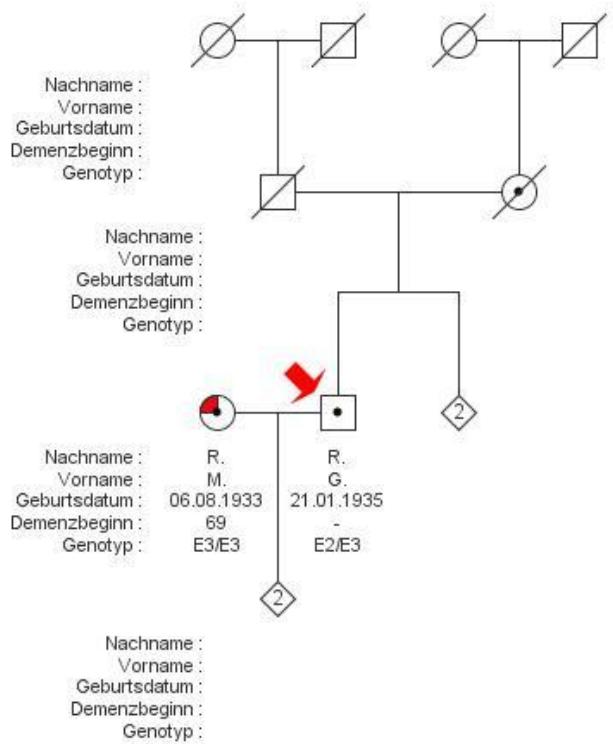
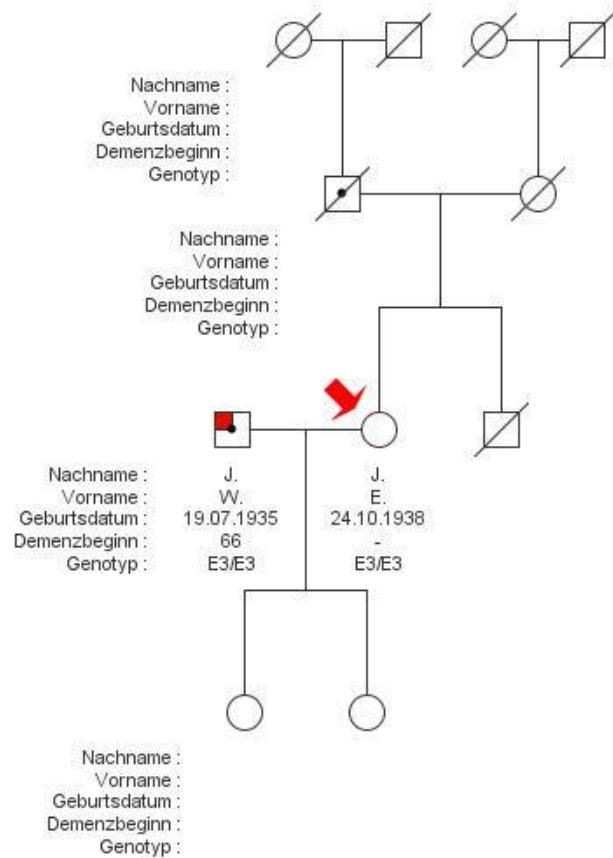


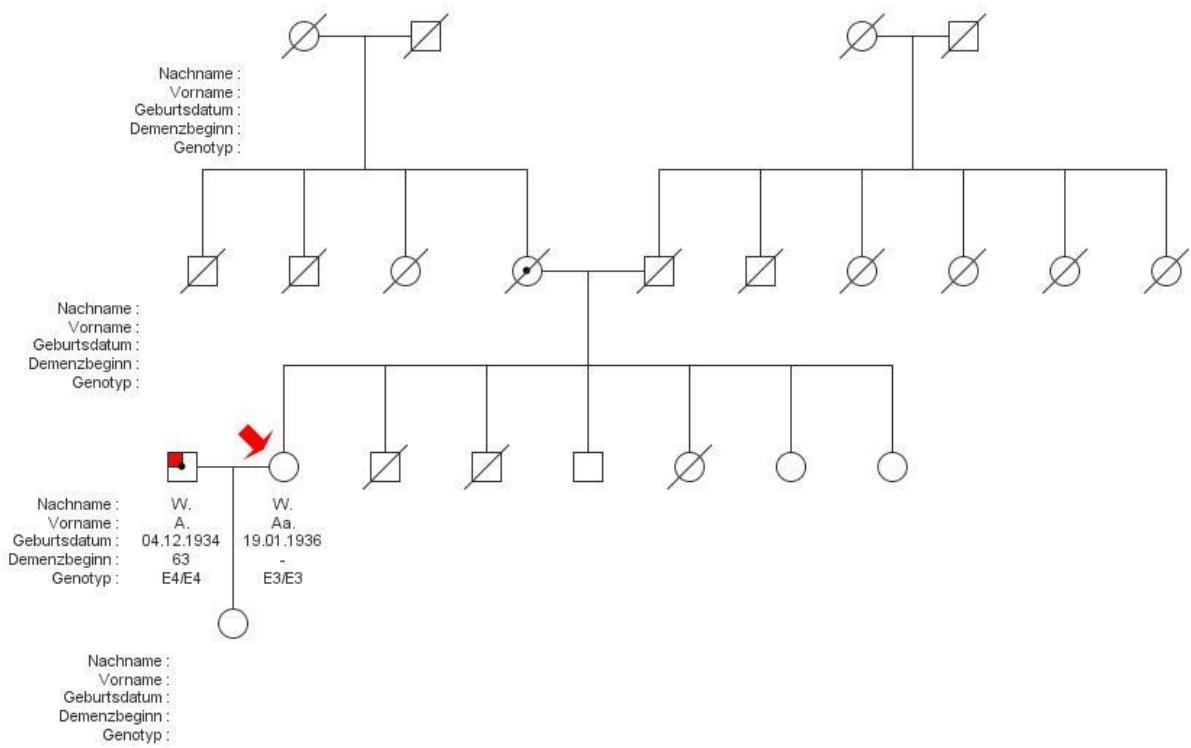
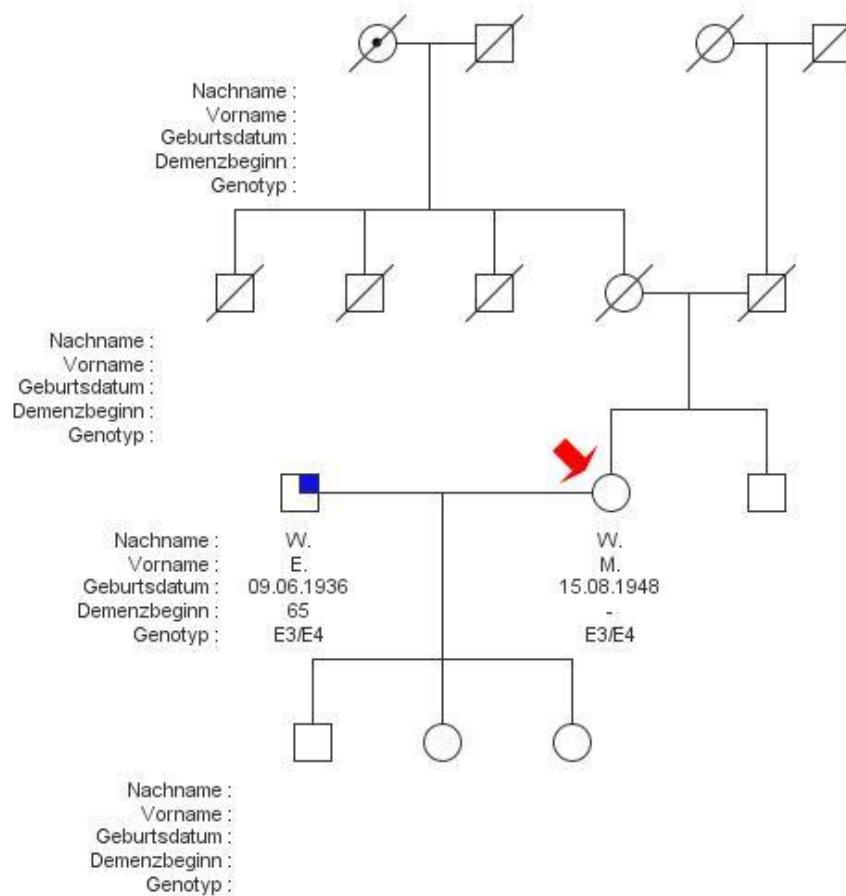


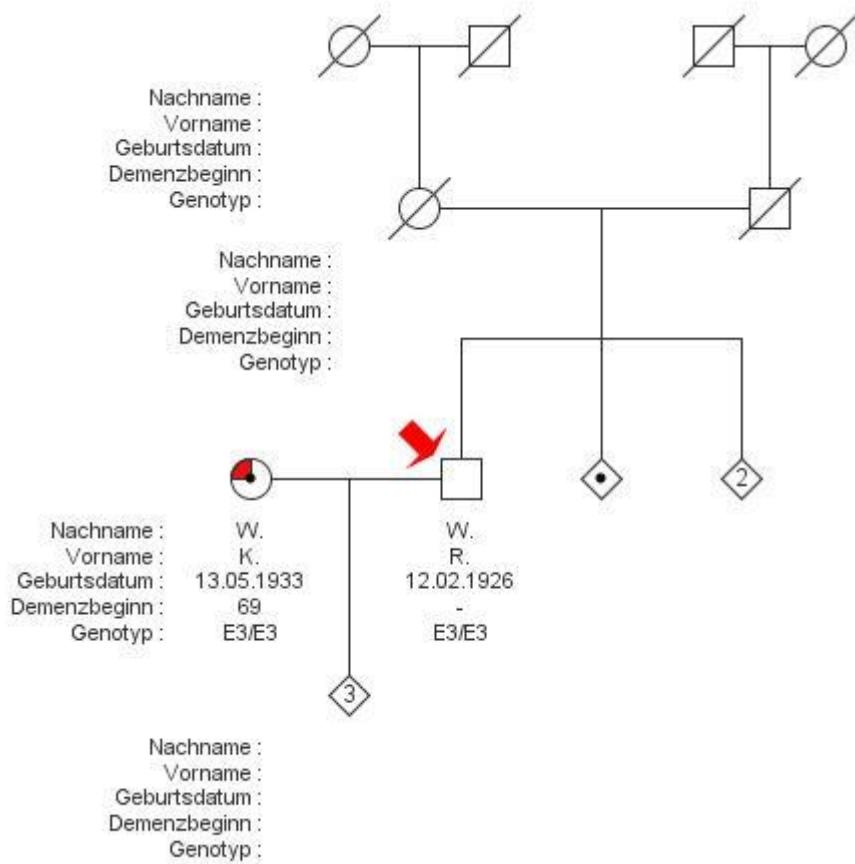


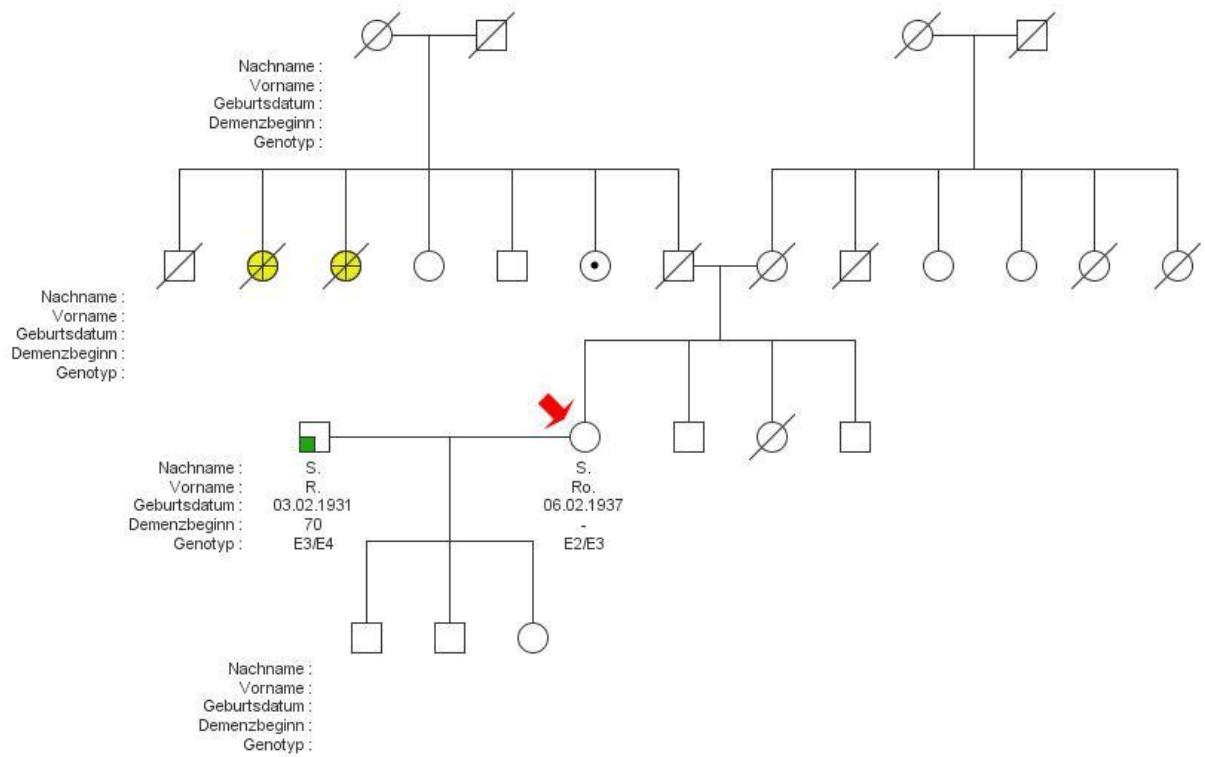












**APOE im Zusammenhang mit Diabetes, positiver Familienanamnese Demenz und positiver Familienanamnese Diabetes**

**Deckblatt**

**Patient:** \_\_\_\_\_

**Kontaktperson:** \_\_\_\_\_

**Betreuer:** \_\_\_\_\_

**Hausarzt:** \_\_\_\_\_

**Nervenarzt:** \_\_\_\_\_

	<b>Datum</b>	<b>Datum</b>
<b>Anamnese und Untersuchung</b>		
<b>Schweigepflichtentbindung</b>	ausgehändigt:	zurück:
<b>Krankenunterlagen von</b>	angefordert:	zurück:
<b>Stammbaum</b>	ausgehändigt:	zurück:
<b>Einverständnis Stammbaum</b>	ausgehändigt:	zurück:
<b>Einverständnis Blutabnahme</b>	ausgehändigt:	zurück:
<b>Blutabnahme</b>		
<b>Einverständnis Autopsie</b>	ausgehändigt:	zurück:

## **Kontaktblatt**

## Anamnese – Bogen

**Name des Patienten:** \_\_\_\_\_

**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_

**Patientennummer:** \_\_\_\_\_

**Untersuchungsdatum:** \_\_\_\_\_

**Fremdanamnese? (Befragter)** \_\_\_\_\_

### ► Allgemeine Anamnese

### ► Diabetes

	nein	ja	Erkrankungsbeginn	unbekannt
Typ 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Typ 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>

► **Mit Diabetes assoziierte Erkrankungen**

	nein	ja	Erkrankungsbeginn	unbekannt
<b>Hypertonie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	<b>nein</b> <input type="radio"/>	<b>ja</b> <input type="radio"/>		<b>unbekannt</b>
<b>PAVK</b>	<b>nein</b> <input type="radio"/>	<b>ja</b> <input type="radio"/>		<b>unbekannt</b>
<b>Zerebrovaskuläre Erkrankungen</b>	<b>nein</b> <input type="radio"/>	<b>ja</b> <input type="radio"/>		<b>unbekannt</b>
<b>Venöse Thrombose</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<b>Lungenembolie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<b>Arterielle Embolie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<b>Periphere Neuropathie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<b>Nephropathie</b> Bekannte Nierenerkrankung oder erhöhter Kreatinwert oder Dialysepflichtigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<b>Retinopathie</b> Laserung der Netzhaut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<b>Dyslipidämie</b> Erhöhte Cholesterin- oder Triglyceridwerte oder lipidsenkende Medikamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<b>Peridontitis</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>

<b>Gewicht (kg)</b>	
<b>Größe (m)</b>	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	

<b>Sind Sie mind. 3x/Woche über mehr als 30 Min. am Stück einer mittleren oder schweren körperlichen Belastung ausgesetzt?</b>	<b>nein</b> ○	<b>ja</b> ○	<b>unbekannt</b> ○		
<b>Wie oft verzehren Sie Gemüse oder Obst oder Vollkornbrot?</b>	<b>täglich</b> ○	<b>1-3x/Wo</b> ○	<b>gelegentlich</b> ○	<b>nie</b> ○	
<b>Alkoholkonsum</b>	<b>täglich</b> ○	<b>1-3x/Wo</b> ○	<b>gelegentlich</b> ○	<b>nie</b> ○	<b>Menge</b>
<b>Nikotinkonsum</b>	<b>nein</b> ○	<b>1-10</b> ○	<b>11-20</b> ○	<b>&gt;20</b> ○	<b>packyears</b>
<b>Haben Sie jemals über längere Zeit geraucht? Wenn ja, wie lange?</b>	<b>nein</b> ○	<b>ja</b> ○	<b>Zeitraum</b>		
<b>Sonstige Drogen</b>	<b>nein</b> ○	<b>ja</b> ○	<b>Drogenart</b>		
<b>Kontakt mit Giftstoffen / Lösungsmitteln</b>	<b>nein</b> ○	<b>ja</b> ○	<b>Welche?</b>		
<b>Wurde jemals ein erhöhter Blutzucker festgestellt?</b>	<b>nein</b> ○	<b>ja</b> ○	<b>Wann?</b>		

## ► Vorerkrankungen

	<b>nein</b>	<b>ja</b>	<b>unbekannt</b>	<b>Bemerkung</b>
<b>Schilddrüse</b>	○	○	○	
<b>entzündliche Erkrankungen</b>	○	○	○	
<b>infektöse Erkrankungen</b>	○	○	○	
<b>Tumorerkrankungen</b>	○	○	○	
<b>Hirnblutung</b>	○	○	○	
<b>M. Parkinson</b>	○	○	○	
<b>Epilepsie</b>	○	○	○	
<b>Schädel-Hirn-Trauma</b>	○	○	○	
<b>Schizophrenie</b>	○	○	○	
<b>Depression</b>	○	○	○	
<b>sonstige psychiatrische Erkrankungen</b>	○	○	○	

► **Dauermedikation**

Medikament	nein	ja	seit wann	unbekannt	Name des Medikaments
<b>Antidiabetika</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
Insulininjektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
Oral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Lipidsenker</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Anti-Hyperurikämika</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Antihypertensiva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Medikamente zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Antikoagulantien</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Schilddrüsenmedikamente</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Hormontherapie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Längerfristige Schmerzmedikation</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Antidepressiva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Neuroleptika</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Antikonvulsiva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Antiparkinsonmittel</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
<b>Sonstige</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	

	nein	ja	Medikament	unbekannt
<b>Medikamentenunverträglichkeit</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>

► Familienanamnese

► Familienstand

verheiratet

verwitwet

ledig

	Anzahl	Sterbealter
<b>Vater</b>	-	
<b>Mutter</b>	-	
<b>Onkel väterlicherseits</b>		
<b>Tanten väterlicherseits</b>		
<b>Onkel mütterlicherseits</b>		
<b>Tanten mütterlicherseits</b>		
<b>Brüder</b>		
<b>Schwestern</b>		
<b>Söhne</b>		
<b>Töchter</b>		

	nein	fraglich	Bemerkung
<b>Konsanguinität</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

► Diabetes und mit Diabetes assoziierte Erkrankungen bei Familienangehörigen

	nein	ja	Verwandtschaftsbeziehung
<b>Diabetes Typ I</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Diabetes Typ II</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

	nein	ja	
<b>PAVK</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>KHK</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Zerebrovaskuläre Erkrankung</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Thrombosen / Embolien</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Periphere Neuropathie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Nephropathie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Dyslipidämie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Peridontitis</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Adipositas</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Retinopathie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**► Neurologisch – Psychiatrische Familienanamnese**

	nein	ja	<b>Verwandtschaftsbeziehung sowie Erkrankungsbeginn (Jahre)</b>
<b>Demenzen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>DAT</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>VD</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>DLB</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>FTD</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>M. Parkinson</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Depression</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Schizophrenie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Andere</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

► Demenzanamnese

► **Beginn der ersten Symptome:**

---

► Klinische Symptomatik

	nein	ja	unbekannt
<b>Konzentrationsstörungen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Überforderungsgefühl</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>rasche Erschöpfbarkeit</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Depression</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Antriebsarmut</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Interesselosigkeit</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>schleichender Beginn</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>plötzlicher Beginn</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>stufenweiser Verlauf</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>rasch progradient</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>langsam progradient</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>fluktuierend</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Gangstörung</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Paresen einer Extremität</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Inkontinenz</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Alltagsprobleme</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Halluzinationen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Wahnvorstellungen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Parkinson - Syndrom</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>wiederholte Stürze</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Synkopen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Krampfanfälle</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>sozialer Rückzug</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>emotionale Verarmung</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>fehlende Krankheitseinsicht</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Verhaltensstörungen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Sprachstörungen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Sprachverlust</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Fieber</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Myoklonien</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Faszikulationen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

► **Neurologische Untersuchung**

► **Hirnnerven**

	<b>o. B.</b>	<b>pathologisch</b>	<b>n. u.</b>	<b>Bemerkungen</b>
<b>Amaurosis</b>	○	○	○	
<b>Gesichtsfeld</b>	○	○	○	
<b>Pupillenmotorik</b> direkt indirekt	○ ○	○ ○	○ ○	
<b>Augenbewegungen</b> willkürlich unwillkürlich	○ ○	○ ○	○ ○	
<b>Trigeminus</b> motorisch sensibel	○ ○	○ ○	○ ○	
<b>Facialis</b> zentrale Parese peripherie Parese	○ ○	○ ○	○ ○	
<b>Gehör</b> Hypakusis Hyperakusis	○ ○	○ ○	○ ○	
<b>Gaumensegel</b>	○	○	○	
<b>Zungenbewegungen</b>	○	○	○	

► Motorik

	<b>o. B.</b>	<b>pathologisch</b>	<b>n. u.</b>	<b>Bemerkungen</b>
<b>Paresen</b> obere Ex. untere Ex	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Atrophie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Muskeltonus</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Spastik</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Rigor</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Tremor</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>extrapyramidalmotor. Störungen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Ataxie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Dysdiadochokinese</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Akinese</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Hyperkinese</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Gangprüfung</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Finger–Nase–Versuch</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Myoklonien</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

► **Reflexe**

	<b>o. B.</b>	<b>pathologisch</b>	<b>n. u.</b>	<b>Bemerkungen</b>
<b>Physiologische Reflexe</b>				
BSR	○	○	○	
TSR	○	○	○	
BRR	○	○	○	
PSR	○	○	○	
ASR	○	○	○	
Kloni	○	○	○	
<b>Pyramidenbahnzeichen</b>				
Babinski-Reflex	○	○	○	
<b>Pathologische Reflexe</b>				
Palmomental-Reflex	○	○	○	
Schnauz-Reflex	○	○	○	
Greif-Reflex	○	○	○	

► **Sensibilität**

	<b>o. B.</b>	<b>pathologisch</b>	<b>n. u.</b>	<b>Bemerkungen</b>
<b>Berührung</b>	○	○	○	
<b>Schmerz</b>	○	○	○	
<b>Lagesinn</b>	○	○	○	
<b>Temperatur</b>	○	○	○	
<b>Neglect</b>	○	○	○	

► **Neuropsychologischer Status**

	<b>o. B.</b>	<b>pathologisch</b>	<b>n. u.</b>	<b>Bemerkungen</b>
<b>Aphasie</b>	○	○	○	
<b>Apraxie (Haare kämmen)</b>	○	○	○	
<b>Agnosie (Linie halbieren)</b>	○	○	○	
<b>Alexie</b>	○	○	○	

**► Internistische Untersuchung**

	<b>o. B.</b>	<b>pathologisch</b>	<b>n. u.</b>	<b>Bemerkungen</b>
<b>Blutdruck</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Puls</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Obere Einflussstauung</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Vaskulärer Status</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Schilddrüse</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Herz</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Lunge</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Leber</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Milz</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**► Neuropsychologische Tests und Beurteilungsskalen****► Neuropsychologische Tests**

<b>Uhrentest-Score</b>	
<b>Trail Making Test</b>	
<b>CERAD</b> <b>Profil z-Werte</b>	
<b>Verbale Flüssigkeit</b>	
<b>Boston Naming Test</b>	
<b>MMSE</b>	
<b>Wortliste Gedächtnis</b>	
<b>Wortliste Abrufen</b>	
<b>Wortliste Intrusionen</b>	
<b>Wortliste Savings</b>	
<b>Diskriminabilität</b>	
<b>Konstruktive Praxis</b>	
<b>Konstruktive Praxis Abrufen</b>	
<b>Konstruktive Praxis Savings</b>	

► Neuropsychologische Skalen

<b>HAMD</b>	
<b>Global Deterioration Scale</b>	
<b>Lund-Manchester-Kriterien der FTD</b>	
<b>Neary-Kriterien</b>	
<b>FBI</b>	
<b>Kriterien FTD</b>	
<b>Kriterien Progressive Aphasie</b>	
<b>Kriterien Semantische Demenz</b>	
<b>Hachinski-Score</b>	
<b>Rosen-Score</b>	
<b>ICD-10-Kriterien (DAT)</b>	
<b>DSM-IV-Kriterien (DAT)</b>	
<b>NINCDS-ADRDA (DAT)</b>	
<b>ICD-10-Kriterien (VD)</b>	
<b>DSM-IV-Kriterien (VD)</b>	
<b>NINDS-Airen-Kriterien (VD)</b>	
<b>ADTC-Kriterien (VD)</b>	
<b>McKeith Kriterien (DLB)</b>	
<b>Hoehn – Yahr – Stadien</b>	

**Diagnose:**

**► Apparative Diagnostik**

	Datum	n. u.	Befund
<b>CT</b>		○	
<b>MRT</b>		○	
<b>EEG</b>		○	
<b>Abdomen-Sonographie</b>		○	
<b>Doppler-Sonographie cerebraler Gefäße</b>		○	
<b>EKG</b>		○	
<b>Herzecho</b>		○	
<b>Sonstiges</b>		○	

## **DANKSAGUNG**

An Herrn Prof. Dr. med. H. E. Klein für die Gewährung dieser interessanten Arbeit.

An Herrn PD Dr. med. H. H. Klünemann für die außerordentlich gute und lehrreiche Betreuung und Zusammenarbeit.

An Michaela Nowicki und Marion Miedel für ihre tatkräftige Unterstützung in organisatorischen Fragen.

An Helga Friedrich für ihre freundliche Hilfe bei der Vorbereitung der Blutproben und bei Anfragen bezüglich Labordaten.

An die Mitarbeiter des Labors der Universität Regensburg für die Auswertung der zahlreichen Blutproben.

An Stefan Lehneis für sein immer offenes Ohr für Probleme mit der Danubian Biobank.

An Herrn G. Hinderer für seine wertvollen Tipps bezüglich SPSS.

Ganz besonders möchte ich mich bei allen Patienten und Kontrollen bedanken, ohne deren Bereitschaft an der REDEPPS - Studie mitzuwirken, diese Dissertation nicht hätte zustande kommen können.