

Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums
rechts der Isar

Unterschiede zwischen Frauen und Männern in der Alzheimer-Demenz

Maria Gutschmiedl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. D. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. J. S. J. Diehl-Schmid
2. Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 30.12.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.11.2016 angenommen.

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Die Begriffe Gender und Sex.....	5
1.2 Gendermedizin.....	7
1.3 Gender in der Psychiatrie.....	9
1.4 Die Alzheimer-Demenz.....	10
1.4.1 Krankheitsbild.....	10
1.4.2 Epidemiologie.....	11
1.4.3 Pathogenese.....	12
1.4.4 Diagnostik.....	13
1.4.5 Risikofaktoren.....	14
1.5 Genderaspekte der Alzheimer-Demenz.....	16
2 Methoden.....	20
2.1 Patienten.....	20
2.2 Statistik.....	21
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Alter bei Beginn der Symptome.....	22
3.2 Alter bei Erstvorstellung.....	24
3.3 Diagnostische Latenz	25
3.4 Schulbildung.....	27
3.5 Familienanamnese und Begleiterkrankungen.....	28
3.6 Diagnostik.....	30

3.7 ApoE Allele.....	31
3.8 Schweregrad der Demenz	32
3.9 Neuropsychologische Tests: CERAD-Testbatterie und Uhrentest..	36
3.9.1 Wortflüssigkeit.....	39
3.9.2 Benennen.....	40
3.9.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST).....	41
3.9.4 Wortliste lernen.....	41
3.9.5 Visuokonstruktion.....	42
3.9.6 Wortliste verzögerter Abruf	43
3.9.7 Wortliste Wiedererkennen	43
3.9.8 Visuokonstruktion Abruf.....	44
3.9.9 Uhrentest.....	45
3.10 Alltagsfähigkeiten.....	45
3.11 Neurodegenerationsmarker im Liquor.....	46
3.12 Kraniale Magnetresonanztomographie	50
3.13 Einfluss des ApoE e4 Alleles.....	52
3.13.1 Alter bei Beginn der Symptome.....	52
3.13.2 Alter bei Erstkontakt	54
3.13.3 Schulbildung.....	55
3.13.4 Familienanamnese, Begleiterkrankungen.....	56
3.13.5 Schweregrad	58
3.13.6 CERAD.....	59
3.13.7 Alltagsfähigkeiten.....	59
3.13.8 Neurodegenerationsmarker im Liquor.....	60
3.14 Kraniale Magnetresonanztomographie.....	63
4 Diskussion	65
4.1 Interpretation der Ergebnisse.....	66
4.1.1 Schulbildung.....	66
4.1.2 Familienanamnese.....	67

4.1.3 Depression.....	67
4.1.4 Diabetes und Hypertonie	68
4.1.5 Hypothyreose.....	68
4.1.6 ApoE Allel-Häufigkeit.....	69
4.1.7 Schweregrad der Demenz.....	70
4.1.8 CERAD und Uhrentest.....	71
4.1.9 Alltagsfähigkeiten.....	73
4.1.10 Neurodegenerationsmarker im Liquor.....	74
4.1.11 Kraniale Magnetresonanztomographie.....	76
4.1.12 Einfluss des ApoE e4 Allels.....	77
4.2 Methodenkritische Überlegungen.....	78
5 Zusammenfassung.....	81
6 Literaturverzeichnis.....	83
7 Anhang.....	97
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	97
7.2 Tabellenverzeichnis.....	98
8 Danksagung.....	101

Abkürzungsverzeichnis

18 F FDG-PET	18 Fluordesoxyglucose Positronenemissionstomographie
AD	Alzheimer-Demenz
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
B	Regressionskoeffizient
B-ADL	Bayer Activities of Daily Living
Beta	standardisierter Regressionskoeffizient
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease
CMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
LP	Liquorpunktion
MMSE	Mini-Mental State Examination
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	number
OR	Odds Ratio
PET	Positronenemissionstomographie
S	Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
t	t-Test
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Vit B12	Vitamin B12
WML	White Matter Lesions

1 Einleitung

1.1 Die Begriffe Gender und Sex

Um die Unterschiede zwischen Frauen und Männern in ihrer Gesundheit möglichst allumfassend zu untersuchen, wurden die Begriffe Sex und Gender eingeführt. Sex bezieht sich dabei vor allem auf das biologische Geschlecht, Unterschiede in Hinblick auf Sex z.B. die Expression der Geschlechtschromosomen X und Y, die Konzentration von Geschlechtshormonen oder die Fortpflanzung. Im Gegensatz dazu bezeichnet der Begriff Gender vor allem die psychosoziale Seite des Geschlechts. Gender-Unterschiede zeigen sich in psychologischen, sozialen und kulturellen Aspekten wie dem Lebensstil, Verhalten und Einstellungen in Gesellschaft und Kultur, Verteilung von Bildung, aber beispielsweise auch Zugang und Inanspruchnahme des Gesundheitswesens (Geary 1998, Wizemann TM 2001, Regitz-Zagrosek 2012).

In der Realität ist es aber nur selten möglich, Sex und Gender streng von einander zu trennen, denn sie beeinflussen sich wechselseitig. 2012 formulierten Genderforscher in einer Diskussionsrunde dies wie folgt: „Sex cannot exist without gender and gender cannot exist without sex.“ (Alex, Fjellman Wiklund et al. 2012).

Unterschiede in Bezug auf Sex lassen sich in drei Gruppen einteilen: Beschwerden und Krankheiten, die (a) nur bei einem Geschlecht vorkommen, da sie z.B. mit den Reproduktionsorganen assoziiert sind, die (b) in ihrer Prävalenz und Inzidenz eine unterschiedliche Geschlechterverteilung zeigen und die (c) sich in Krankheitsbeginn, Krankheitssymptomatik oder Therapieerfolg zwischen den beiden Geschlechtern unterscheiden. Während es sich bei Sex um eine dichotomische Variable handelt, da sie abgesehen von chromosomalen Anomalien durch die beiden unterschiedlichen chromosomalen Konfigurationen (XX und XY) definiert wird, sollte die Variable Gender als kontinuierliche Variable betrachtet werden. Die Übergänge im Verhalten von

Frauen und Männer sind fließend und jeder Mensch zeigt ein mehr oder weniger frauen- oder männertypisches Verhalten (Krieger 2003, Torgrimson and Minson 2005, Miller 2014).

Die Gesundheit von Körper und Geist ist eben nicht nur in der Biologie begründet, sondern auch durch die Lebensumstände und den Einfluss von sozialen Rollen. Unterschiede zwischen Frauen und Männern in Bezug auf Lebenserwartung und geschlechtsspezifische Morbiditäten lassen sich auch auf das Gesundheitsverhalten zurückführen. Männer weisen einen ungesünderen Lebensstil, einen vermehrten Tabak- und Alkoholkonsum und eine größere Belastung am Arbeitsplatz auf (Kautzky-Willer 2014). Außerdem zeigen Männer ein größeres Risikoverhalten als Frauen, sind häufiger in Gewalttaten verwickelt (sowohl als Täter als auch als Opfer), begehen häufiger Suizide und sind vermehrt an Unfällen beteiligt (Canetto and Sakinofsky 1998, Austad 2006, Cooper and Smith 2011).

Obwohl ungesunde Verhaltensweisen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen und chronische Erkrankungen begünstigen, können sie nicht die gesamten Unterschiede in der Gesundheit zwischen Frauen und Männern erklären. Obwohl Frauen eine höhere Lebenserwartung als Männer aufweisen, leiden sie paradoxerweise häufiger an körperlichen Beschwerden und Einschränkungen. Männer hingegen sind zwar körperlich fitter, zeigen aber in allen Altersstufen höhere Mortalitäten als Frauen (Austad 2006, Oksuzyan, Juel et al. 2008).

Mittlerweile gleichen sich die Lebensstile von Frauen und Männern immer mehr an. Im Berufsleben gibt es besonders bei jüngeren Generationen eine weniger ausgeprägte klassische Rollenverteilung. Das Rauch- und Trinkverhalten, früher als typisches Risikoverhalten der Männer angesehen, hat sich in der heutigen Zeit mittlerweile fast angeglichen. Die Prävalenz des Lungenkrebs unter Frauen nimmt stetig zu. Vergleicht man die altersspezifischen Erkrankungsrate von Frauen und Männern, zeigt sich bei jüngeren Frauen sogar eine höhere Lungenkrebserkrankungsrate als bei Männern derselben Altersstufe (Serke, Stanzel et al. 2013).

Während Frauen nach wie vor besser auf eine gesunde Ernährung achten und regelmäßiger Obst und Gemüse essen, sind Männer körperlich aktiver (Bucksch, Finne et al. 2012). Dies macht deutlich, dass die Gesellschaftsbilder ständig im Wandel sind und in die Gendermedizin miteinbezogen werden müssen.

1.2 Gendermedizin

Obwohl epidemiologische Studien durchgehend Unterschiede in Prävalenz und Inzidenz von vielen Krankheiten zwischen Frauen und Männern zeigen, wurden und werden die meisten Studien an Männern durchgeführt. Dementsprechend beziehen sich die Resultate auf den Mann. Studien an isolierten Geweben und Zellkulturen grenzen Biologie und Phänotyp des Spenders oft komplett aus. Es besteht nach wie vor ein Versäumnis, Frauen und Männer gleichermaßen in präklinische und klinische Studien einzuschließen sowie geschlechtsspezifische Unterschiede in den medizinischen Lehrplan aufzunehmen (Miller 2014).

Im klinischen Alltag kann das Ignorieren von geschlechtsspezifischen Unterschieden zu offenkundigen Problemen führen. So unterscheiden sich beispielsweise die Symptome eines akuten Koronarsyndroms zwischen Frauen und Männern, was zu Fehldiagnosen führen kann. Frauen leiden häufiger unter Übelkeit, Dyspnoe, abdominalen Schmerzen, Rückenschmerzen und Abgeschlagenheit. Außerdem treten Beschwerden seltener unter Belastung auf. Krankheiten wie Osteoporose und Arthritis können Angina-pectoris-Beschwerden verdecken und somit die richtige Diagnose erschweren (Chiamvimonvat and Sternberg 1998, Redberg 1998). Die erschwerte Diagnosestellung bei Frauen erklärt auch, dass Koronarangiographien häufiger bei Männern als bei Frauen durchgeführt werden (Shehab, Al-Dabbagh et al. 2013). Auch in der Diagnostik müssen geschlechtsspezifische Unterschiede

beachtet werden. Ein Belastungsechokardiogramm ist bei Frauen oft weniger aussagekräftig als bei Männern, besser eignen sich Echokardiographien (Kwok, Kim et al. 1999).

Auch die Wirkung von Medikamenten kann sich zwischen den Geschlechtern signifikant unterscheiden. Während eine niedrig dosierte Acetylsalizylsäure-Therapie bei Männern das Herzinfarkttrisiko senkt, wird es bei Frauen nicht beeinflusst. Das Schlaganfallrisiko hingegen kann bei Frauen, nicht aber bei Männern, gesenkt werden (Ridker, Cook et al. 2005).

Ein weiteres Beispiel dafür, dass sich Ergebnisse von Medikamentenstudien, die hauptsächlich an Männern durchgeführt wurden, nicht einfach auf Frauen übertragen lassen, stellen Statine dar. Diese senken zwar bei Frauen und Männern das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, die Mortalität der Frauen wird allerdings nicht gesenkt (Dale, Coleman et al. 2007). Außerdem erhöht eine Statintherapie das Diabetesrisiko bei Frauen um 49%, bei Männern nur um 14%. Der Einsatz von Statinen sollte bei Frauen also stärker hinterfragt werden. Eine Lifestyleveränderung hat bei Frauen eine noch höhere Relevanz als bei Männern (Mora, Glynn et al. 2010).

Um die Gesundheit von Frauen und Männern zu verbessern, muss das Konzept von Sex und Gender im medizinischen Lehrplan und in der Forschung mit höherer Relevanz behandelt werden. So können auch in einem weiteren Schritt Gesundheitsunterschiede zwischen verschiedenen ethnischen und sozioökonomischen Gruppen vermindert werden. Der erste Schritt in Richtung einer individualisierten Medizin kann nur über eine sex- und genderspezifische Betrachtung erreicht werden. Darum ist es wichtig, mehr Daten zu sammeln über Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Frauen und Männern (McGregor, Templeton et al. 2013, Miller 2014).

1.3 Gender in der Psychiatrie

Frauen und Männer erleben im Verlauf ihres Lebens psychischen Stress in unterschiedlicher Art und Weise und zeigen ein heterogenes Bewältigungsverhalten. Die meisten psychiatrischen Krankheitsbilder weisen für Frauen und Männer unterschiedliche Prävalenzen und Inzidenzen auf.

Ein entscheidender Punkt stellt das Alter dar. Jungen vor der Pubertät sind viel häufiger in psychiatrischer Behandlung als Mädchen (Gardner, Pajer et al. 2002). Jungen leiden häufiger an Verhaltensstörungen, Autismus, Hyperaktivität, Angststörungen, Lernschwäche und psychosomatischen Störungen wie Kopfschmerzen und Bauchschmerzen. Nach der Pubertät hingegen wird die Prävalenz fast aller psychischen Erkrankungen unter den Frauen größer als unter den Männern. Ausnahmen stellen Substanzmissbrauch, Schizophrenie und Impulskontrollstörungen dar (Seeman 2006).

Mädchen und Jungen vor der Pubertät zeigen nahezu keine Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit einer Depression. Ab einem Alter von 15 Jahren ändert sich dies aber maßgeblich, denn Frauen sind ab diesem Zeitpunkt doppelt so häufig von Depressionen betroffen wie Männer. Mögliche Erklärungsansätze sind, dass die Depression erst mit den Herausforderungen der Pubertät in Erscheinung tritt (Nolen-Hoeksema and Girgus 1994). Außerdem zeigen Frauen eine größere Vulnerabilität gegenüber Stressoren und leiden bei psychischer Belastung häufiger an wiederkehrendem Grübeln (Nolen-Hoeksema, Larson et al. 1999).

Viele Frauen müssen eine Vielzahl von Rollen übernehmen. Sie sind nicht nur Mutter und Partnerin sondern auch aktiv im Berufsleben. Eine Anstellung gilt als wichtiger Bestandteil einer mentalen Gesundheit und doch führt die Kombination aus den Verpflichtungen im Arbeitsleben und den Verpflichtungen gegenüber Kindern und der Familie zu vermehrten Stress. Männer hingegen profitieren oftmals mehr von der Kombination der Rollen als Vater und Ernährer. Ihr Selbstbewusstsein wird gestärkt, die Selbsteinschätzung wird positiver und die Zufriedenheit steigt (Simon 1995).

In einer Zwillingsstudie an zweieiigen Geschwisterpaaren mit unterschiedlichen Geschlechtern, konnte gezeigt werden, dass für Frauen die emotionale Unterstützung durch Familie und Freunde besonders wichtig ist. Dadurch kann das Risiko einer depressiven Erkrankung vermindert werden. Bei Männern stellte die soziale Unterstützung einen geringeren protektiven Faktor dar (Kendler, Myers et al. 2005).

Frauen unterliegen mit Eintritt der Pubertät ständigen Schwankungen der Konzentration von Östrogen und Progesteron, die die Sensitivität des Transmittersystems beeinflussen und somit die Vulnerabilität für eine Depression erhöhen können (Steiner, Dunn et al. 2003). Insbesondere die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die zur Ausschüttung von Cortisol führt, kann beeinflusst werden. Es können bei Frauen mit einer Depression erhöhte Konzentrationen von Cortisol gemessen werden als Folge einer dysregulierten Stressantwort (Nolen-Hoeksema 2001, Chopra, Ravindran et al. 2009).

Auch die Alzheimer-Demenz ist bei Frauen häufiger als bei Männern, die Unterschiede werden in Kapitel 1.5 detailliert dargestellt.

1.4 Die Alzheimer-Demenz

1.4.1 Krankheitsbild

Die Demenz ist ein erworbenes Syndrom, charakterisiert durch eine Verschlechterung der Gedächtnisleistungen und anderer kognitiver Fähigkeiten. Das alltägliche Leben wird zunehmend beeinträchtigt, wodurch die Selbstständigkeit immer mehr eingeschränkt wird. Dieser Prozess findet schleichend statt und schreitet unaufhaltsam voran.

Zu den typischen Symptomen zählen:

1. Gedächtnisverlust v.a. von kürzlich gelernten Informationen, der das tägliche Leben einschränkt
2. Schwierigkeiten im Planen und Lösen von Problemen

3. Probleme Tätigkeiten des täglichen Lebens zu Ende zu führen
4. Desorientierung zu Ort und Zeit
5. Interpretationsschwierigkeiten von visuellen Informationen und räumlicher Wahrnehmung
6. nachlassende Wortflüssigkeit und Wortfindungsstörungen
7. Verlegen von Gegenständen und die Unfähigkeit, Handlungsschritte zurückzuverfolgen
8. Verschlechterung des Urteilsvermögens
9. Rückzug vom Arbeits- und sozialem Leben
10. Veränderungen der Stimmung und der Persönlichkeit

Die Geschwindigkeit des Fortschreitens der AD unterliegt interindividuellen Unterschieden. Letztendlich kommt es aber bei allen zu einer Verschlechterung der kognitiven und funktionellen Fähigkeiten. In fortgeschrittenen Stadien benötigen die Patienten Unterstützung bei Alltagsaktivitäten wie Essen, Baden und Anziehen. Im finalen Stadium verlieren die Patienten die Fähigkeit zu kommunizieren, erkennen ihre Angehörigen nicht wieder und sind rund um die Uhr auf Pflege angewiesen. Werden die Betroffenen schließlich bettlägerig, steigt auch das Infektionsrisiko. Pneumonien zählen zu den am häufigsten AD-assoziierten Todesursachen. (Thies, Bleiler et al. 2013)

1.4.2 Epidemiologie

Aktuell leben ca. 1,5 Millionen Demenzkranke in Deutschland. Bis zum Jahr 2050 wird sich die Zahl der Erkrankten auf 3 Millionen verdoppeln. Zwei Drittel aller Demenzkranken haben bereits das 80. Lebensjahr vollendet. Ca. 70 % der Erkrankten sind Frauen. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter stark an. Während bei den 65-69-Jährigen nur etwa 1% erkrankt sind, sind es bei den 80-84 Jährigen bereits 15% und bei den über 90-Jährigen sogar 40% (Bickel 2014).

Die Alzheimer-Demenz ist mit etwa zwei Drittel die häufigste Ursache der Demenz, gefolgt von den vaskulären Demenzen (Thies, Bleiler et al. 2013).

AD ist die sechsthäufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten, unter den über 65jährigen sogar die fünfthäufigste. Vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2010 konnte der Anteil an Todesfällen aufgrund von Herzerkrankungen und Schlaganfällen um respektable 16 % und 23% gesenkt werden, wohingegen der Anteil an Todesfällen aufgrund von AD um 68% zunahm (Thies, Bleiler et al. 2013).

1.4.3 Pathogenese

Als neuropathologisches Korrelat sind auf makroskopischer Ebene eine Hirnatrophie, auf mikroskopischer Ebene Amyloidplaques, neurofibrilläre Bündel, ein Nervenzellverlust und die Gliaaktivierung kennzeichnend (Alzheimer 1911, Tiraboschi, Hansen et al. 2004) .

Die extrazellulär liegenden Amyloidplaques bestehen aus beta-Amyloid-Peptiden (Lansbury, Costa et al. 1995), die vom Amyloid precursor protein (APP) abgespalten werden. Beim APP handelt es sich um ein Transmembranprotein (Shimokawa, Yanagisawa et al. 1993), welches durch Sekretasen gespalten wird (Shimokawa, Yanagisawa et al. 1993). Dabei entstehen beta-Amyloidpeptide von unterschiedlicher Länge. Das beta-Amyloidpeptid mit einer Länge von 42 Aminosäuren weist ein stark aggregierendes Potential auf. Lagern sich diese Peptide in beta-Faltblatt Konformation aneinander, verursachen sie oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen, was schließlich zum Zelluntergang führt (Butterfield 2002).

1975 isolierten Weingarten et al. das Tau-Protein, das ebenfalls eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus der Alzheimerkrankheit spielt (Weingarten, Lockwood et al. 1975). Intrazellulär häufen sich Neurofibrillenbündel aus hyperphosphorylierten, aggregierten Tau-Proteinen an. Das Tau-Protein wird in allen Neuronen und Gliazellen synthetisiert. Es bindet normalerweise an Mikrotubuli und stabilisiert somit diese zellulären Transportstrukturen. Wird es jedoch hyperphosphoryliert, nimmt die Bindung zu

den Mikrotubuli ab und die Fähigkeit zur Selbstaggregation zu (Biernat, Gustke et al. 1993, Augustinack, Schneider et al. 2002). Es entstehen neurofibrilläre Bündel (Alonso, Grundke-Iqbal et al. 1996). Gleichzeitig dissoziiert das Tau-Protein von den Mikrotubuli, die dadurch ihre Transportfunktion nicht mehr adäquat erfüllen können (Lee, Balin et al. 1991, Holtzman, Morris et al. 2011).

1.4.4 Diagnostik

Differentialdiagnostisch kommen unter anderem cerebrale ischämische und hämorrhagische Insulte, die Lewy-Body-Demenz und die frontotemporale Demenz als Ursache einer Demenz in Betracht. In eher seltenen Fällen führen auch strukturelle Hirnläsionen wie Hirntumore oder Subduralhämatome, eine Schilddrüsenunterfunktion, Vitamin B12-Mangel und chronische Infektionen zu einer Demenz. Darum gilt es vor einer Alzheimerdiagnose diese Ursachen auszuschließen (Holtzman, Morris et al. 2011).

Zu diesem Zweck und zur Diagnosestellung werden Verfahren der strukturellen und funktionellen Bildgebung wie die kraniale Magnetresonanztomographie (CMRT) und 18F-FDG Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt.

Außerdem werden die Konzentrationen der Neurodegenerationsmarker im Liquor cerebrospinalis bestimmt (Carter, Resnick et al. 2012). Es konnte gezeigt werden, dass Alzheimer Patienten im Vergleich zu Gesunden ein erhöhtes Tau-Protein und ein erniedrigtes beta-Amyloid aufweisen (Sunderland, Linker et al. 2003). Zwölf Studien untersuchten die diagnostische Stärke der Untersuchung von Tau und betaAmyloid im Liquor. Im Durchschnitt lag eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 90% vor (Blennow 2004). Phospho-Tau ist ebenso wie Tau erhöht (Sjogren, Davidsson et al. 2001).

In der Diagnostik der Alzheimer-Demenz werden außerdem Tests der kognitiven Leistungsfähigkeit, zum Beispiel die deutsche Version des Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease-Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) oder der Uhrentest nach Shulman durchgeführt. In den

meisten deutschsprachigen Untersuchungszentren für kognitive Leistungseinbußen wird die CERAD-Testbatterie verwendet (Morris, Heyman et al. 1989).

Die CERAD-Testbatterie enthält den Mini-Mental-Status-Test (MMST), einen Demenz-Screening Test (Folstein, Folstein et al. 1975) und sieben weitere Tests der Sprache (phonematische Wortflüssigkeit, Benennen), des verbalen und visuellen Gedächtnisses (Lernen und verzögerter Abruf einer 10-Wort-Liste) und der visuokonstruktiven Fähigkeiten (Abzeichnen und verzögerter Abruf von Kreis, Raute, zwei sich überlappenden Vierecken und Würfel).

1.4.5 Risikofaktoren

Alter und Geschlecht sind die vorherrschenden Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz. Das weibliche Geschlecht modifiziert das Erkrankungsrisiko einer Alzheimer-Demenz. Frauen sind in allen Altersstufen häufiger von einer Alzheimer-Demenz betroffen als Männer. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern können sowohl auf biologische Faktoren als auch auf Verhaltensweisen zurückgeführt werden (Launer, Andersen et al. 1999, Letenneur, Gilleron et al. 1999).

Tritt eine Alzheimer-Demenz bei einem Familienmitglied ersten Grades auf, steigt das individuelle Risiko eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln (Mayeux, Sano et al. 1991). Die Ursache dafür ist wahrscheinlich nicht nur in der genetischen Veranlagung zu finden sondern auch in den ähnlichen Lebensstilen und Umweltfaktoren. Sind mehr als ein Familienmitglied von einer Alzheimer-Demenz betroffen, ist das Erkrankungsrisiko sogar noch höher.

Die familiären Formen der Alzheimer-Demenz werden durch Mutationen am Gen für das beta-amyloid precursor protein (*APP*), am Presenilin1-Gen (*PS1*), und Presenilin2-Gen (*PS2*) verursacht (Lendon, Ashall et al. 1997).

Das Apolipoprotein E (ApoE) Protein ist neben der Verstoffwechslung von Cholesterin und Triglyceriden auch am Gehirnstoffwechsel beteiligt. Jedes Elternteil vererbt eines der existierenden drei ApoE-Allele: e2, e3 und e4.

Während das e3 Allel das Risiko, an der Alzheimer-Demenz zu erkranken nicht beeinflusst, wird es vom e2 Allel vermindert. Das e4 Allel hingegen erhöht das Risiko. Es kommt vermutlich zu einer vermehrten beta-Amyloidablagerung (Corder, Saunders et al. 1993, Farrer, Cupples et al. 1997).

Die Studienlage in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen Demenz und einem niedrigen Bildungsniveau ist nicht eindeutig. Es gibt einige Prävalenzstudien, die einen Zusammenhang zeigen konnten (Katzman 1993, Mortel, Meyer et al. 1995). Allerdings gibt es auch Querschnittsstudien, die keinen Zusammenhang ermitteln konnten (Shalat, Seltzer et al. 1987, Fratiglioni, Grut et al. 1991).

2000 zeigten Letenneur et al., dass ein niedriges Bildungsniveau nur bei Frauen das Erkrankungsrisiko erhöhte, bei Männern blieb es unbeeinflusst (Letenneur, Launer et al. 2000).

Der genaue Effekt von Bildung auf das Erkrankungsrisiko ist nicht endgültig geklärt. Es könnte einerseits ein quantitativer Effekt vorliegen, also ein linearer Zusammenhang zwischen den Jahren an Bildung und dem Erkrankungsrisiko. Andererseits könnte auch ein qualitativer Effekt vorliegen, wenn also eine bestimmte Schwelle an Jahren überschritten wird. Dann lässt sich allerdings vermuten, dass das Erkrankungsrisiko eher von den intellektuellen Fähigkeiten als von den Jahren an Bildung abhängt (Letenneur, Gilleron et al. 1999).

Darüber hinaus erhöhen auch kardiovaskuläre Risikofaktoren die Erkrankungswahrscheinlichkeit. Die arterielle Hypertonie ist sowohl ein Risikofaktor für das Auftreten einer Demenz (Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz), als auch für das Auftreten von hämorrhagischen und ischämischen Insulten, die wiederum mit der Alzheimer-Demenz assoziiert sind. Es können mikrovaskuläre Läsionen und white matter lesions (WML) auftreten. Erhöhte Cholesterinwerte erhöhen zusätzlich das Risiko (Skoog, Lernfelt et al. 1996, Kivipelto, Helkala et al. 2001).

2004 zeigten Arvanitakis et al., dass Personen mit Diabetes mellitus ein um 65% höheres Risiko hatten, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, als Personen ohne Diabetes mellitus (Arvanitakis, Wilson et al. 2004).

Ein weiterer Risikofaktor ist mangelnde Bewegung. Regelmäßige körperliche Aktivität mit einer guten kardiorespiratorischen Fitness vermag die Mortalität der Demenz deutlich zu senken (Laurin, Verreault et al. 2001, Liu, Sui et al. 2012). Übergewicht stellt auch ohne Vorhandensein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren einen weiteren Risikofaktor dar (Kivipelto, Ngandu et al. 2005).

Autoimmunerkrankungen erhöhen zusammen mit systemischen Entzündungsreaktionen das Risiko für eine Alzheimer-Demenz (Holmes and Butchart 2011).

Die Depression stellt einen weiteren Risikofaktor dar. Allerdings kann eine Depression auch ein Frühsymptom einer Demenz sein und tritt meistens unmittelbar vor Symptombeginn einer Demenz auf. In der Mirage-Studie konnte gezeigt werden, dass auch bei Vorliegen einer depressiven Episode von vor mehr als 25 Jahren das Risiko im Verlauf des Lebens an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, erhöht ist (Green, Cupples et al. 2003).

In einer Follow-up-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Depression ein um mehr als 50% erhöhtes Risiko aufwiesen, an einer Demenz zu erkranken als Patienten ohne Depression (Saczynski, Beiser et al. 2010).

Darüber hinaus werden viele weitere Risikofaktoren diskutiert. Als ein weiterer sicherer Risikofaktor gilt die chronische Niereninsuffizienz. Nikotin-Konsum und die arterielle Hypertonie sind wahrscheinliche Risikofaktoren, die Hyperlipidämie, Alkoholkonsum und Testosteronmangel mögliche Risikofaktoren. All diese Risikofaktoren und fragliche weitere werden detailliert in der Arbeit von Etgen, Sander et al. dargestellt (Etgen, Sander et al. 2011).

1.5 Genderaspekte der Alzheimer-Demenz

Die geschlechtsspezifische Alzheimer-Demenz Forschung ist von großer Bedeutung. Sie setzt sich zum Ziel die geschlechtsspezifische Entwicklung von Präventivmaßnahmen, eine frühere Diagnosestellung, effizientere und individualisierte Behandlungsmöglichkeiten und darüber hinaus eine

Verbesserung der Lebensqualität. Diese Ziele werden nur erreicht, wenn man neben den augenscheinlichen biologischen Unterschieden vor allem auch die gender-spezifischen Besonderheiten von Frauen und Männern beachtet (Carter, Resnick et al. 2012).

Bislang gibt es demnach nur einige wenige Studien, die Geschlechtsunterschiede bei der Alzheimer-Demenz untersucht haben. Barnes und Kollegen werteten Daten der „Religious Orders Studie“ aus, an der katholische Nonnen, Mönche und Priester teilnahmen, also Patienten mit ähnlichen Lebensstilen. Sie kamen zu folgendem Ergebnis: liegt eine zerebrale Alzheimer-Pathologie vor, ist das Risiko für Frauen, klinisch eine Demenz zu entwickeln, 20fach erhöht, wohingegen das Risiko bei Männern nur 3fach erhöht ist. Dies galt insbesondere für senile Plaques und neurofibrilläre Bündel, nicht jedoch für diffuse Plaques (Barnes, Wilson et al. 2005).

Eine 18F-FDG PET Studie untersuchte Frauen und Männer im gleichen Krankheitsstadium, nämlich mit milder Alzheimer-Demenz. Männer wiesen im Vergleich zu Frauen einen geringeren Glucosemetabolismus in den Alzheimer-typischen Hirnarealen auf. Daraus lässt sich schließen, dass Männer neurodegenerative Prozesse besser kompensieren können und erst bei schwerwiegenderen zerebralen Veränderungen eine Demenz entwickeln (Pernecky, Drzezga et al. 2007).

Ein Grund dafür könnte die durchschnittlich um 10% größere Gehirnmasse bei Männern sein, der hervorstechendste anatomische Unterschied des Gehirns zwischen den beiden Geschlechtern (Giedd, Raznahan et al. 2012).

Ein größeres Hirnvolumen wirkt protektiv gegenüber potentiellen Hirnschädigungen, sodass erst später mit einer kognitiven Verschlechterung zu rechnen ist im Vergleich zu Patienten mit einem kleineren Hirnvolumen (Katzman 1993). Neben dieser anatomischen Reserve muss man aber auch kognitive Reserven betrachten. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass höhere Bildung wie ein Puffer auf die klinischen Manifestation der Alzheimerdemenz wirkt. Patienten mit höherem Bildungsniveau wiesen mehr pathologische Veränderungen in der Bildgebung auf als Patienten niedriger Bildungsschichten bei gleicher kognitiver Leistung (Mielke, Vemuri et al. 2014).

Im vergangenen Jahrhundert hatten Männer oftmals leichteren Zugang zur Bildung und zu qualifizierten Berufen, was für die größere Resilienz der Männer spricht. Vergleicht man früh geborene Kohorten (1886-1913) mit später geborenen (1914-1948), zeigten die später geborenen eine bessere kognitive Leistung im Alter von 70 Jahren. Bemerkenswerterweise waren die Unterschiede zwischen Frauen größer als zwischen Männern (Gerstorff, Ram et al. 2011). Daraus wird deutlich, dass die sich im Laufe der Zeit verändernden gesellschaftlichen Rahmenbedingungen Einfluss auf die Alzheimer-Demenz ausüben. Da seit dem 2. Weltkrieg die Bildungschancen für Frauen zunehmen, ist es durchaus möglich, dass die Unterschiede in der Ausprägung der Alzheimer-Demenz zwischen Frauen und Männern reduziert werden (Mielke, Vemuri et al. 2014).

Einige Studien untersuchten die Unterschiede zwischen Frauen und Männern mit Alzheimer-Demenz bei den Leistungen in kognitiven Tests. Die Ergebnisse sind allerdings nicht eindeutig. Während einige Studien eine größere Verschlechterung insbesondere der verbalen Leistung bei Frauen beobachteten, zeigten andere Studien keine signifikanten Unterschiede (Henderson and Buckwalter 1994, Bayles, Azuma et al. 1999, Hebert, Wilson et al. 2000).

Der Großteil der Studien untersuchte Patienten mit einem MMST von 20 oder weniger, so dass möglicherweise in sehr frühen Krankheits-Stadien vorhandene Unterschiede übersehen wurden. Aus diesem Grund führten Beinhoff et al eine Studie an Patienten mit einer sehr milden Form der Alzheimerdemenz durch (MMSE ≥ 22 , Durchschnitt MMSE 25.1). Um die Auswirkungen anderer Erkrankungen und Multimorbiditäten auf die Kognition gering zu halten, wurden Patienten im Alter von 65 bis 70 Jahren, also eine vergleichsweise junge Altersgruppe eingeschlossen. Die verbalen Fähigkeiten von Frauen und Männern mit Alzheimer-Demenz waren in dieser Studie gleich, wohingegen Männer besser in räumlich visuellen (visuospatialen) Tests abschnitten (Beinhoff, Tumani et al. 2008).

Das Ziel der Arbeit ist, an einem großen monozentrischen Patientenkollektiv zu untersuchen, ob es bei der Alzheimer-Demenz signifikante Gender-Unterschiede gibt in Bezug auf Risikofaktoren, klinische Symptomatik, Art und Ausmaß der kognitiven Einschränkungen, Liquorbefunde, strukturelle und funktionelle zerebrale Veränderungen und Einfluss des Risikoallels ApoE e4.

2 Methoden

2.1 Patienten

In die Studie wurden 559 Patienten eingeschlossen, bei denen im Zentrum für kognitive Störungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München zwischen 2000 und 2013 die Diagnose einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit gestellt wurde, bei denen eine ausführliche Diagnostik durchgeführt worden war, bei denen strukturelle und funktionelle zerebrale Bildgebung und/oder eine Liquorpunktion durchgeführt wurde und die einer wissenschaftlichen Aufarbeitung ihrer Daten, Blut- bzw. Liquorproben und der Bildgebungsbefunde schriftlich zugestimmt hatten.

Bei Erstvorstellung („Erstkontakt“) wurde ein sorgfältiges Anamnesegespräch, körperliche Untersuchung, ein Routinelabor und kraniale Bildgebung (CMRT und/oder 18 FDG PET) durchgeführt. Ein weiterer wesentlicher Bestandteil war die Fremdanamnese eines Angehörigen. Die Beeinträchtigungen im täglichen Leben wurden mit der Bayer Activities of Daily Living (B-ADL) Skala evaluiert. Die Patienten durchliefen eine ausführliche neuropsychologische Testdiagnostik. Dazu wurde die deutsche Version der CERAD-Testbatterie sowie der Uhrentest nach Shulman durchgeführt. Zur Bestimmung des Schweregrades der Demenz in Abgrenzung zu einem physiologischen altersbedingten kognitiven Abbau wurde die deutsche Version der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) verwendet.

Bei der Mehrzahl der Patienten wurden die ApoE Allele mittels Genotypisierung bestimmt. Darüber hinaus wurde bei einem Teil der Patienten eine Liquorpunktion mit einer differenzierten Liquordiagnostik durchgeführt.

2.2 Statistik

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden sämtliche Daten und Befunde der 559 Patienten mit Alzheimer-Demenz sorgfältig aus den Patientenakten erhoben.

Die tabellarische Aufbereitung und Verwaltung der gesammelten Daten erfolgte mit OpenOffice.org 3.4.1 von Apache Software Foundation. Die statistische Datenauswertung geschah mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics Version 22 von IBM Corporation.

Die Beschreibung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistiken. Für stetige Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie Minimum und Maximum angegeben, für ordinale und nominale Daten wurden Häufigkeitsverteilungen bestimmt.

Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen zu eruieren, wurde bei stetigen und normalverteilten Größen der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Waren die Größen nicht normalverteilt oder ordinal wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei nominalen Variablen wurde der χ^2 -Test benutzt. Ging es um den Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde bei normalverteilten Größen der Welch-Test (bei unterschiedlichen Varianzen) verwendet, der Kruskal-Wallis-Test bei nicht normalverteilten stetigen und ordinalen Größen und bei nominalen Größen der χ^2 -Test.

Für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen mehreren Einflussgrößen auf eine stetige Zielvariable wurde die multiple lineare Regression angewandt. Als Verfahren wurde die schrittweise Einbeziehung der Variablen gewählt. Für das endgültige Modell wurden die Regressionskoeffizienten aufgelistet und R^2 zur Zusammenfassung des Modells angegeben. Handelte es sich um eine ordinale Zielgröße (z.B. CDR), wurde die ordinale Regression durchgeführt.

Bei der bivariaten Korrelation wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson angegeben.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 559 Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit erhoben. Das Verhältnis von Frauen zu Männern im Patientenkollektiv ist mit 51,52 % Frauen (Anzahl = 288) zu 48,48 % Männern (Anzahl = 271) relativ ausgeglichen.

Die Patienten wurden zwischen 1919 und 1966 geboren. Die Verteilung der Geburtsjahre ist in Abbildung 1 dargestellt.

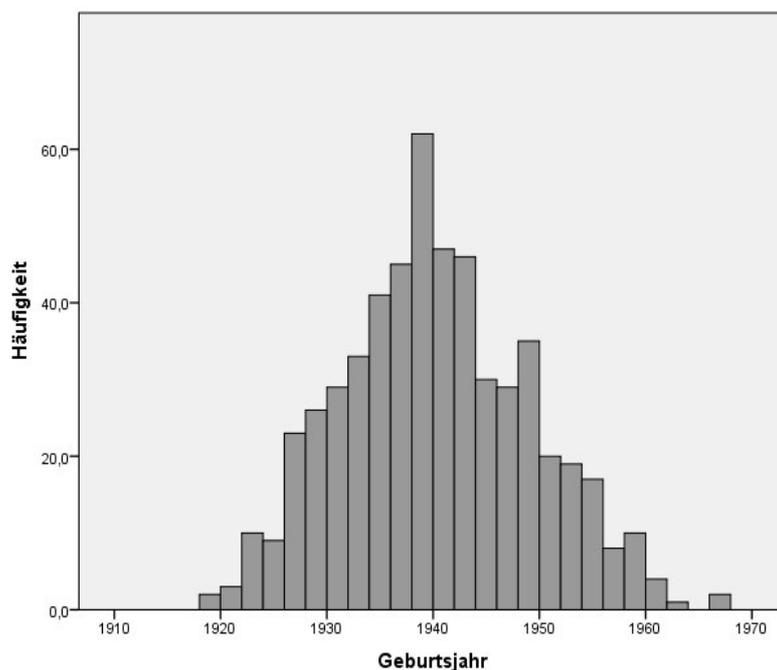


Abbildung 1: Geburtsjahre im Patientenkollektiv

3.1 Alter bei Beginn der Symptome

Abbildung 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Altersstufen, bei denen erstmalig Symptome einer Demenz auftraten. Es gab nur wenige Patienten, die bereits bei einem Alter von unter 50 Jahren Symptome zeigten. Mit zunehmender Altersstufe nahm auch die Anzahl an Patienten zu, bis sie schließlich in den höheren Altersstufen wieder abnahm. Das Durchschnittsalter

bei Symptombeginn war insgesamt bei 66,6 Jahre, bei den Frauen 66,4 Jahre und bei den Männern 66,8 Jahre (siehe Tabelle 1). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (t-Test bei unabhängigen Stichproben: p-Wert = 0,65).

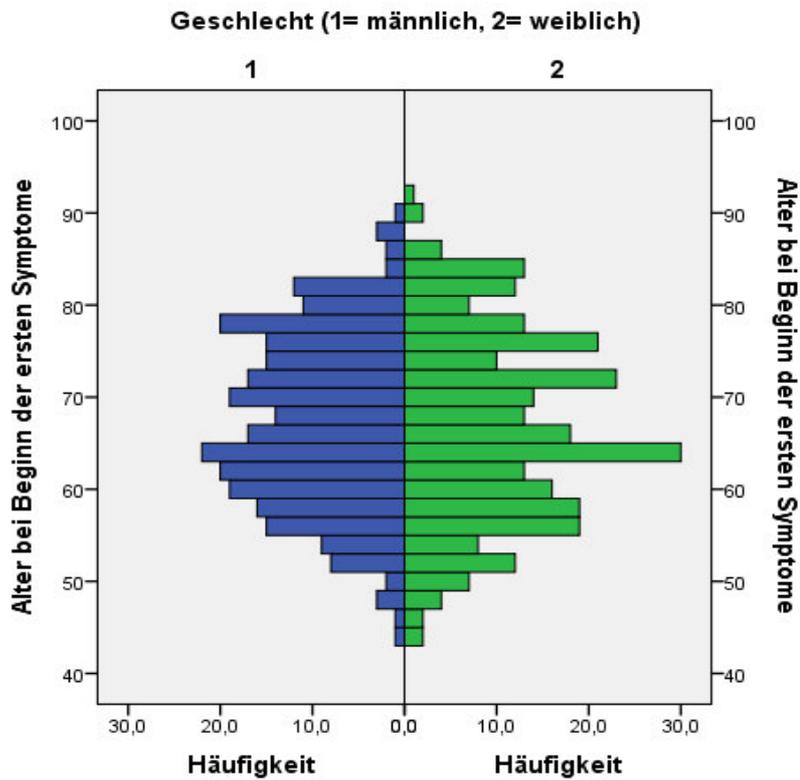


Abbildung 2: Verteilung des Alters bei Onset (n=546)

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)						p-Wert
	1		2		Insgesamt		
	Mittelwert	S	Mittelwert	S	Mittelwert	S	
Alter bei Beginn der ersten Symptome in Jahren	66.80	9.45	66.41	10.32	66.60	9.90	0,65
Alter bei Erstkontakt in Jahren	69.51	9.43	68.92	10.29	69.20	9.88	0,49

Tabelle 1: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Alter bei Onset (n=546) und Alter bei Erstkontakt (n=551)

Legende: S=Standardabweichung

55% der Patienten lassen sich der late-onset Alzheimer-Demenz, also einem Erkrankungsalter ≥ 65 Jahren zuordnen. Mit 45% ist der Anteil an early-onset (<65 Jahre) Patienten relativ hoch. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass gerade jüngere Patienten an das Universitätsklinikum überwiesen werden, um in der Spezialambulanz eine ausführliche Diagnostik in die Wege zu leiten. Tabelle 2 zeigt, dass early-onset und late-onset im vorliegenden Patientenkollektiv zwischen Frauen und Männern einigermaßen gleich verteilt waren.

		Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)						p-Wert
		1		2		Insgesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
onset dementia	late-onset	154	57,0%	155	53,8%	309	55,4%	0,445
	early-onset	116	43,0%	133	46,2%	249	44,6%	

Tabelle 2: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf early-onset und late-onset Alzheimer-Demenz (n=558)

3.2 Alter bei Erstvorstellung

Der Erstkontakt stellt die erste Vorstellung zur diagnostischen Abklärung im Zentrum für kognitive Störungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München dar.

In Abbildung 3 wird die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Altersklassen bei Erstkontakt ersichtlich, die annähernd normalverteilt ist. Im Durchschnitt waren die Patienten bei der Erstvorstellung 69,2 Jahre alt. Differenziert man nach dem Geschlecht, waren die Frauen 68,9 und die Männer 69,5 Jahre alt (siehe Tabelle 1). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (t-Test bei unabhängigen Stichproben: p-Wert = 0,49).

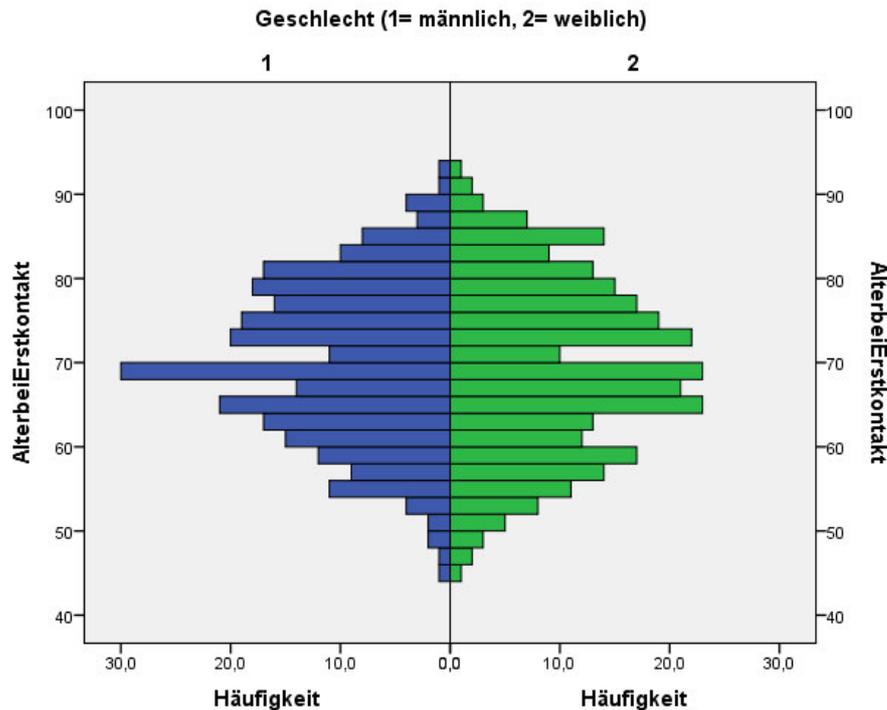


Abbildung 3: Alter bei Erstkontakt (n=551)

3.3 Diagnostische Latenz

Zusätzlich lässt sich die Zeit zwischen dem erstmaligen Auftreten von Symptomen einer Demenzerkrankung und dem Erstkontakt für jeden einzelnen Patienten bestimmen. Am häufigsten kamen die Patienten ein bis zwei Jahre nach Auftreten der ersten Symptome zur Erstvorstellung. Es gab aber auch Fälle von Patienten, die erst nach über 10 Jahren vorstellig wurden. Weitere Details finden sich in Abbildung 4. Vergleicht man Frauen und Männer in Tabelle 3, fällt auf, dass kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die diagnostische Latenz vorliegt (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert = 0,25).

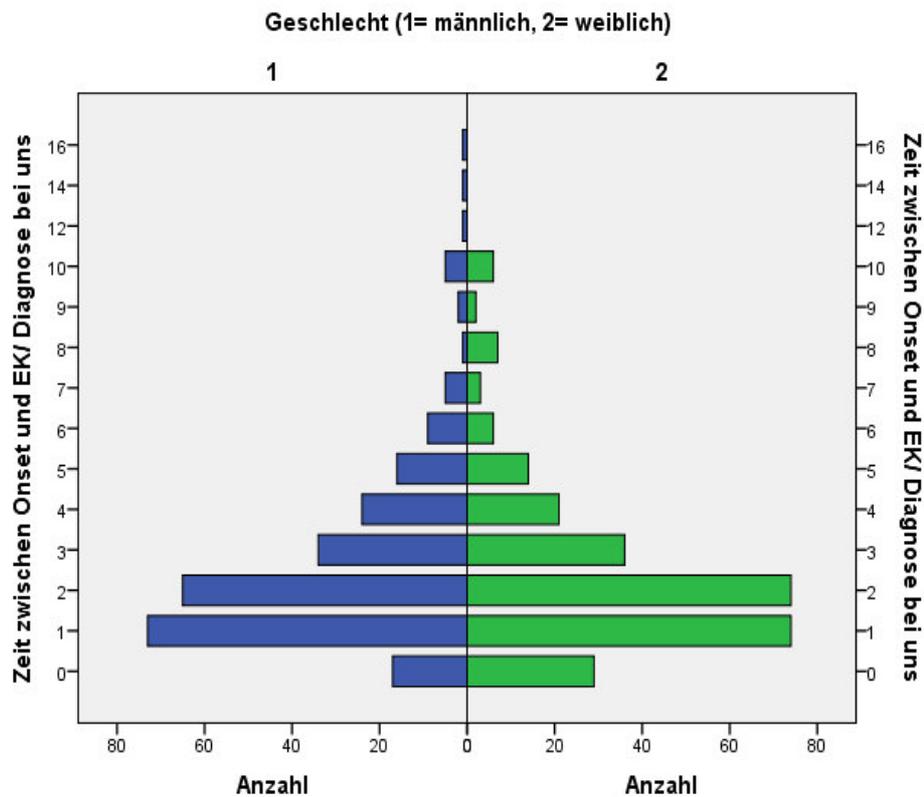


Abbildung 4: Latenzzeit in Jahren zwischen Symptombeginn und Erstkontakt (n=525)

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)									p-Wert
	1			2			Insgesamt			
	Mittelwert	S	Median	Mittelwert	S	Median	Mittelwert	S	Median	
Diagnostische Latenz in Jahren	2,7	2,4	2	2,5	2,2	2	2,6	2,3	2	0,25

Tabelle 3: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Latenz zwischen Onset und Erstkontakt (n=525)

Legende: S=Standardabweichung

3.4 Schulbildung

Darüber hinaus wurden auch die Ausbildungsjahre festgehalten. Diese setzen sich zusammen aus den Schuljahren und gegebenenfalls den Jahren Studium an einer Universität oder Fachhochschule. Wie in Tabelle 4 festgehalten, war der Median für beide Geschlechter gleich. Das bedeutet, sowohl 50% der Frauen als auch der Männer hatten höchstens 10 Ausbildungsjahre. Betrachtet man aber die Personen mit den meisten Ausbildungsjahren, fällt auf, dass der Anteil an Männern größer ist als an Frauen. Im Schnitt wiesen Männer 11,9 Jahre Schulbildung auf, die Frauen nur 10,5. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied: $p = 0,000435$.

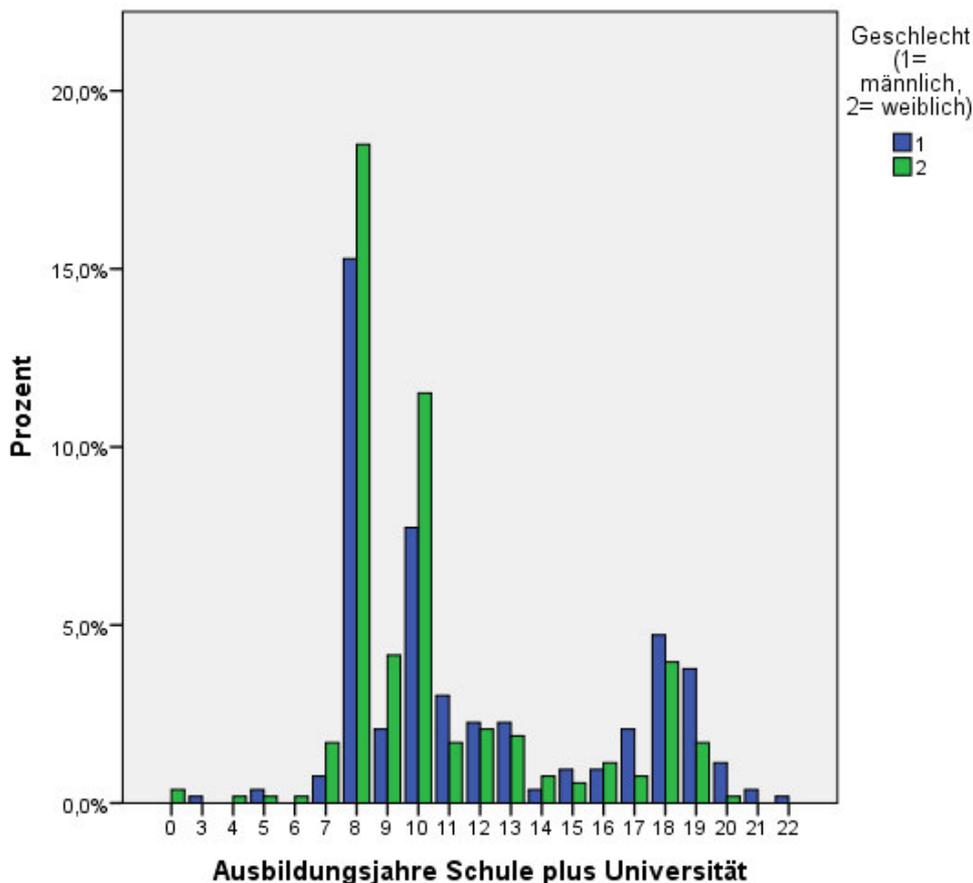


Abbildung 5: Ausbildungsjahre (n=529)

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)									p-Wert
	1			2			Insgesamt			
	Mittelwert	S	Median	Mittelwert	S	Median	Mittelwert	S	Median	
Bildung in Jahre	11.9	4.3	10	10.5	3.6	10	11.2	4.0	10	0,000435

***Tabelle 4:** Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ausbildungsjahre (n=529)*

Legende: S=Standardabweichung

3.5 Familienanamnese und Begleiterkrankungen

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Laborauffälligkeiten differenziert nach dem Geschlecht und für das gesamte Kollektiv.

Die Familienanamnese war positiv, wenn Angehörige ersten Grades an einer Demenz erkrankt waren. Gab es keine erkrankten Familienangehörigen ersten Grades oder konnten dazu keine Informationen erhoben werden, wurde sie als negativ bewertet. Bei 31,3% der Patienten war die Familienanamnese positiv, zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $p=0,355$).

Des weiteren wurde festgehalten, ob die Patienten zum Zeitpunkt des Erstkontaktes an einer Depression litten, egal ob behandelt oder unbehandelt. Dies traf auf 27,1% der Patienten zu. Unter den Frauen waren es 29,4%, unter den Männern 24,5% (Chi-Quadrat-Test: $p=0,197$)

Außerdem wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie und Diabetes mellitus eruiert. Jeder zweite Patient litt an einem Bluthochdruck und rund jeder 10. an Diabetes mellitus. Bei 15,5% lag eine neurologische Begleiterkrankung vor.

Auffällig war, dass fast ein Viertel der Frauen an einer Hypothyreose litten, während es bei den Männern nur 6,4% waren. Das Geschlecht beeinflusst die Erkrankungswahrscheinlichkeit signifikant. (Chi-Quadrat-Test: $p<0,001$)

Der Folsäurewert war nur bei 0,4% und der Vitamin B12-Wert bei 5,2% der Patienten erniedrigt.

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)						p-Wert	
	1		2		Insgesamt			
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Familienanamnese (0= negativ oder unbekannt; 1=Demenz) (n=546)	0	177	66,8%	198	70,5%	375	68,70%	0,355
	1	88	33,2%	83	29,5%	171	31,3%	
aktuell Depression (0=nein, 1=ja, auch falls behandelt) (n=547)	0	200	75,5%	199	70,6%	399	72,9%	0,197
	1	65	24,5%	83	29,4%	148	27,1%	
aktuell arterieller Hypertonus (0=nein, 1=ja - auch falls behandelt) (n=545)	0	143	54,2%	158	56,2%	301	55,2%	0,629
	1	121	45,8%	123	43,8%	244	44,8%	
aktuell Diabetes (0=nein, 1=ja - auch falls behandelt) (n=545)	0	239	90,5%	255	90,7%	494	90,6%	0,931
	1	25	9,5%	26	9,3%	51	9,4%	
aktuell neurologische Begleiterkrankung (0=nein, 1=ja - auch falls behandelt) (n=541)	0	216	82,4%	241	86,4%	457	84,5%	0,206
	1	46	17,6%	38	13,6%	84	15,5%	
aktuell Hypothyreose (0=nein, 1=ja - auch falls behandelt) (n=545)	0	247	93,6%	211	75,1%	458	84,0%	<0,001
	1	17	6,4%	70	24,9%	87	16,0%	
Labor TSH (0=normal, 1=erhöht, 2=erniedrigt) (n=497)	0	223	94,1%	233	89,6%	456	91,8%	0,185
	1	8	3,4%	14	5,4%	22	4,4%	
	2	6	2,5%	13	5,0%	19	3,8%	
Labor Folsäure (0=normal oder erhöht, 1=erniedrigt) (n=497)	0	239	100,0%	256	99,2%	495	99,6%	0,173
	1	0	0,0%	2	0,8%	2	0,4%	
Labor Vit B12 (0=normal oder erhöht, 1=erniedrigt) (n=502)	0	233	95,9%	243	93,8%	476	94,8%	0,297
	1	10	4,1%	16	6,2%	26	5,2%	

Tabelle 5: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Laborauffälligkeiten

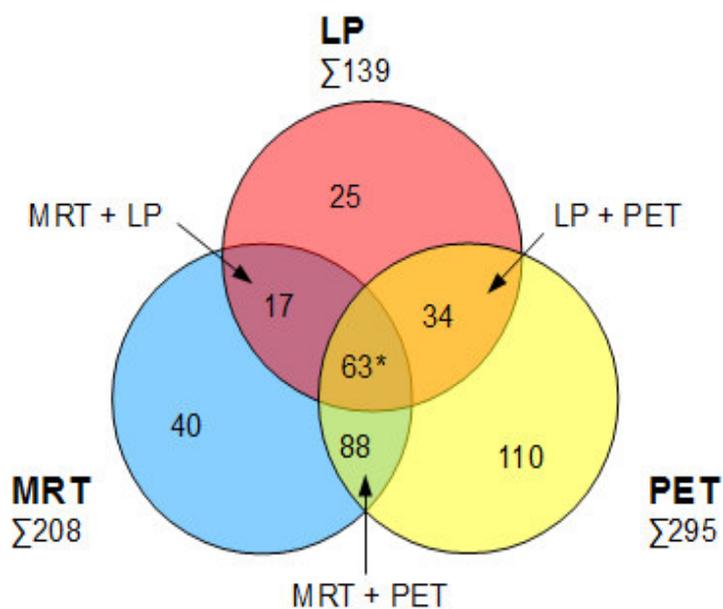
Legende: TSH=Thyroidea stimulierendes Hormon, Vit B12= Vitamin B12

3.6 Diagnostik

In Abbildung 6 wird ersichtlich, wie viele Patienten eine strukturelle (CMRT) bzw. funktionelle (PET) Bildgebung im Hause und eine Lumbalpunktion erhalten haben. Insgesamt wurden von 208 Patienten CMRT Aufnahmen angefertigt. Von 186 Patienten lagen bereits externe CMRT Aufnahmen vor.

295 Patienten erhielten ein PET und 139 eine Lumbalpunktion. Es gab 151 Patienten, die sowohl ein MRT als auch ein PET und 80 Patienten die sowohl ein MRT als auch eine Lumbalpunktion erhielten.

Von 97 Patienten lagen ein PET und eine Lumbalpunktion vor. Außerdem erhielten 63 Patienten ein MRT, ein PET und eine Lumbalpunktion.



(*) MRT + PET + LP

Abbildung 6: Verteilung der diagnostischen Untersuchungen im Kollektiv

Legende: LP= Lumbalpunktion, MRT=Magnetresonanztomographie,
PET=Positronenemissionstomographie

3.7 ApoE Allele

Weiterhin wurden die ApoE Allele von 425 Patienten bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Mit 41,2% war die Allelkombination e3/e3 am häufigsten, gefolgt von e3/e4 mit 35,3%. Bei 13,9% der untersuchten Patienten lag e4/e4 vor.

ApoE Allel	Häufigkeit	%	Gültige %
22	2	0,4%	0,5%
23	27	4,8%	6,4%
24	12	2,1%	2,8%
33	175	31,3%	41,2%
34	150	26,8%	35,3%
44	59	10,6%	13,9%
Gesamtsumme	425	76,0%	100,0%
Fehlend	134	24,0%	
Insgesamt	559	100,0%	

Tabelle 6: Verteilung ApoE Allele (n=559)

Legende: ApoE=Apolipoprotein E

Daraus lässt sich die Anzahl der ApoE e4 Allele ermitteln. 48% der Patienten wiesen kein ApoE e4 Allel, 38% ein Allel und 14% sogar 2 Allele auf. Differenziert man nach dem Geschlecht zeigen sich sehr ähnliche Prozentwerte (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,810$).

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)						p-Wert	
	1		2		Insgesamt			
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Anzahl ApoE 4 Allel	0	98	47,3%	106	48,6%	204	48,0%	0,810
	1	80	38,6%	82	37,6%	162	38,1%	
	2	29	14,0%	30	13,8%	59	13,9%	

Tabelle 7: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Anzahl ApoE e4 Allele (n=425)

Legende: ApoE=Apolipoprotein E

3.8 Schweregrad der Demenz

Die Deutschen Version des Clinical Dementia Rating Scale (CDR) wurde eingesetzt, um den Schweregrad der Demenz einzuschätzen. Insgesamt wurde, wie in Abbildung 7 dargestellt, 12,64% der Patienten ein CDR Wert von 0,5 (fragliche Demenz) zugewiesen. Die Mehrzahl der Patienten (61,11%) hatte einen CDR Wert von 1 (leichtgradige Demenz). 22,03% wiesen einen CDR Wert von 2 (mittelgradige Demenz) und 4,21% einen CDR Wert von 3 (schwere Demenz) auf.

Unter den Frauen war der Anteil an Patienten mit einem CDR Wert ≥ 2 mit 30,08% größer als unter den Männern (22,27%), das heißt, es befanden sich mehr Frauen als Männer in fortgeschritteneren Stadien der Demenz im Patientenkollektiv. Der Unterschied im Schweregrad der Demenz zwischen Frauen und Männern war im Mann-Whitney-U-Test mit $p=0,016$ signifikant.

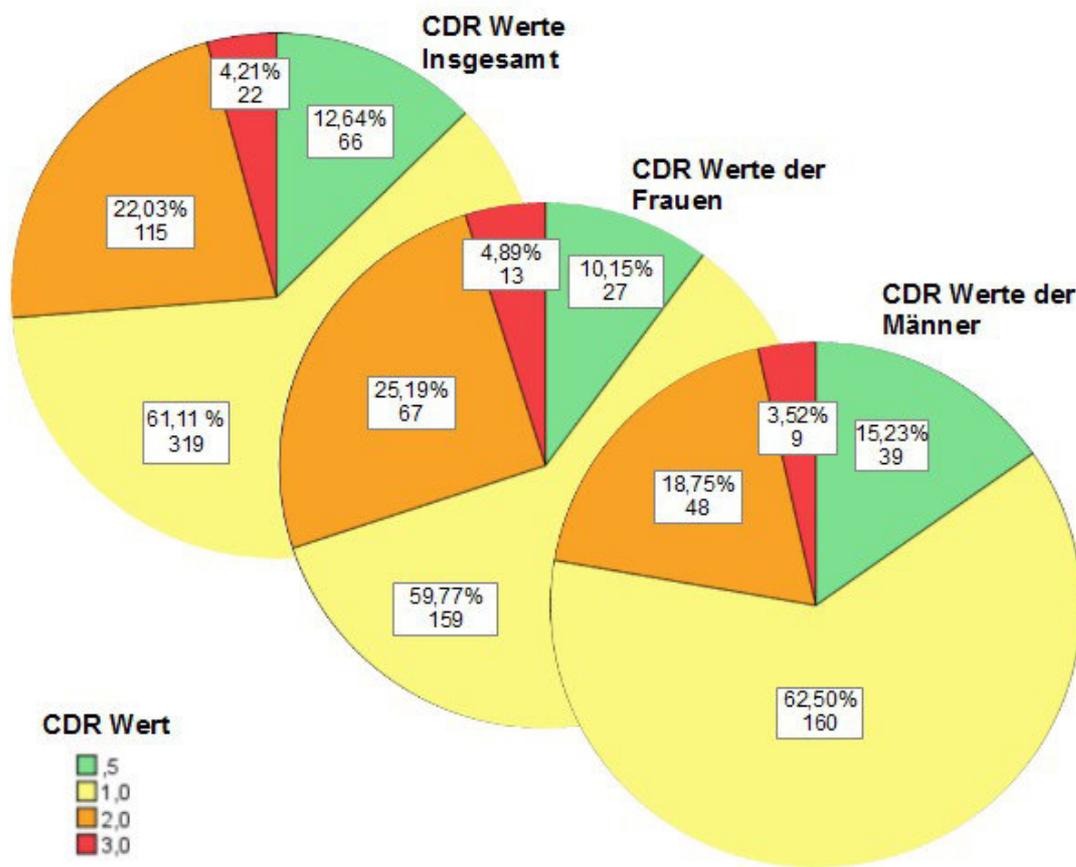


Abbildung 7: Verteilung der CDR Werte (n=522)

Legende: CDR=Clinical dementia rating

Mithilfe der ordinalen Regression wurde der Einfluss der Ausbildungsjahre, dem Alter beim Erstkontakt und des Geschlechts auf den Schweregrad der Demenz untersucht. Die Ausbildungsjahre und das Geschlecht zeigen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zielgröße. Das Alter hingegen beeinflusst den CDR-Wert nicht (Pseudo-R² Nagelkerke=0,027).

	Odds ratio	Standard fehler	Wald	Sig.	95 % Konfidenzintervall des OR	
					Untergrenze	Obergrenze
	Ausbildungsjahre	0,949	,023	5,320	,021	0,907
Alter bei Erstkontakt	1,004	,009	,224	,636	0,987	1,022
Geschlecht	0,690	,184	4,075	,044	0,481	0,989

Table 8: Ordinale Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den CDR-Wert

Legende: Wald=Wald-chi²-Test, Sig.=Signifikanz, OR= Odds ratio

Abbildung 8 zeigt den Zusammenhang zwischen der Schulbildung und dem Schweregrad der Demenz. Patienten mit einem CDR-Wert von 0,5 genossen durchschnittlich 12 Jahre Schulbildung, Patienten mit einer leichten Demenz (CDR=1) 11 Jahre und Patienten mit einer mittelgradigen Demenz (CDR=2) nur noch 10 Jahre. Da mit nur 19 Patienten die Stichprobe mit einem CDR von 3 sehr klein ist, ist der Durchschnittswert der Ausbildungsjahre von 11 Jahren vermutlich nicht repräsentativ. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Demenz-Schweregraden waren in Hinblick auf die Schulbildung signifikant (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,036$). Um zu überprüfen zwischen welchen Gruppen Unterschiede vorliegen, wurden alle Gruppen paarweise miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schulbildung zwischen der Gruppe mit einem CDR-Wert von 0,5 und der Gruppe mit einem CDR-Wert von 1 (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,018$), sowie zwischen der Gruppe mit einem CDR-Wert von 0,5 und der Gruppe mit einem CDR-Wert von 2 ($p=0,003$) vorlag. Patienten mit fraglicher Demenz wiesen also mehr Schulbildungsjahre auf als Patienten mit leichtgradiger und mittelgradiger Demenz.

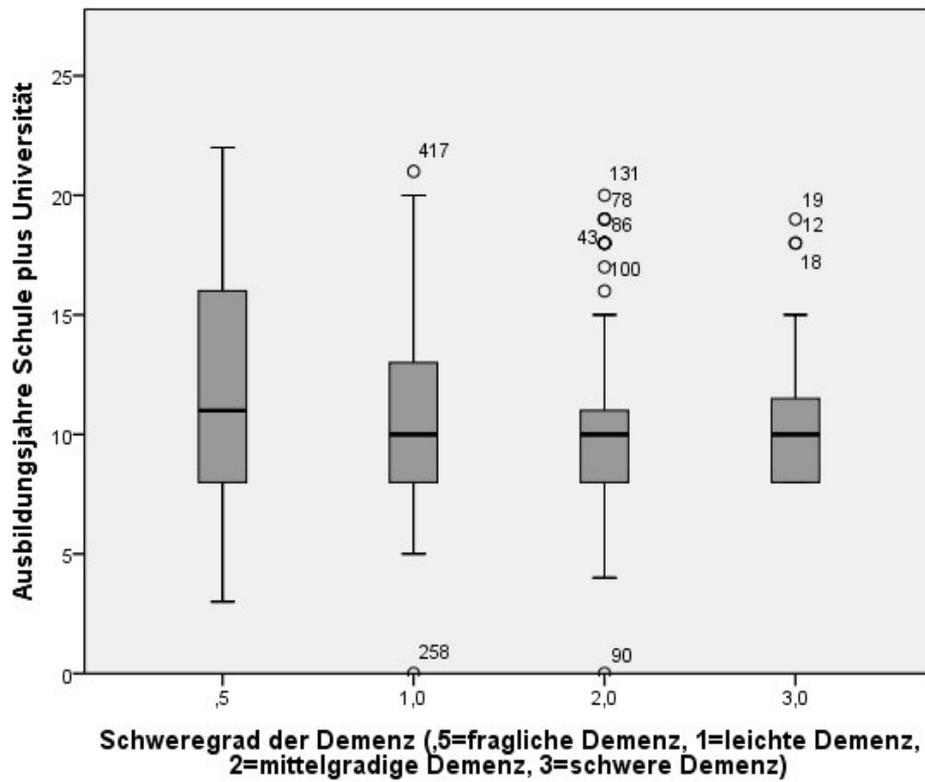


Abbildung 8: Zusammenhang CDR- Ausbildungsjahre (n=496)

	Schweregrad der Demenz										p-Wert
	0,5 (n=65)		1,0 (n=304)		2,0 (n=108)		3,0 (n=19)		Insgesamt (n=496)		
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	
Ausbildungs- jahre	12.1	4.2	11.1	4.2	10.3	3.5	11.0	3.7	11.1	4.1	0,036

Tabelle 9: Zusammenhang CDR-Ausbildungsjahre

Legende: MW=Mittelwert, S=Standardabweichung

3.9 Neuropsychologische Tests: CERAD-Testbatterie und Uhrentest

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs in der deutschen Version des Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease-Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) in Punkten sowie des Uhrentests nach Shulman. Letzterer wird in Scores bewertet (Score 1 = perfekte Uhr bis Score 6 = Uhr nicht erkennbar). In allen Tests (ausgenommen „Wortflüssigkeit“ und „Wortliste lernen“) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern (Mann-Whitney-U-Test).

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)			p-Wert
	1	2	Insgesamt	
	Mittelwert/S	Mittelwert/S	Mittelwert/S	
Wortflüssigkeit (n=461)	11,4/5,4	10,9/5,4	11,13/5,4	0,333
Benennen (n=463)	11,9/2,8	10,9/3,3	11,4/3,1	0,000264
MMSE (n=545)	21,4/5,8	19,8/6,0	20,5/6,0	0,000310
Wortliste lernen (n=434)	10,4/4,5	10,2/4,7	10,3/4,6	0,718
Visuokonstruktion (n=444)	8,6/2,5	7,7/2,8	8,2/2,7	0,000215
Abruf Wortliste (n=431)	2,3/2,1	1,9/2,0	2,1/2,1	0,042
Wiedererkennen Wortliste (n=417)	16,0/3,3	15,5/3,1	15,8/3,2	0,024
Visuokonstruktion Abruf (n=400)	3,9/3,4	2,3/2,5	3,1/3,1	0,000
Uhrentest (n=443)	3,2/1,3	3,6/1,2	3,4/1,3	0,002

Tabelle 10: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest

Legende: S=Standardabweichung, MMSE=Mini-Mental State Examination

In den Tabellen 11 bis 14 sind die Ergebnisse nach den vier Demenz-Schweregraden (erhoben mittels CDR) aufgeteilt. Mit zunehmendem Schweregrad der Demenz werden weniger Punkte in den Untertests erreicht

und umso schlechter wird der Score im Uhrentest. Von den Patienten mit einem CDR Wert von 3 lagen nur sehr wenig Daten vor, da die Durchführung der Tests oft nicht mehr möglich war.

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)			p-Wert
	1	2	Insgesamt	
	Mittelwert/S	Mittelwert/S	Mittelwert/S	
Wortflüssigkeit (n=63)	14,4/4,9	15,7/4,5	15,0/4,8	0,181
Benennen (n=63)	13.0/2.3	12.4/2.9	12.7/2.6	0,385
MMSE (n=66)	24.9/3.0	24.3/3.4	24.7/3.2	0,461
Wortliste lernen (n=63)	12.9/3.8	12.0/3.9	12.5/3.9	0,628
Visuokonstruktion (n=63)	9.5/2.1	9.3/2.1	9.4/2.1	0,568
Abruf Wortliste (n=63)	3.7/2.8	2.2/2.2	3.1/2.7	0,022
Wiedererkennen Wortliste (n=63)	17.1/3.3	16.1/3.2	16.7/3.3	0,156
Visuokonstruktion Abruf (n=62)	5.8/3.7	3.0/2.5	4.6/3.5	0,003
Uhrentest (n=63)	2.6/1.4	2.6/1.3	2.6/1.3	0,902

Tabelle 11: CDR 0,5: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest

Legende: S=Standardabweichung, MMSE=Mini-Mental State Examination

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)			p-Wert
	1	2	Insgesamt	
	Mittelwert/S	Mittelwert/S	Mittelwert/S	
Wortflüssigkeit (n=293)	11,8/4,8	11,6/4,8	11,7/4,8	0,615
Benennen (n=293)	12.4/2.2	11.6/2.7	12.0/2.5	0,030
MMSE (n=314)	22.9/3.5	22.3/3.6	22.6/3.5	0,076
Wortliste lernen (n=286)	10.7/3.9	11.2/4.2	10.9/4.1	0,443
Visuokonstruktion (n=289)	8.8/2.3	8.2/2.2	8.5/2.3	0,012
Abruf Wortliste (n=285)	2.2/1.8	2.2/2.0	2.2/1.9	0,506
Wiedererkennen Wortliste (n=275)	16.2/3.0	16.1/2.7	16.1/2.8	0,583
Visuokonstruktion Abruf (n=259)	4.0/3.2	2.6/2.7	3.3/3.0	0,000166
Uhrentest (n=284)	3.0/1.1	3.3/1.0	3.2/1.1	0,037

Tabelle 12: CDR 1: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest

Legende: S=Standardabweichung, MMSE=Mini-Mental State Examination

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)			p-Wert
	1	2	Insgesamt	
	Mittelwert/S	Mittelwert/S	Mittelwert/S	
Wortflüssigkeit (n=86)	7,0/5,0	7,0/4,0	7,0/4,5	0,787
Benennen (n=89)	9.6/3.5	8.5/3.1	9.0/3.3	0,092
MMSE (n=110)	14.6/5.9	13.0/4.4	13.6/5.1	0,104
Wortliste lernen (n=72)	6.1/4.7	6.2/4.6	6.2/4.6	0,790
Visuokonstruktion (n=77)	7.0/2.8	5.1/3.1	6.0/3.1	0,012
Abruf Wortliste (n=70)	0.8/1.1	0.7/1.2	0.8/1.1	0,657
Wiedererkennen Wortliste (n=66)	14.8/3.1	12.9/3.7	13.8/3.5	0,033
Visuokonstruktion Abruf (n=67)	1.4/1.6	0.7/1.3	1.0/1.5	0,027
Uhrentest (n=79)	4.2/1.4	4.7/1.1	4.5/1.3	0,137

Tabelle 13: CDR 2: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest

Legende: S=Standardabweichung, MMSE=Mini-Mental State Examination

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)			p-Wert
	1	2	Insgesamt	
	Mittelwert/S	Mittelwert/S	Mittelwert/S	
Wortflüssigkeit (n=10)	4,7/4,6	3,7/4,4	4,0/4,2	0,563
Benennen (n=9)	6,7/5,0	6,0/5,3	6,2/4,9	0,796
MMSE (n=18)	6,4/6,5	7,9/6,0	7,3/6,0	0,235
Wortliste lernen (n=4)	7,0/-	5,3/5,0	5,8/4,2	0,655
Visuokonstruktion (n=6)	3,0/4,2	4,8/3,3	4,2/3,3	0,475
Abruf Wortliste (n=5)	0,5/0,7	0,3/0,6	0,4/0,5	0,739
Wiedererkennen Wortliste (n=5)	7,5/0,6	14,7/3,5	11,8/7,0	0,374
Visuokonstruktion Abruf (n=5)	0,0/0,0	0,3/0,6	0,2/0,4	0,414
Uhrentest (n=6)	-	5,6/0,9	5,6/0,9	-

Tabelle 14: CDR 3: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest

Legende: S=Standardabweichung, MMSE=Mini-Mental State Examination

Mittels der schrittweisen multiplen linearen Regression wurde für andere Einflussgrößen wie Schweregrad der Demenz (CDR), Ausbildungsjahre, Alter bei der Untersuchung und Anzahl der ApoE e4 Allele adjustiert.

3.9.1 Wortflüssigkeit

Wie in Tabelle 10 festgehalten, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern. Im Regressionsmodell konnte gezeigt werden, dass nur der Schweregrad der Demenz mit dem Ergebnis des Tests korreliert. Mit dem endgültigen Modell können 23,6% der Varianz im Test „Wortflüssigkeit“ erklärt werden.

Modell		B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
1	(Konstante)	16,920	,615		27,518	,000
	Schweregrad der Demenz (CDR)	-4,922	,482	-,486	-10,203	,000

Tabelle 15: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Wortflüssigkeit"

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.9.2 Benennen

Zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf das Ergebnis des Tests „Benennen“ wurden die Merkmale Schweregrad der Demenz, Schulbildung, Alter bei der Untersuchung, das Geschlecht und die Anzahl an ApoE e4 Allelen in das Regressionsmodell einbezogen (siehe Tabelle 16).

Im Endmodell verbleiben die CDR, das Alter und das Geschlecht. Dieses Modell erklärt 25,2% (R^2) der Varianz der Punktwerte des Tests „Benennen“.

Modell		B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
3	(Konstante)	19,392	1,142		16,982	,000
	Schweregrad der Demenz (CDR)	-2,568	,270	-,449	-9,524	,000
	Alter	-,052	,014	-,170	-3,628	,000
	Geschlecht	-,867	,288	-,142	-3,006	,003

Tabelle 16: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Benennen"

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.9.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Im Folgenden werden wie oben die Variablen Schweregrad der Demenz, Schulbildung, Alter bei der Untersuchung, das Geschlecht und die Anzahl an ApoE e4 Allelen in alle weiteren Regressionsmodelle miteinbezogen.

Im Endmodell (Tabelle 17) verbleibt nur der Schweregrad der Demenz. Das Geschlecht wies also keinen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße auf.

Mit diesem Modell können 53,7% der Varianz der Punkte im MMSE erklärt werden.

Modell	B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
1 (Konstante)	29,881	,496		60,295	,000
Schweregrad der Demenz (CDR)	-7,731	,374	-,734	-20,689	,000

Tabelle 17: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den MMSE

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.9.4 Wortliste lernen

Wie in Tabelle 10 festgehalten, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern. Im Regressionsmodell konnte gezeigt werden, dass nur der Schweregrad der Demenz mit dem Ergebnis korreliert. Mit dem endgültigen Modell können 18,5% der Varianz im Test „Wortliste lernen“ erklärt werden.

Modell	B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
1 (Konstante)	15,057	,591		25,467	,000
Schweregrad der Demenz CDR	-4,254	,498	-,433	-8,547	,000

Table 18: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Wortliste lernen"

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.9.5 Visuokonstruktion

Im endgültigen Regressionsmodell verbleiben alle Variablen außer die Anzahl der ApoE 4 Allele. Trotzdem können nur 25,8% der Varianz des Testergebnisses erklärt werden.

Modell	B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
4 (Konstante)	8,407	1,144		7,348	,000
Schweregrad der Demenz CDR	-2,286	,263	-,420	-8,681	,000
Ausbildungsjahre Schule plus Universität	,120	,032	,185	3,792	,000
Geschlecht	-,608	,262	-,113	-2,322	,021
Alter beim Test	,028	,013	,106	2,198	,029

Table 19: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Visuokonstruktion"

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.9.6 Wortliste verzögerter Abruf

Der statistisch signifikante Unterschied, der sich zunächst zwischen Frauen und Männern gezeigt hat, konnte mittels der schrittweisen multiplen linearen Regression widerlegt werden. Das Geschlecht wies keinen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße auf, im Gegensatz zu den Variablen Schweregrad der Demenz und Ausbildungsjahre (siehe Tabelle 20). Dieses Modell erklärt 12,4% der Varianz.

Modell	B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
2 (Konstante)	3,052	,423		7,222	,000
Schweregrad der Demenz	-1,468	,233	-,333	-6,295	,000
Ausbildungsjahre Schule plus Universität	,057	,027	,113	2,129	,034

Tabelle 20: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Abruf Wortliste"

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.9.7 Wortliste Wiedererkennen

Auch beim Test „Wiedererkennen Wortliste“ weist nur der Schweregrad der Demenz einen signifikanten Einfluss aus. Mit diesem Modell können allerdings lediglich 8,1% der Varianz der Punktwerte des Testes erklärbar gemacht werden.

Modell	B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
1 (Konstante)	17,904	,455		39,325	,000
Schweregrad der Demenz CDR	-2,027	,385	-,290	-5,262	,000

Table 21: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Wiedererkennen Wortliste"

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.9.8 Visuokonstruktion Abruf

Im endgültigen Modell verbleiben der Schweregrad der Demenz, das Geschlecht und die Ausbildungsjahre. Es können 19,8% der Varianz des Testergebnisses erklärt werden.

Modell	B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
3 (Konstante)	6,076	,850		7,144	,000
Schweregrad der Demenz CDR	-2,062	,349	-,313	-5,903	,000
Geschlecht	-1,367	,345	-,212	-3,966	,000
Ausbildungsjahre Schule plus Universität	,133	,041	,172	3,226	,001

Table 22: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Visuokonstruktion Abruf"

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.9.9 Uhrentest

Mithilfe des Regressionsmodells konnte gezeigt werden, dass auch hier das Geschlecht in Wirklichkeit keinen Einfluss auf die Zielgröße, den Uhrentest, aufweist. Im Modell verbleiben nur der Schweregrad der Demenz und das Alter zum Untersuchungszeitpunkt (siehe Tabelle 23) Es lassen sich mit diesem Modell 21,7% der Varianz erklären.

Modell	B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
2 (Konstante)	3,020	,458		6,586	,000
Schweregrad der Demenz CDR	1,170	,125	,462	9,363	,000
Alter	-,014	,006	-,113	-2,296	,022

Tabelle 23: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Uhrentest

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.10 Alltagsfähigkeiten

Die Beeinträchtigung der Alltagsaktivität wurde mittels der Bayer Activities of Daily Living (B-ADL) Scale festgehalten. Diese besteht aus 25 Fragen, die von einer dem Patienten nahestehenden Person beantwortet wurden. Für jede Frage wurde ein Punktwert zwischen 0 (nie beeinträchtigt) und 10 (immer beeinträchtigt) bestimmt. Anschließend wurden die Punktwerte aller 25 Fragen addiert. Je höher die Gesamtsumme, umso ausgeprägter war die Beeinträchtigung. Wie in Tabelle 24 dargestellt, erreichten Männer im Durchschnitt 112 Punkte, Frauen 122 Punkte. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,308$), was auch durch die Boxplotdarstellung in Abbildung 9 ersichtlich ist.

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)			p-Wert
	1	2	Insgesamt	
	Mittelwert/S	Mittelwert/S	Mittelwert/S	
Bayer-ADL	111,8/50,6	122,2/58,6	117,5/55,2	0,308
Gesamtsumme				
Punktwert				

Tabelle 24: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Bayer ADL

Gesamtpunktsumme (n=162)

Legende: S=Standardabweichung

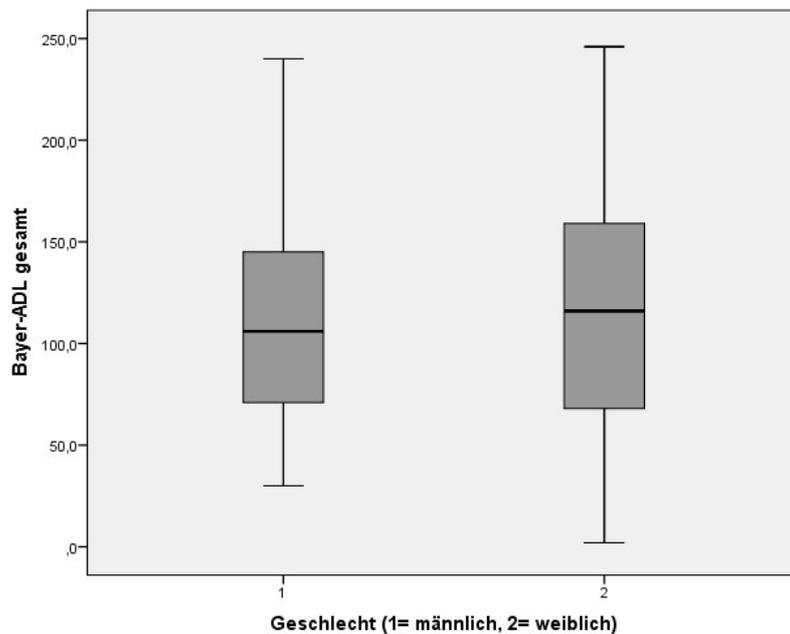


Abbildung 9: B-ADL Boxplot

3.11 Neurodegenerationsmarker im Liquor

Bei einem Teil der Patienten wurden die Neurodegenerationsmarker Tau, Phospho-Tau und beta-Amyloid im Liquor cerebrospinalis bestimmt.

Diese 139 Patienten mit LP zeigen folgende Merkmale wie in Tabelle 25 dargestellt.

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)									p-Wert
	1			2			Insgesamt			
	Mittelwert	S	n	Mittelwert	S	n	Mittelwert	S	n	
Alter bei Beginn der ersten Symptome	65.07	8.34	59	62.93	9.92	68	63.92	9.24	127	0,194
Alter bei Erstkontakt	68.15	8.29	61	65.36	10.16	70	66.66	9.40	131	0,090
CDR	0,5		16			7			23	0,043
	1		27			34			61	
	2		6			11			17	
	3		1			0			1	
MMSE	23.27	3.72	63	21.30	5.13	71	22.22	4.61	134	0,015

Tabelle 25: Merkmale der Patienten mit Lumbalpunktion (n=139)

Legende: S=Standardabweichung, n=Anzahl, CDR=Clinical Dementia Rating, MMSE=Minimal State Examination

Auffällig war, dass Frauen mit 703,1 pg/ml eine signifikant höhere Konzentration (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,016$) an Tau aufwiesen als Männer mit 570,3 pg/ml (siehe Tabelle 26).

Der Durchschnittswert für Phospho-Tau lag im Gesamtkollektiv bei 81,5 pg/ml und für beta-Amyloid bei 561,7 pg/ml. Zwischen den Geschlechtern ließen sich hier keine Unterschiede feststellen. Die Verteilung der Werte von Tau, Phospho-Tau und Beta-Amyloid sind in den Abbildungen 10-12 dargestellt.

Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)		n	Mittelwert	S	p-Wert
			in pg/ml		
Tau im CSF	1	65	570,3	359,2	0,016
	2	73	703,1	400,9	
	Gesamtsumme	138	640,6	386,2	
Phospho-Tau im CSF	1	45	73,4	38,5	0,103
	2	53	88,3	48,7	
	Gesamtsumme	98	81,5	44,7	
Beta-Amyloid im CSF	1	65	549,9	219,6	0,572
	2	74	572,1	223,9	
	Gesamtsumme	139	561,7	221,4	

Tabelle 26: Neurodegenerationsmarker im Liquor

Legende: S=Standardabweichung, n=Anzahl, CSF=Cerebrospinalflüssigkeit

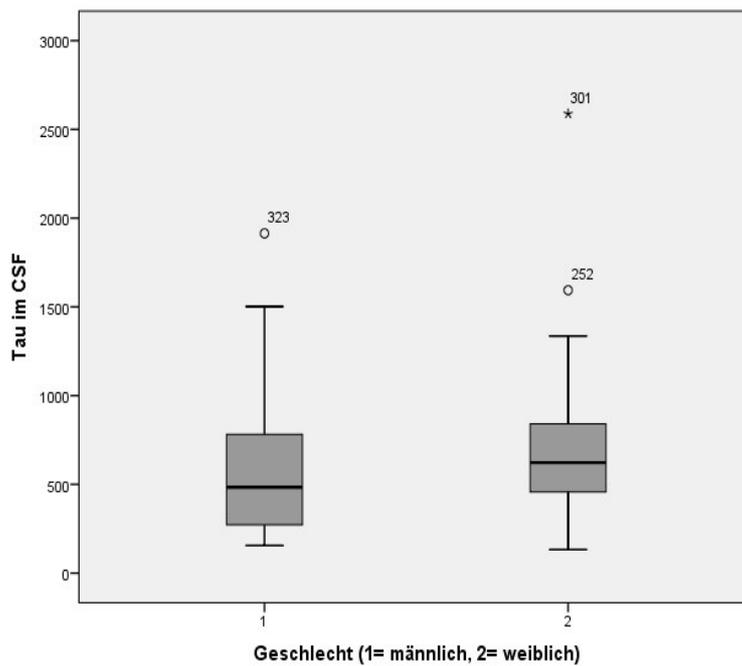


Abbildung 10: Tau im Liquor

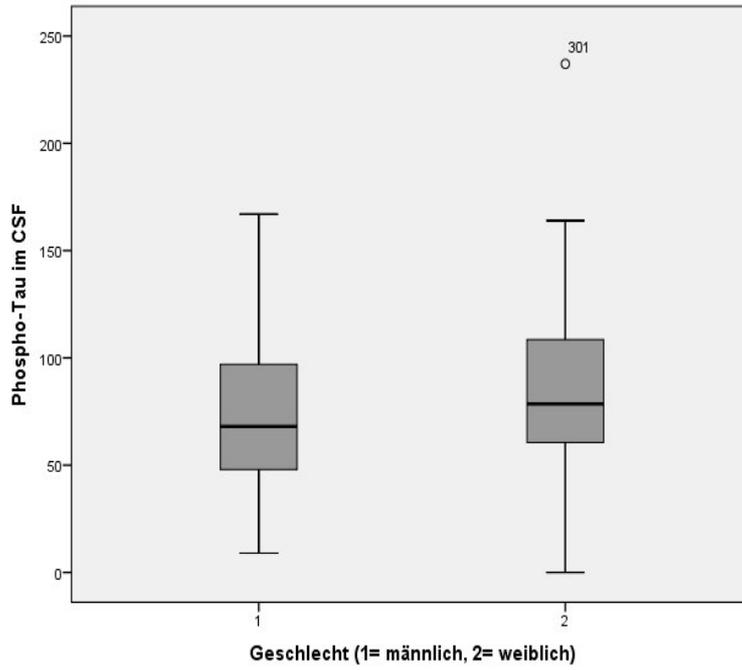


Abbildung 11: Phospho-Tau im Liquor

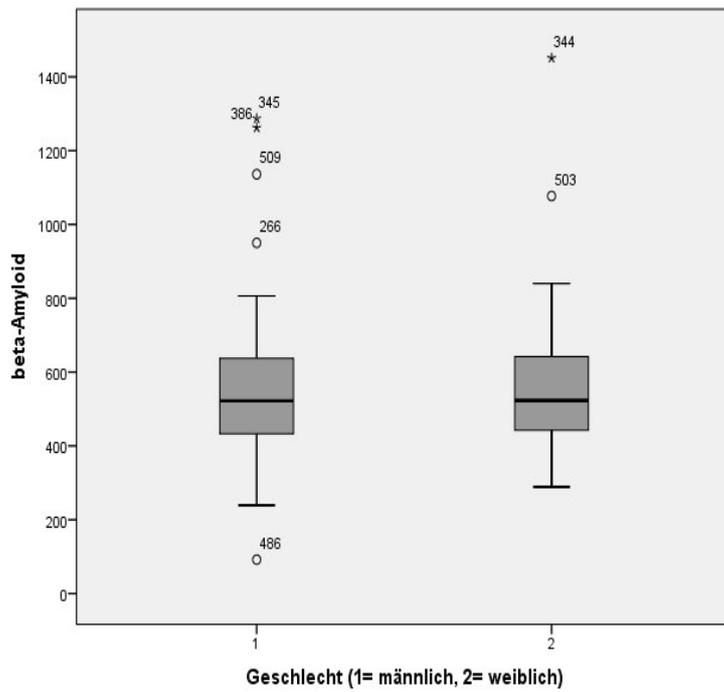


Abbildung 12: Beta-Amyloid im Liquor

Um mögliche Einflussfaktoren auf die Tau-Konzentration im Liquor zu ermitteln, wurde eine schrittweise multiple lineare Regression durchgeführt. Im Endmodell verbleibt nur das Geschlecht. Das Alter, die Schulbildung, der Schweregrad der Demenz und die Anzahl der ApoE e4 Allele haben keinen Einfluss. Das Modell erklärt 4,4% der Varianz des Taugehalts im Liquor.

Modell	B	Standardfehler	Beta	t	Sig.
1 (Konstante)	373,296	118,965		3,138	,002
Geschlecht	166,425	75,783	,236	2,196	,031

Tabelle 27: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf die Tau-Konzentration im Liquor

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

3.12 Kraniale Magnetresonanztomographie

Von 161 Patienten des Kollektivs wurde in der Abteilung für Neuroradiologie im Klinikum rechts der Isar eine kraniale Kernspintomographie durchgeführt und aus den schriftlichen Befunden zunächst der Grad der Atrophie bestimmt (keine, leichte, mittelgradige und schwergradige Atrophie). Die Anzahl der Patienten ist in Tabelle 28 dargestellt. Ca. 50% der Patienten wiesen eine leichtgradige Atrophie auf, eine schwergradige Atrophie lag nur bei 4 Männern vor. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (Mann-Whitney-U-Test).

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)			p-Wert
	1	2	Insgesamt	
Hirnatrophie (0=keine, 1=leichte, 2=mittelgradige, 3=schwergradige) in n				0,181
0	16	14	30	
1	40	48	88	
2	20	19	39	
3	4	0	4	
Gesamtsumme	80	81	161	

Tabelle 28: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Grad der Atrophie im cMRT

Im nächsten Schritt wurde aus den CMRT-Befunden die Lokalisation der Atrophie herausgelesen (temporal, frontal, parietal, okzipital und diffus), wobei auch Kombinationen aus mehreren Lokalisationen möglich waren. Wie in Tabelle 29 dargestellt, hatten jeweils ein Drittel der Patienten eine temporale und eine diffuse Atrophie. Bei 21% der Patienten war der Parietallappen betroffen, bei 8% der Frontal- und bei nur 2% der Okzipitallappen. Hier ergaben sich keine geschlechtsunterschiede (X^2 -Test).

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)						p-Wert
	1		2		Insgesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Fokus temporal (0=nein, 1=ja)	73	72,3%	67	62,6%	140	67,3%	0,143
1	28	27,7%	40	37,4%	68	32,7%	
Fokus frontal (0=nein, 1=ja)	92	91,1%	99	92,5%	191	91,8%	0,802
1	9	8,9%	8	7,5%	17	8,2%	
Fokus parietal (0=nein, 1=ja)	77	76,2%	87	81,3%	164	78,8%	0,399
1	24	23,8%	20	18,7%	44	21,2%	
Fokus okzipital (0=nein, 1=ja)	99	98,0%	105	98,1%	204	98,1%	-
1	2	2,0%	2	1,9%	4	1,9%	
diffuse Atrophie (0=nein, 1=ja)	68	67,3%	70	65,4%	138	66,3%	0,883
1	33	32,7%	37	34,6%	70	33,7%	

Tabelle 29: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Fokus der Hirnatrophie im cMRT (n=208)

Zusätzlich wurden Schäden an der weißen Substanz, sog. White Matter Lesions (WML) evaluiert. 34% der Patienten hatten keine WML, 48% fokale WML, 12% mit beginnender Konfluenz und 6% eine diffuse Verteilung der WML in der gesamten Region. Die Anzahl der Patienten in den Gruppen ist in Tabelle 30 dargestellt.

	Geschlecht (1= männlich, 2= weiblich)			Insgesamt	p-Wert
	1	2			
WML (0=keine, 1=fokal, 2=beginnende Konfluenz, 3=diffuse Verteilung in der gesamten Region) in n					
0	35	35	70	0,983	
1	47	51	98		
2	11	13	24		
3	6	7	13		
Gesamtsumme	99	106	205		

Tabelle 30: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf White matter lesions im cMRT

Legende: WML= White matter lesions

3.13 Einfluss des ApoE e4 Alleles

3.13.1 Alter bei Beginn der Symptome

Patienten ohne ApoE e4 Allel erkrankten im Schnitt in einem Alter von 67,1 Jahren, mit einem ApoE e4 Allel mit 66,2 und mit zwei ApoE e4 Allelen mit 65,8 Jahren. Abbildung 13 verdeutlicht aber, dass die Anzahl des ApoE e4 Allels keinen signifikanten Einfluss auf das Alter bei Beginn der ersten Symptome hat (Welch-Test: $p=0,57$).

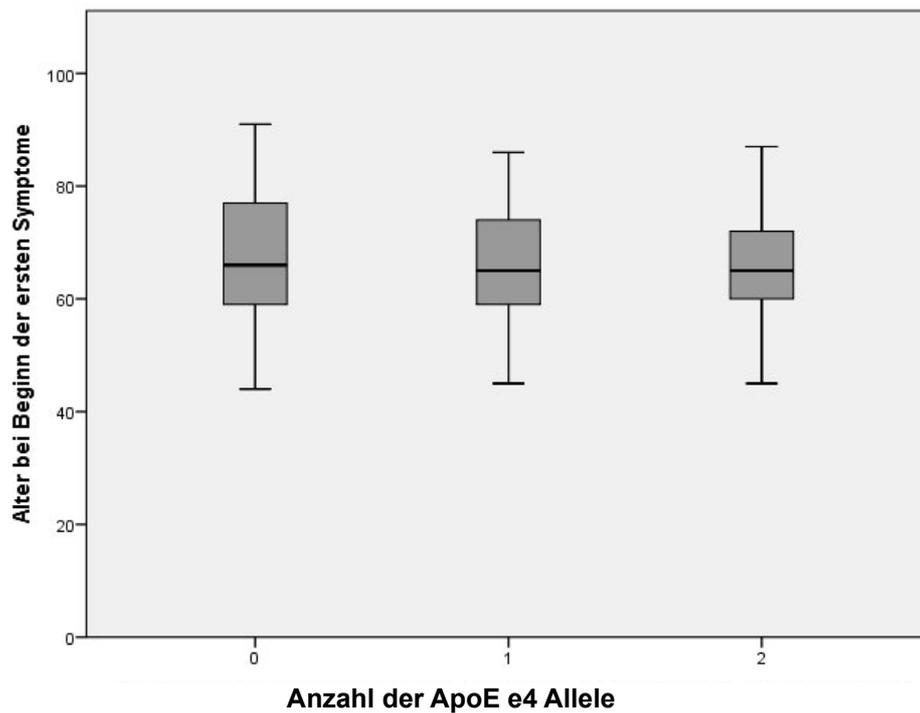


Abbildung 13: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf Alter bei Beginn der Symptome (n=414)

		n	Mittelwert in Jahren	S	p-Wert
Anzahl ApoE e4 Allel	0	201	67,09	10,703	0,57 Welch Test
	1	157	66,23	9,251	
	2	56	65,77	8,799	
Insgesamt		414	66,58	9,918	

Tabelle 31: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf das Alter bei Beginn der Symptome (n=414)

Legende: S=Standardabweichung, n=Anzahl, ApoE= Apolipoprotein E

3.13.2 Alter bei Erstkontakt

Auch auf das Alter bei Erstkontakt hat die Anzahl des ApoE e4 Allels keinen Einfluss. Das Durchschnittsalter liegt bei allen drei Gruppen bei 69 Jahren, festgehalten in Tabelle 32.

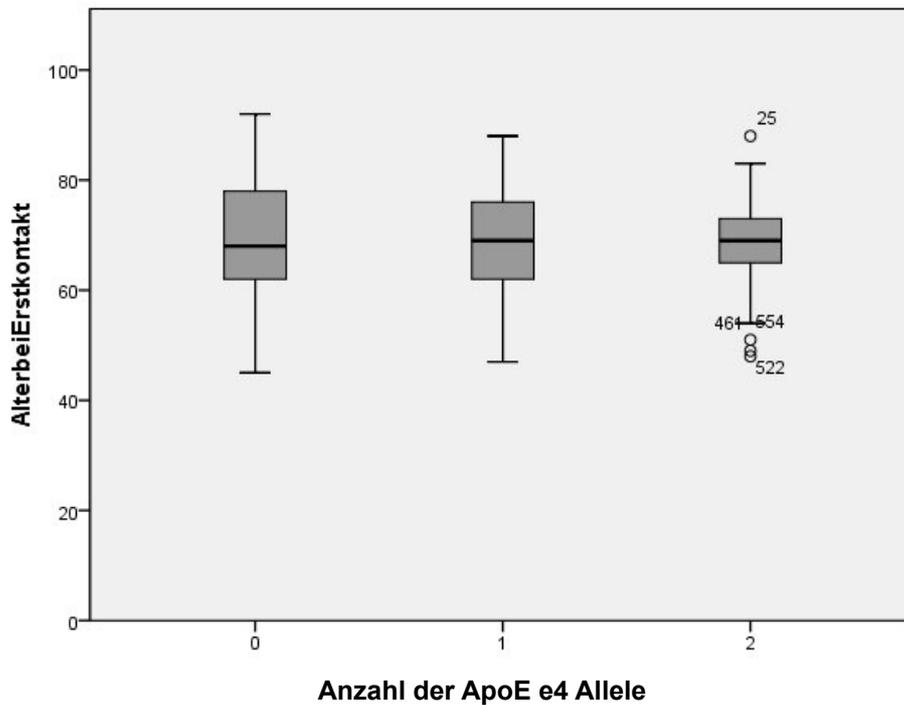


Abbildung 14: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf das Alter beim Erstkontakt

		n	Mittelwert	S	p-Wert
Anzahl ApoE e4 Allel	0	202	69,34	10,544	0,886 Welch
	1	158	69,17	9,406	
	2	58	68,69	8,386	
Insgesamt		418	69,19	9,826	

Tabelle 32: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf Alter bei Erstkontakt (n=418)

Legende: S=Standardabweichung, n=Anzahl, ApoE=Apolipoprotein E

3.13.3 Schulbildung

Die durchschnittliche Summe aus Schuljahren und Jahren eines Studiums an einer Hochschule oder Fachhochschule betrug in den drei Gruppen jeweils 11 Jahre (siehe Tabelle 33).

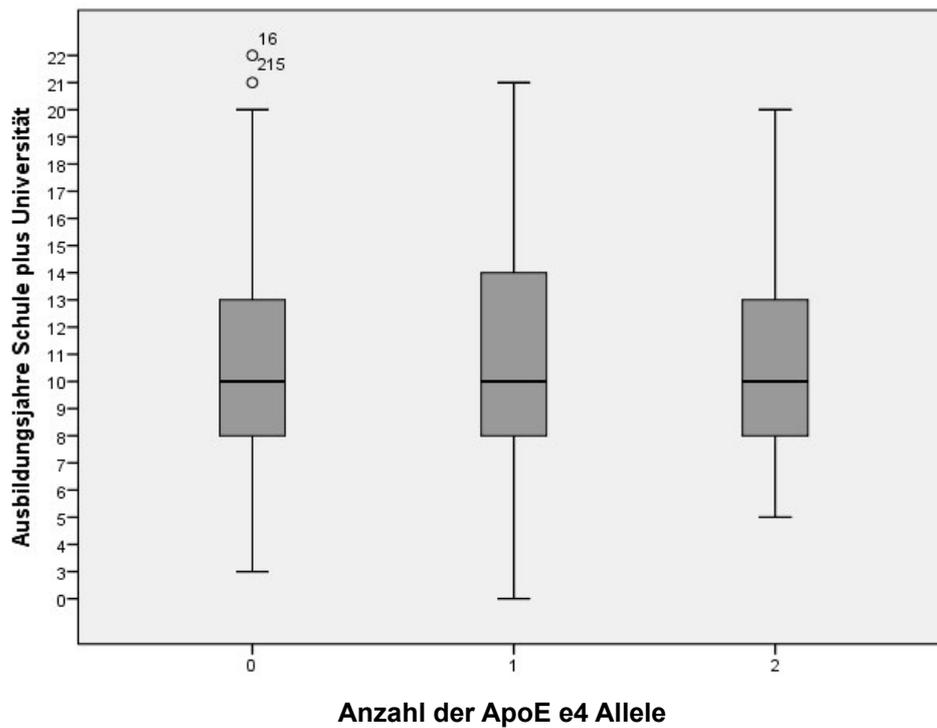


Abbildung 15: Schulbildung

		n	Mittelwert in Jahre	S	Median in Jahre	p
Anzahl	0	194	11,16	4,11	10	0,553
ApoE	1	156	11,34	4,15	10	
e4 Allel	2	56	11,34	3,66	10	
	Gesamt	406	11,26	4,06	10	
	summe					

Tabelle 33: Schulbildung in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele

Legende: S=Standardabweichung, n=Anzahl, ApoE= Apolipoprotein E

3.13.4 Familienanamnese, Begleiterkrankungen

Im Bezug auf die Familienanamnese wird ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $p=0,004$) in den Gruppen deutlich. 23,8% der Patienten ohne ApoE e4 Allel hatten einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls an einer Demenz erkrankt war. Bei den Patienten mit einem ApoE e4 Allel traf dies auf 37,6% und bei den Patienten mit zwei ApoE e4 Allelen sogar auf 41,8% zu. Tabelle 34 zeigt außerdem eine Übersicht über Begleiterkrankungen und Laborauffälligkeiten. Es konnten keine weiteren Unterschiede zwischen Patienten ohne ApoE e4 Allel, homozygoten und heterozygoten ApoE e4 Allel-Trägern beobachtet werden.

		Anzahl ApoE e4 Allel								p-Wert
		0		1		2		Insgesamt		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Familienanamnese (0 = negativ oder unbekannt; 1= Demenz) (n=414)	0	154	76,2%	98	62,4%	32	58,2%	284	68,6%	0,004
	1	48	23,8%	59	37,6%	23	41,8%	130	31,4%	
aktuell Depression (0=nein, 1=ja, auch falls behandelt) (n=415)	0	152	75,2%	110	70,1%	41	73,2%	303	73,0%	0,547
	1	50	24,8%	47	29,9%	15	26,8%	112	27,0%	
aktuell arterieller Hypertonus (0=nein, 1=ja - auch falls behandelt) (n=415)	0	116	57,4%	86	54,8%	33	58,9%	235	56,6%	0,822
	1	86	42,6%	71	45,2%	23	41,1%	180	43,4%	
aktuell Diabetes (0=nein, 1=ja - auch falls behandelt) (n=415)	0	175	86,6%	146	93,0%	52	92,9%	373	89,9%	0,102
	1	27	13,4%	11	7,0%	4	7,1%	42	10,1%	
aktuell neurologische Begleiterkrankung (0=nein, 1=ja - auch falls behandelt) (n=410)	0	167	84,3%	127	81,4%	51	91,1%	345	84,1%	0,235
	1	31	15,7%	29	18,6%	5	8,9%	65	15,9%	
aktuell Hypothyreose (0=nein, 1=ja - auch falls behandelt) (n=415)	0	168	83,2%	139	88,5%	43	76,8%	350	84,3%	0,094
	1	34	16,8%	18	11,5%	13	23,2%	65	15,7%	
Labor TSH (0 = normal, 1 = erhöht, 2 = erniedrigt) (n=388)	0	178	92,7%	131	91,0%	48	92,3%	357	92,0%	0,730
	1	7	3,6%	5	3,5%	3	5,8%	15	3,9%	
	2	7	3,6%	8	5,6%	1	1,9%	16	4,1%	
Labor Folsäure (0=normal oder erhöht, 1=erniedrigt) (n=392)	0	191	99,5%	147	100%	52	98,1%	390	99,5%	0,255
	1	1	0,5%	0	0,0%	1	1,9%	2	0,5%	
Labor Vit B12 (0=normal oder erhöht, 1=erniedrigt) (n=395)	0	186	95,9%	139	93,9%	50	94,3%	375	94,9%	0,700
	1	8	4,1%	9	6,1%	3	5,7%	20	5,1%	

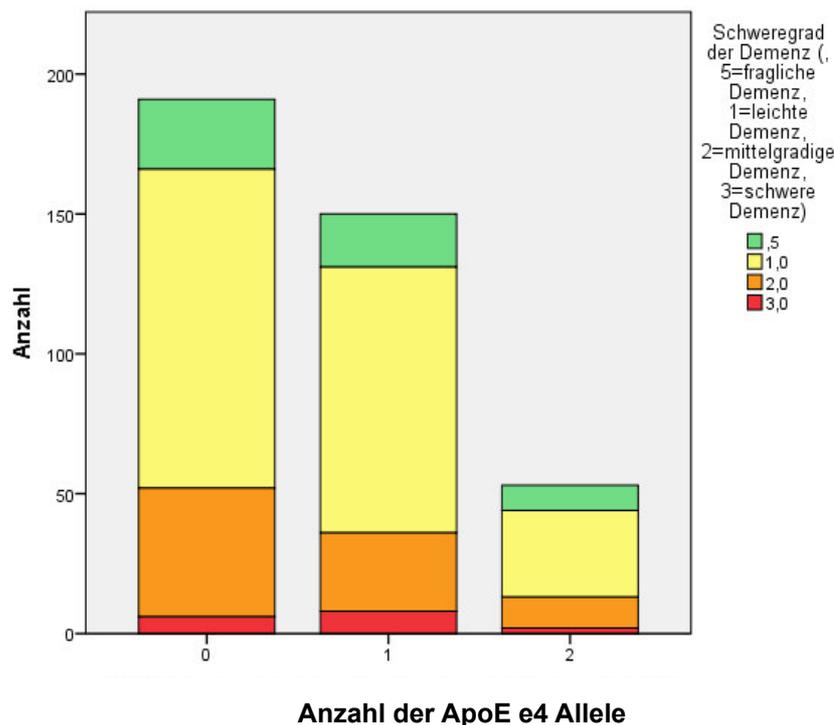
Tabelle 34: Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Laborauffälligkeiten in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele

Legende: ApoE=Apolipoprotein E, TSH=Thyroidea stimulierendes Hormon, Vit B12=Vitamin B12, n=Anzahl

3.13.5 Schweregrad

In Abbildung 16 wird die Verteilung der CDR-Werte in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele in den drei Gruppen aufgezeigt, die sich im Kruskal-Wallis-Test nicht statistisch signifikant unterscheiden ($p=0,811$).

Abbildung 16: CDR in Abhängigkeit von der Anzahl des ApoE e4 Allels



	Anzahl ApoE e4 Allel	Anzahl ApoE e4 Allel						Insgesamt		p-Wert
		0		1		2		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
CDR Wert 0,5		25	13,1%	19	12,7%	9	17,0%	53	13,5%	0,811
1		114	59,7%	95	63,3%	31	58,5%	240	60,9%	
2		46	24,1%	28	18,7%	11	20,8%	85	21,6%	
3		6	3,1%	8	5,3%	2	3,8%	16	4,1%	

Tabelle 35: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf den Schweregrad der Demenz (n=394)

Legende: CDR=Clinical dementia rating, n=Anzahl, ApoE=Apolipoprotein E

3.13.6 CERAD

Tabelle 36 gibt eine Übersicht von CERAD und Uhrentest. Es wird deutlich, dass sich die Patienten ohne ApoE e4 Allel, mit einem e4 Allel und mit zwei e4 Allelen nicht bezüglich ihrer Testergebnisse unterscheiden (Kruskal-Wallis-Test).

	Anzahl ApoE e4 Allel				p-Wert
	0	1	2	Insgesamt	
	Mittelwert/S	Mittelwert/S	Mittelwert/S	Mittelwert/S	
Wortflüssigkeit (n=359)	10,7/5,2	11,7/5,7	11,8/5,4	11,3/5,4	0,221
Benennen (n=360)	11,3/3,1	11,5/3,3	11,8/2,8	11,4/3,1	0,608
MMSE (n=415)	20,7/6,0	20,6/6,2	21,0/4,8	20,7/5,9	0,959
Wortliste lernen (n=336)	10,5/4,4	10,5/4,7	9,9/4,9	10,4/4,6	0,791
Visuokonstruktion (n=342)	8,2/2,9	8,2/2,7	8,2/2,4	8,2/2,7	0,811
Abruf Wortliste (n=332)	2,3/2,0	2,2/2,3	1,5/1,8	2,1/2,1	0,054
Wiedererkennen Wortliste (n=321)	15,9/3,3	15,6/3,3	15,1/3,4	15,7/3,3	0,244
Visuokonstruktion Abruf (n=306)	3,4/3,4	3,3/3,1	2,6/2,6	3,3/3,2	0,456
Uhrentest (n=341)	3,2/1,3	3,5/1,2	3,4/1,3	3,3/1,3	0,196

Tabelle 36: Ergebnisse in CERAD und Uhrentest in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele

Legende: ApoE=Apolipoprotein E, S=Standardabweichung, MMSE=Mini-Mental State Examination

3.13.7 Alltagsfähigkeiten

Die Gesamtsumme der Bayer ADL ist umso höher, je ausgeprägter die Einschränkung im Alltag ist. Die Anzahl der ApoE e4 Allele hat darauf keinen statistisch signifikanten Einfluss (Kruskal- Wallis-Test: $p=0,754$).

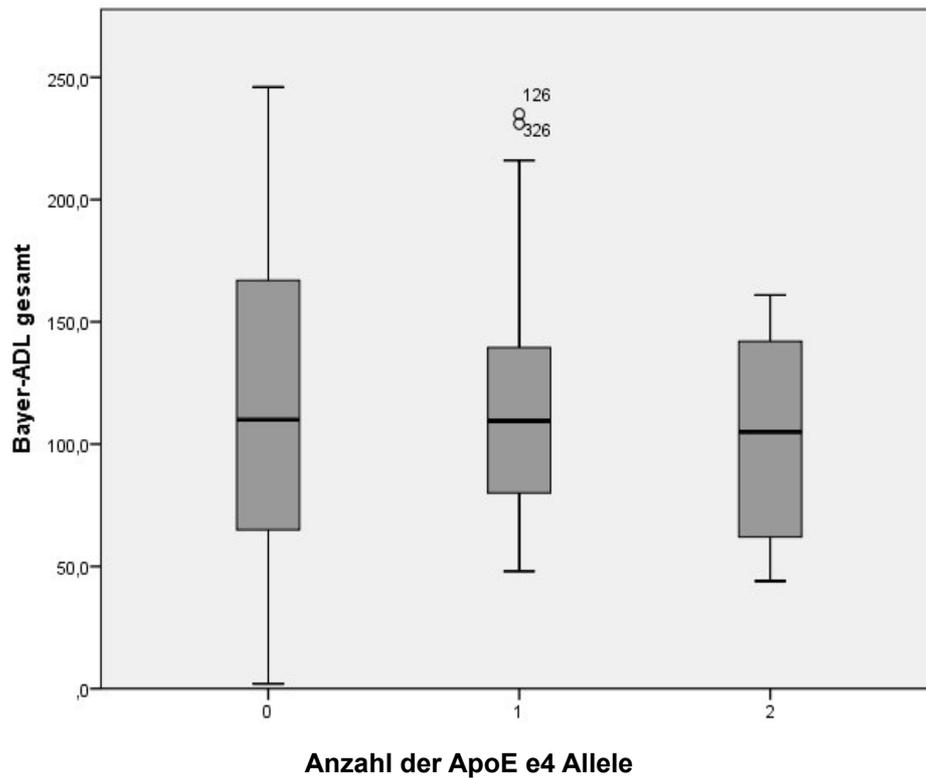


Abbildung 17: Bayer ADL

	n	Mittelwert	S	p-Wert
Anzahl ApoE e4 Allele 0	62	121,516	62,9769	0,754
1	52	116,077	47,1409	
2	13	104,769	43,8694	
Gesamtsumme	127	117,575	55,0305	

Tabelle 37: Bayer-ADL: Gesamtsumme in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele

Legende: ApoE=Apolipoprotein E, n=Anzahl, S=Standardabweichung

3.13.8 Neurodegenerationsmarker im Liquor

In Tabelle 38 ist eine Übersicht der Neurodegenerationsmarker dargestellt. Es wird deutlich, dass die Anzahl der ApoE e4 Allele keinen Einfluss auf Tau und Phospho-Tau im Liquor hat. Im Gegensatz dazu zeigen sich signifikante

Unterschiede in der Konzentration von beta-Amyloid der drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,000147$). Patienten ohne ApoE e4 Allel wiesen durchschnittlich 590 pg/ml, Patienten mit einem ApoE e4 Allel 560 pg/ml und Patienten mit zwei ApoE e4 Allelen 410 pg/ml beta-Amyloid auf. Um zu entscheiden, zwischen welchen Gruppen ein signifikanter Unterschied vorliegt, wurde der Mann-Whitney-U-Test zwischen jeweils zwei Gruppen durchgeführt. Zwischen den Gruppen ohne Allel und einem Allel gab es keinen Unterschied ($p=0,534$). Der Unterschied war statistisch signifikant zwischen der Gruppe mit einem und der Gruppe mit zwei Allelen ($p=0,000049$), sowie zwischen der Gruppe ohne Allel und der Gruppe mit zwei Allelen ($p=0,000423$). Patienten mit zwei e4 Allelen haben also durchschnittlich signifikant niedrigere beta-Amyloid-Konzentrationen im Liquor als Patienten mit höchstens einem Allel.

	Anzahl ApoE e4 Allel	n	Mittelwert in pg/ml	S	p-Wert
Tau im CSF	0	45	595,76	345,500	0,48
	1	53	654,26	375,174	
	2	22	688,50	368,952	
	Gesamtsumme	120	638,60	361,842	
Phospho-Tau im CSF	0	25	70,44	39,331	0,258
	1	41	87,15	49,659	
	2	16	86,06	34,424	
	Gesamtsumme	82	81,84	44,198	
Beta-Amyloid im CSF	0	45	590,20	258,024	0,000147
	1	54	559,54	160,824	
	2	22	409,91	98,522	
	Gesamtsumme	121	543,74	204,301	

Tabelle 38: Konzentrationen der Neurodegenerationsmarker im Liquor bei Patienten mit keinem, einen oder zwei ApoE e4 Allelen

Legende: ApoE=Apolipoprotein E, n=Anzahl, S=Standardabweichung,
CSF=Cerebrospinalflüssigkeit

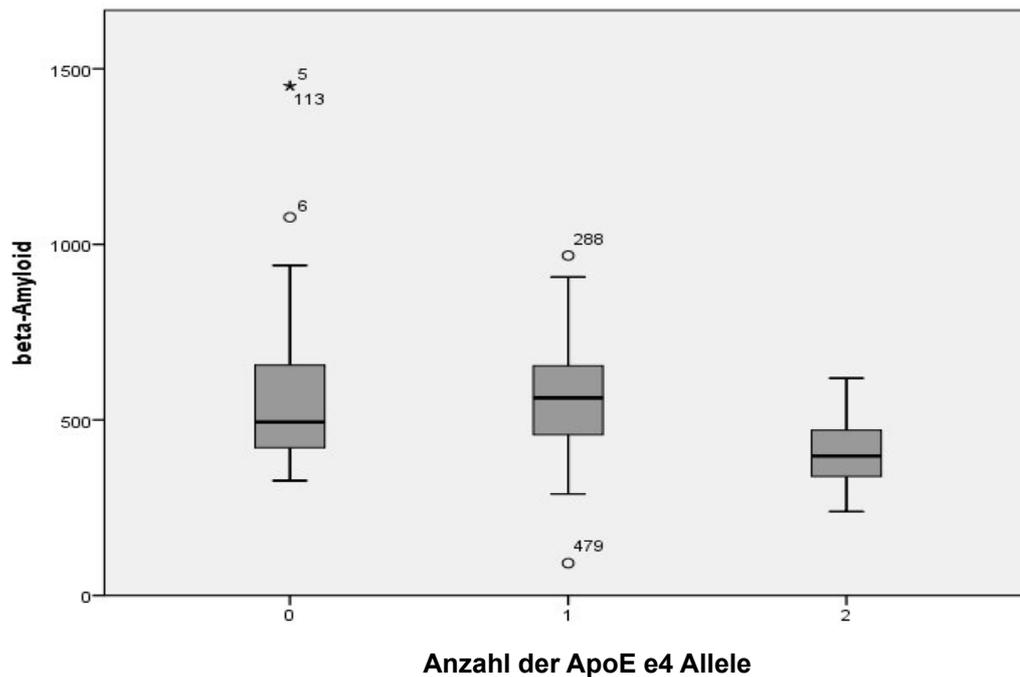


Abbildung 18: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf die beta-Amyloid-Konzentration im Liquor

Um mögliche Einflussfaktoren auf die beta-Amyloid-Konzentration im Liquor zu ermitteln, wurde eine schrittweise multiple lineare Regression durchgeführt. Im Endmodell verbleiben die Anzahl der ApoE e4 Allele, das Geschlecht (weibliches Geschlecht erhöht die beta-Amyloid-Konzentration im Liquor) und das Alter. Die Schulbildung und der Schweregrad der Demenz haben keinen Einfluss. Das Modell erklärt 13,7% der Varianz der beta-Amyloid-Konzentration im Liquor.

Modell	B	Standard fehler	Beta	t	Sig.
3 (Konstante)	116,869	172,444		,678	,500
Anzahl ApoE4 Allel	-68,546	27,047	-,257	-2,534	,013
Geschlecht	114,298	40,578	,299	2,817	,006
Alter	4,558	2,169	,223	2,101	,039

Tabelle 39: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf die beta-Amyloid-Konzentration im Liquor

Legende: B=Regressionskoeffizient, Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test, Sig.= Signifikanz

Außerdem wurde untersucht, ob die Anzahl der ApoE e4 Allele einen unterschiedlichen Einfluss auf die beta-Amyloidkonzentration bei Frauen und Männern ausübt. Dazu wurden Frauen und Männer getrennt voneinander betrachtet. Bei den Frauen zeigte sich ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl der ApoE e4 Allele und der beta-amyloid-Konzentration im Liquor (Pearson-Korrelation: $r = -0,348$). Bei den Männern hingegen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

3.14 Kraniale Magnetresonanztomographie

Wie in Tabelle 40 dargestellt, hat die Anzahl der ApoE e4 Allele keinen Einfluss auf den Grad der Atrophie (Kruskal-Wallis-Test).

		Anzahl ApoE e4 Allel				Insgesamt	p-Wert
		0	1	2			
Hirnatrophie	0	11	10	5	26	0,743	
(0=keine, 1=leichte,	1	32	31	11	74		
2=mittelgradige, 3=	2	11	13	6	30		
schwergradige)	3	2	0	0	2		
Gesamtsumme		56	54	22	132		

Tabelle 40: Grad der Atrophie im cMRT in Abhängigkeit von der Anzahl des ApoE e4 Allels

Legende: ApoE=Apolipoprotein E

Auch der Fokus der Atrophie bleibt von der Anzahl der Allele unbeeinflusst (χ^2 -Test) (siehe Tabelle 41).

	Anzahl ApoE e4 Allel								p-Wert	
	0		1		2		Insgesamt			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Fokus temporal	0	51	67,1%	48	72,7%	21	80,8%	120	71,4%	0,394
(0=nein, 1=ja)	1	25	32,9%	18	27,3%	5	19,2%	48	28,6%	
Fokus frontal	0	71	93,4%	60	90,9%	24	92,3%	155	92,3%	0,855
(0=nein, 1=ja)	1	5	6,6%	6	9,1%	2	7,7%	13	7,7%	
Fokus parietal	0	59	77,6%	51	77,3%	24	92,3%	134	79,8%	0,223
(0=nein, 1=ja)	1	17	22,4%	15	22,7%	2	7,7%	34	20,2%	
Fokus okzipital	0	75	98,7%	64	97,0%	26	100%	165	98,2%	0,562
(0=nein, 1=ja)	1	1	1,3%	2	3,0%	0	0,0%	3	1,8%	
diffuse Atrophie	0	53	69,7%	42	63,6%	13	50,0%	108	64,3%	0,191
(0=nein, 1=ja)	1	23	30,3%	24	36,4%	13	50,0%	60	35,7%	

Tabelle 41: Fokus der Atrophie in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele

Legende: ApoE=Apolipoprotein E

Es liegen keine Unterschiede in der Ausprägung der White matter lesions in den drei Gruppen vor (Kruskal-Wallis-Test) (siehe Tabelle 42).

	Anzahl ApoE e4 Allel				Insgesamt	p-Wert
	0	1	2			
WML (0=keine, 1=fokal, 2=	25	23	10		58	0,405
beginnende Konfluenz, 3=	37	30	14		81	
diffuse Verteilung in der	5	9	0		14	
gesamten Region)	7	3	2		12	
Gesamtsumme	74	65	26		165	

Tabelle 42: White matter lesions im CMRT in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele

Legende: ApoE=Apolipoprotein E, WML=White matter lesions

4 Diskussion

Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste Demenzerkrankung und liegt besonders im Fokus der aktuellen Forschung, da die Anzahl an Erkrankten immer mehr ansteigt. Obwohl die Mehrheit der Alzheimer Patienten weiblich ist, wurde die sexspezifische und genderspezifische Forschung stark vernachlässigt. Darum ist es wichtig die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen Frauen und Männern zu eruieren, wodurch möglicherweise ein besseres Krankheitsverständnis erreicht werden kann.

Das Patientenkollektiv, das Grundlage zu den Auswertungen dieser Arbeit war, ist mit 559 Patienten sehr groß. Allerdings weist es einige Besonderheiten auf, die berücksichtigt werden müssen.

Der Anteil an Frauen im Patientenkollektiv ist mit 51,52% geringer als der an AD erkrankten Frauen in der Gesamtbevölkerung (ca. 70% siehe Kapitel 1.4.2).

Mit 45% ist der Anteil an early-onset Patienten im Kollektiv relativ hoch. Üblicherweise lassen sich nur ca. 4% der Alzheimer-Patienten der early-onset Gruppe zuteilen (Hebert, Scherr et al. 2003). Allerdings werden gerade jüngere Patienten häufiger an das Universitätsklinikum für eine ausführliche Diagnostik überwiesen. Dadurch ist der Anteil an außergewöhnlichen Fällen erhöht.

Dennoch bietet diese Arbeit durch die große Fallzahl viele Auswertungsmöglichkeiten und es konnte eine Reihe von statistisch signifikanten Ergebnissen festgestellt werden, die im Folgenden interpretiert und kritisch bewertet werden.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Schulbildung

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Männer durchschnittlich 11,9 Jahre Schulbildung (Schuljahre und ggf. Universität) aufwiesen, Frauen hingegen nur 10,5 Jahre, wobei der Unterschied statistisch signifikant war.

In einer multiethischen prospektiven Kohortenstudie in New York konnte kein Unterschied zwischen an AD erkrankten Frauen und Männern mit einem Mindestalter von 65 Jahren in den Jahren an Schulbildung gezeigt werden (7,1 Jahre vs. 7,2 Jahre). Hispanoamerikaner und Schwarzsamerikaner zeigten besonders wenige Jahre an Schulbildung. Bei der weißen Bevölkerung lag der Durchschnitt bei 10,2 Jahren (Scarmeas, Albert et al. 2006).

Wie in unserer Studie zeigte das San Diego Alzheimer's Disease Research Center an einem Kollektiv von 323 Patienten mit AD einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern. Frauen wiesen nur 12,2 Jahre Schulbildung auf, Männer 14,0 Jahre. Der sozioökonomische Status war in diesem Kollektiv nach Angaben der Autoren hoch (Delano-Wood, Houston et al. 2008).

Daraus wird deutlich, dass der Bildungsstatus von vielen Faktoren abhängig ist, und einen Vergleich der verschiedenen Kohorten erschwert. Außerdem wurden die hier vorliegenden Patienten innerhalb eines recht breiten Zeitfensters von 1919 bis 1966 geboren, in dem sich die Bildungschancen für Frauen stetig veränderten und sich mittlerweile in vielen Ländern bereits angeglichen haben. Der genaue Effekt von Bildung auf das Erkrankungsrisiko ist nicht endgültig geklärt (siehe Kapitel 1.4.5). Zukünftige Studien sollten daher untersuchen, ob bei den heutigen Bildungschancen unter den Alzheimer-Patientinnen die Jahre an Schulbildung immer noch signifikant geringer sind und ob das Erkrankungsrisiko von den Jahren an Schulbildung abhängig ist und sich möglicherweise zwischen den Geschlechtern unterscheidet.

4.1.2 Familienanamnese

Die Auswertungen bezüglich der Familienanamnese zeigten, dass bei 31,3% der Patienten die Familienanamnese positiv war, zwischen Frauen und Männern zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dies ist etwas weniger als in einer amerikanischen Studie an 197 Patienten mit überwiegend late-onset AD. Die Häufigkeit einer positiven Familienanamnese wurde mit 45% angegeben, zwischen Frauen und Männern lagen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede vor (Duara, Barker et al. 1996).

Eine Schwäche unserer Studie ist, dass die Frage nach der Familienanamnese von den betroffenen Patienten oder den Begleitpersonen beantwortet wurden. Es ist anzunehmen, dass die Befragten – als medizinische Laien - Fälle mit Demenz als „Altersvergesslichkeit“ fehleinschätzten, oder dass dementielle Erkrankungen in der Familie tabuisiert und nicht berichtet wurden.

4.1.3 Depression

27,1% der Patienten aus dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv litten zum Zeitpunkt des Erstkontaktes an einer Depression bzw. wurden mit Antidepressiva behandelt. Unter den Frauen waren es 29,4%, unter den Männern 24,5%.

Im Kollektiv des San Diego Alzheimer's Disease Research Centers litten 20,6% der Frauen und 17,2% der Männer an einer Depression ohne statistisch signifikanten Zusammenhang (Delano-Wood, Houston et al. 2008). Allerdings wurde die Diagnosestellung der Depression nicht an den Zeitpunkt des Erstkontaktes gebunden, wie es bei den hier vorliegenden Patienten war, wodurch ein Vergleich der beiden Studien schwierig wird.

Bemerkenswerterweise wurde in einer longitudinalen Studie anhand von 1300 Patienten festgestellt, dass eine Depression nur bei Männern ein Risikofaktor für das Auftreten einer AD darstellt und nicht bei Frauen (Dal Forno, Palermo et al. 2005). Dieser Zusammenhang sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.1.4 Diabetes und Hypertonie

Die Häufigkeiten (44,8% der Patienten mit Bluthochdruck und 9,4% mit Diabetes mellitus) entsprechen den Ergebnissen in der Literatur. Ein amerikanisches Kollektiv von 1128 AD Patienten zeigte nahezu die gleichen Häufigkeiten (40,9% mit Bluthochdruck und 9,2% mit Diabetes mellitus) (Livney, Clark et al. 2011).

Auch bei den Alzheimer-Patienten der Canadian Study of Health and Aging zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: 37,6% der Patienten hatten eine Hypertonie und 10,1% Diabetes mellitus. Hier sind allerdings nicht die Patienten mit eingeschlossen, die durch eine antihypertensive Behandlung normale Blutdrücke erreichten (Lindsay, Laurin et al. 2002).

Diabetes mellitus und Bluthochdruck gelten als wichtige Risikofaktoren bei der Alzheimer-Demenz (Mayeux and Stern 2012). Umso wichtiger sind Präventionsmaßnahmen und bei Manifestation dieser Krankheitsbilder eine konsequente Behandlung und gute Einstellung von Blutdruck und Blutzucker.

4.1.5 Hypothyreose

Insgesamt waren 16% unserer Patienten von einer Hypothyreose betroffen. Unter den Männer waren es nur 6,4%, von den Frauen waren 24,9% erkrankt. Im Vergleich dazu wurde die Prävalenz der Hypothyreose in der älteren Bevölkerung (65-92 Jahre) von 801 Patienten bestimmt. Sie lag im Durchschnitt bei 14%, wobei Frauen mit 18% häufiger betroffen waren als Männer mit 10% (Luboshitzky, Oberman et al. 1996). Eine Schilddrüsendysfunktion wird einerseits als Ursache einer reversiblen kognitiven Verschlechterung gesehen, andererseits kann sie auch ein Risikofaktor für das Auftreten einer irreversiblen Alzheimer-Demenz sein, was in epidemiologische Studien sowohl für die Hypothyreose als auch für die Hyperthyreose gezeigt wurde (Ganguli, Burmeister et al. 1996, Kalmijn, Mehta et al. 2000). Anhand einer großen Kohorte der Framingham Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der

Schilddrüsenfunktion und der Alzheimer-Demenz gezeigt werden. Sowohl ein erhöhtes als auch ein erniedrigtes TSH erhöht bei Frauen das Risiko an Alzheimer zu erkranken, bei Männern konnte keine Risikoerhöhung festgestellt werden (Tan, Beiser et al. 2008). Da sich hierdurch mögliche Therapieoptionen insbesondere für Frauen ergeben könnten, sollte dieser Zusammenhang noch genauer untersucht werden.

4.1.6 ApoE Allel-Häufigkeit

Die Bestimmung der ApoE Allele ergab, dass das ApoE e4 Allel bei 52% der Patienten vorlag. Zwischen den Geschlechtern zeigten sich keine Unterschiede. In den meisten Studien konnte dieses Allel bei mehr als der Hälfte der Patienten mit AD nachgewiesen werden und sogar in bis zu 65% bei nordeuropäischen Teilnehmern (Ward, Crean et al. 2012).

Das Ergebnis der vorliegenden ApoE-Allel Untersuchung stimmt gut mit dem Ergebnis von Farrer et al. überein. Im folgenden dienen die Daten der kaukasischen Gruppe (n=5107) als Vergleich: Allel e2/e2 (unser Kollektiv: 0,5% vs. Farrer et al.: 0,2%), Allel e2/e3 (6,4% vs. 4,8%), Allel e2/e4 (2,8% vs. 2,6%), Allel e3/e3 (41,2% vs. 36,4%), Allel e3/e4 (35,3% vs. 41,1%) und Allel e4/e4 (13,9% vs. 14,8). Vergleicht man die Verteilung der ApoE Allele der Alzheimer-Patienten mit denen der Normalbevölkerung fällt auf, dass sich deutliche Unterschiede zeigen. Die Allele e2/e2 (0,8%) und e2/e4 (2,6%) zeigen ähnliche Prozentsätze. Die Allele e2/e3 (12,7%) und e3/e3 (60,9%) sind in der Normalbevölkerung viel häufiger anzutreffen. Die Allele e3/e4 (21,3%) und e4/e4 (1,8%) sind unter den Gesunden viel seltener als bei den an Alzheimer Erkrankten (Farrer, Cupples et al. 1997).

Da das Allel e2, das Risiko an der Alzheimer-Demenz zu erkranken vermindert und e3 keinen Einfluss auf das Risiko ausübt, ist es plausibel, dass die Kombinationen aus diesen Allelen in der Normalbevölkerung häufiger bzw. ähnlich häufig wie bei Alzheimer-Patienten auftreten. Das Allel e3/e4 kommt bei Alzheimer-Patienten doppelt so oft vor und das Allel e4/e4 sogar ca. 8 Mal

häufiger. Daraus wird deutlich, dass das Allel e4 das Risiko für die Alzheimer-Demenz stark erhöht (Corder, Saunders et al. 1993, Farrer, Cupples et al. 1997).

Eine hohe Evidenz besteht dafür, dass das ApoE e4 Allel bei Frauen einen höheren Risikofaktor darstellt als bei Männern (Ungar, Altmann et al. 2014).

Eine große Metaanalyse einiger ApoE e4 Studien kam zu dem Schluss, dass Frauen mit einem ApoE e4 Allel in ihren 60er Jahren ein 4-fach erhöhtes Risiko aufwiesen, wohingegen sich das Risiko für Männer kaum erhöhte an der Alzheimer-Demenz zu erkranken (Farrer, Cupples et al. 1997). Da dieser Zusammenhang auch in einem Mausmodell repliziert werden konnte, erhärtet sich die These, dass zwischen Gender und ApoE eine Interaktion besteht (Raber, Wong et al. 1998). In zukünftigen Studien sollte der unterschiedliche Einfluss des ApoE e4 Allels unbedingt berücksichtigt werden.

4.1.7 Schweregrad der Demenz

Das Ergebnis der sorgfältigen Erhebung der CDR-Werte war wie folgt:

13% der Patienten hatten einen CDR Wert von 0,5, 61% hatten einen CDR Wert von 1, 22% einen CDR Wert von 2 und 4% einen CDR Wert von 3. Unter den Frauen war der Anteil an Patienten mit einem CDR Wert ≥ 2 mit 30% größer als unter den Männern (22%), folglich befanden sich mehr Frauen als Männer in fortgeschritteneren Stadien der Demenz.

Im Vergleich dazu wurde von 1265 Alzheimer-Patienten des „Texas Alzheimer's Research Consortium“ - einem Zusammenschluss mehrerer Universitätskliniken - der CDR Wert bestimmt. Einen CDR Wert von 0,5 hatten 21%. Fast die Hälfte (46%) der Patienten wiesen einen Wert von 1 auf. Einem Viertel (24%) konnte der Wert 2 zugeteilt und 10% ein Wert von 3. Der Durchschnittswert der MMST Untersuchung war 17,9 (S=6,8), in der vorliegenden Arbeit hingegen 20,5

(S=6,0) (O'Bryant, Waring et al. 2008). Der Anteil an fortgeschrittenen Demenzstadien war also in der US-Studie höher als im vorliegenden Patientenkollektiv.

Im vorliegenden Patientenkollektiv befand sich – entsprechend den CDR-Werten – der größte Teil der Patienten in leichtgradigen Stadien der Demenz. Auffallend ist, dass mehr Frauen als Männer in einem fortgeschrittenerem Stadium der Demenz vorstellig wurden. Leider wurde nicht zuverlässig erhoben, ob es sich bei den Erstkontakten in unserem Zentrum um die erste Diagnose handelte oder um eine Verlaufsbeurteilung bzw. das Einholen einer zweiten Meinung.

Damit muss an dieser Stelle unklar bleiben, ob Frauen möglicherweise erst später im Verlauf einer Demenzerkrankung erstmalig zur Diagnostik vorstellig werden. Evtl. fallen Männer aufgrund ihrer anspruchsvolleren alltäglichen Anforderungen im Beruf, bei der Erledigung der finanziellen Angelegenheiten, etc. früher wegen ihrer Defizite auf. Möglicherweise sind auch die Männer selbst rascher besorgt, wenn ihnen kognitive Defizite bei sich auffallen - oder die Ehefrauen drängen eher in eine diagnostischen Abklärung, wenn Einschränkungen bemerkbar werden.

4.1.8 CERAD und Uhrentest

Da, wie eben beschrieben, im vorliegenden Patientenkollektiv die Frauen insgesamt kränker waren, wurden Unterschiede der Leistungen in der CERAD-Testbatterie zwischen Männern und Frauen im selben Stadium der Demenz verglichen. Dabei waren etwaige Unterschiede im CDR-Stadium 3 nicht explorierbar wegen der geringen Patientenzahl und der niedrigen Anzahl an absolvierten Subtests. Auch die Unterschiede im CDR-Stadium 2 sind nur bedingt interpretierbar, da in einigen Tests (z.B. „Wortliste lernen“, „Abruf Wortliste“) eindeutige Bodeneffekte vorliegen. Nichtsdestotrotz zeigen sich bei der leichten und mittelgradigen Demenz (CDR=1 und CDR=2) Geschlechtsunterschiede dahingehend, dass Frauen bei den Tests „Visuokonstruktion“ und „Visuokonstruktion Abruf“ signifikant schlechter

abschneiden als Männer. Im Stadium CDR=2 zeigt sich zudem noch ein schlechteres Abschneiden der Frauen im Test „Wiedererkennen Wortliste“. Im CDR Stadium 1 schnitten Frauen im Test „Benennen“ schlechter ab als Männer. Im CDR Stadium 0,5 zeigte sich nur im „Abruf Wortliste“ ein Geschlechtsunterschied dahingehend, dass Frauen schlechter abschnitten.

Die Regressionsanalysen des gesamten Kollektivs (alle CDR-Werte) zeigten einen Einfluss des Geschlechts bei den Tests „Benennen“, „Visuokonstruktion“ und „Visuokonstruktion Abruf“. Tatsächlich beeinflusst die Schulbildung das Abschneiden in den Tests „Visuokonstruktion“, „Abruf Wortliste“ und „Visuokonstruktion Abruf“. Da die Frauen in dieser Studie signifikant weniger Schulbildung hatten als Männer, spielt auch dieser Einflussfaktor eine Rolle bei der schlechteren Testleistung der Frauen.

In der vorliegenden Arbeit stellte das Geschlecht eine Einflussgröße bei den Tests „Benennen“, „Visuokonstruktion“ und „Visuokonstruktion Abruf“ dar. Frauen schnitten hier durchgehend schlechter ab als Männer.

In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse. In einer Studie von Henderson et al. schnitten Frauen mit AD ebenfalls signifikant schlechter bei dem Test „Benennen“ ab, allerdings zeigten sich hier auch Unterschiede bei den Tests „Wortflüssigkeit“ und „Abruf Wortliste“, die sich in der vorliegenden Arbeit nicht zeigten (Henderson and Buckwalter 1994).

McPherson et al. stellten ebenfalls fest, dass die kognitiven Einbußungen Fähigkeiten wie Benennen, Wortschatz und episodische sowie semantische Erinnerungen betreffen, in einem größeren Ausmaß als bei Männern mit AD (McPherson, Back et al. 1999).

In Österreich wurde von 113 Männern und 173 Frauen des Demenz-Datenbankprojekt "PRODEM-AUSTRIA" die CERAD Testbatterie erhoben. Man kam zu dem Ergebnis, dass das weibliche Geschlecht auf „Wortliste lernen“ und „Abruf Wortliste“ einen Einfluss zeigte. Hier schnitten die Frauen signifikant schlechter ab als die Männer (Pusswald, Lehrner et al. 2015).

Weitere Studien zeigten wiederum, dass Frauen in der Wortflüssigkeit schlechter abschneiden als Männer (Ripich, Petrill et al. 1995, Marra, Ferraccioli et al. 2007).

Vorangehende Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht kein Einflussfaktor für den MMST ist (Buckwalter, Sobel et al. 1993). Es fanden sich in der vorliegenden Arbeit zwar zunächst Unterschiede zwischen Frauen und Männern im MMST, allerdings konnte mittels des Regressionsmodells gezeigt werden, dass nur der Schweregrad der Demenz einen Einfluss auf das Testergebnis besitzt.

In einer anderen Studie zeigten sich von Anfang an keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die 160 Frauen wiesen im Schnitt 20,0 Punkte auf, die 163 Männer 20,8 ($p=0,185$) (Delano-Wood, Houston et al. 2008).

Im Uhrentest nach Shulman lagen im Kollektiv keine Unterschiede zwischen Frauen und Männern vor, in der Literatur ist bislang von keinem Unterschied berichtet worden.

Es wurde nur in wenigen Studien untersucht ob Unterschiede zwischen Frauen und Männern vorliegen. Da es zu unterschiedlichen Ergebnissen in den wenigen Studien kam, sind weitere Studien notwendig.

4.1.9 Alltagsfähigkeiten

In der vorliegenden Arbeit erreichten Männer im Durchschnitt 112 Punkte, Frauen 122 Punkte. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Frauen und Männer waren also in ihren Alltagsfähigkeiten ähnlich stark eingeschränkt. Es konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Bayer-ADL Untersuchung gut zwischen Gesunden und den an AD Erkrankten unterschieden werden kann. Außerdem kann zusätzlich zwischen den verschiedenen Demenz-Schweregraden differenziert werden. Die einzelnen Fragen des Testes hängen vermutlich nur vom Schweregrad der Demenz ab und nicht vom Geschlecht, dem Alter oder der Bildung (Erzigkeit, Lehfeld et al. 2001, Folquitto, Bustamante et al. 2007).

Obwohl in der vorliegenden Studie Unterschiede bezüglich CDR zwischen den Geschlechtern vorlagen, zeigten sich keine Unterschiede bei der B-ADL Untersuchung. Da der Anteil an höheren CDR Werten bei den Frauen größer war, würde man auch ein schlechteres Ergebnis in der B-ADL Untersuchung vermuten. Allerdings lagen auch nur von 162 Patienten vollständig ausgefüllte B-ADL-Bögen vor. Ob Frauen trotz fortgeschritteneren Stadien der AD nicht stärker in ihren Alltagsfähigkeiten beeinflusst werden, sollte zukünftig noch genauer untersucht werden.

4.1.10 Neurodegenerationsmarker im Liquor

Die Untersuchung des Liquors kam in der vorliegende Arbeit zu folgendem Ergebnis: der Durchschnittswert für Phospho-Tau lag im Gesamtkollektiv bei 81,5 pg/ml und für beta-Amyloid bei 561,7 pg/ml. Zwischen den Geschlechtern ließen sich hier keine Unterschiede feststellen. Auffällig war, dass Frauen mit 703,1 pg/ml eine signifikant höhere Konzentration an Tau aufwiesen als Männer mit 570,3 pg/ml. Da ein höherer Tau-Wert im Liquor mit einer vermehrten zerebralen Pathologie korrespondiert, ist der bei Frauen erhöhte Tau-Wert durchaus vereinbar damit, dass die Frauen im Kollektiv kränker sind als die Männer. Allerdings spielt in der Regressionsanalyse die Schwere der Demenz keine Rolle sondern das Geschlecht stellt den einzigen signifikanten Einflussfaktor dar.

In einem Kollektiv von 131 AD Patienten (MMSE 19,7) wurde bei Frauen eine durchschnittliche Konzentration an Tau von 652 pg/ml und bei Männern nur 506 pg/ml im Liquor cerebrospinalis festgestellt. In der gesunden Kontrollgruppe hingegen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern (Sunderland, Linker et al. 2003). Größere Studien sollten genauer untersuchen, ob sich dieser Befund auch in weiteren Studien replizieren lässt und wie es zu dem Phänomen kommt, dass das Geschlecht scheinbar einen Einfluss auf die Tau Konzentration bei AD aber nicht bei gesunden Patienten ausübt.

In der Studie von Shaw et al. lag die durchschnittliche phospho-Tau Konzentration mit 42 pg/ml deutlich unter dem Wert der vorliegenden Studie. Der MMSE Wert war bei 23,5 (Shaw, Vanderstichele et al. 2009).

1998 führten Galasko et al. Liquoruntersuchungen bei 82 Patienten mit AD durch: der durchschnittliche Wert für beta-Amyloid war 833 pg/ml bzw. für Tau 663 pg/ml. Der Durchschnittswert der MMSE Untersuchung lag mit 19,3 auf einem ähnlichen Niveau wie bei unserer Studie (Galasko, Chang et al. 1998). Bei einem weiteren Kollektiv von 105 AD Patienten wurden folgende Werte erhoben: beta-Amyloid 523 pg/ml, Tau 759 pg/ml MMSE 22,8 (Andreasen, Minthon et al. 2001). Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen Studien, fällt eine deutliche Varianz der Liquorparameter auf. Außerdem korrelieren die Laborwerte nicht mit dem Ergebnis der MMSE Untersuchung.

Zu diesem Ergebnis kamen auch Sunderland et al. Sie werteten die Daten von 17 Studien aus, bei denen die beta-Amyloid Konzentration bestimmt wurde. Die einzelnen Ergebnisse variierten auch stark, wenngleich in fast allen Studien signifikante Unterschiede zwischen AD und nicht AD Probanden vorlagen. Es wurde der Durchschnittswert der 849 AD Patienten der 17 Studien errechnet: er lag bei 554 pg/ml und bei den 427 Gesunden bei 979 pg/ml. Ebenso wurden die Ergebnisse von 34 Studien zusammengefasst, die Tau im Liquor cerebrospinalis bestimmten: 2284 Patienten zeigten einen Durchschnittswert von 534 pg/ml, bei den 1054 Gesunden lag er bei 212 pg/ml (Sunderland, Linker et al. 2003). Der beta-Amyloid Wert der vorliegenden Arbeit stimmt sehr gut mit dem Durchschnittswert der 17 beta-Amyloid Studien überein, der Tau Wert war etwas höher als bei den 34 Tau Studien.

Vermutlich sind die Werte der Liquorparameter von der Größe des Kollektivs und vom jeweiligen Labor und dessen Auswertungsmethoden abhängig, was eine genaue Vergleichbarkeit erschwert.

4.1.11 Kraniale Magnetresonanztomographie

Bei der Auswertung der MRT Befunde des Patientenkollektivs zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. In der Literatur findet man unterschiedliche Ergebnisse.

Einerseits kamen Studien zu dem Ergebnis, dass für bestimmte Regionen im Gehirn Unterschiede zwischen den Geschlechtern eruiert werden konnten.

Kidron et al. stellten bei der Befundung der CMRT fest, dass Frauen mit AD eine geringere Atrophie im Bereich des Frontal-, Temporal- und Parietallappens aufwiesen als Männer mit AD (Kidron, Black et al. 1997).

Männer mit AD haben ausgeprägtere Atrophien im anterioren Cingulum im Vergleich zu Gesunden und zu Frauen mit AD (Ballmaier, O'Brien et al. 2004), sowie eine größere Atrophie des posterioren Cingulums verglichen mit weiblichen Alzheimer Patientinnen (Callen, Black et al. 2004).

Auch Skup et al. zeigten geschlechtsspezifische Unterschiede im Bereich der Inselrinde, des Thalamus, dem mittleren Temporalgyrus, Nucleus caudatus und Precuneus (Skup, Zhu et al. 2011).

Andererseits liegen im Gegensatz dazu Studien vor, die keine volumetrischen Unterschiede zwischen Frauen und Männern zeigen konnten. In einer großen Studie mit fast 400 Teilnehmern wurde festgestellt, dass eine Atrophie in den verschiedenen Regionen des Gehirns nicht im Zusammenhang mit dem Geschlecht stand (Edland, Xu et al. 2002).

Eine Schwäche der aktuellen Studie ist allerdings, dass sich die Analyse von Unterschieden nur auf die visuelle Befundung der Bilder stützte, die relativ ungenau ist.

4.1.12 Einfluss des ApoE e4 Allels

Weder im vorliegenden Kollektiv noch in bisherigen Studien an Patienten mit AD, konnten bislang Unterschiede in Bezug auf die Bildung oder Ergebnisse in neuropsychologischen Tests festgestellt werden in Abhängigkeit von der Anzahl an ApoE e4 Allelen.

In einer Studie an kognitiv gesunden, älteren Frauen und Männern wurden die verschiedenen ApoE Gruppen auf Unterschiede und den möglichen Einfluss des Geschlechts untersucht. Weder die Jahre an Schulbildung noch der MMST unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Außerdem zeigte sich keine Interaktion zwischen ApoE und Geschlecht (Damoiseaux, Seeley et al. 2012).

Liu et al. zeigten, dass homozygote e4 Allelträger früher an der AD erkranken (68 Jahre) als heterozygote Träger (76 Jahre) und Patienten ohne e4 Allel (84 Jahre) Dies zeigt, je höher die Anzahl des Allels e4 umso früher setzt die Krankheit ein (Liu, Kanekiyo et al. 2013). Diese Unterschiede zeigten sich in der vorliegenden Studie jedoch nicht. Dies mag unter anderem an dem vergleichsweise großen Anteil von early-onset AD Patienten im Patientenkollektiv liegen.

Darüber hinaus zeigten Hall et al., dass ApoE e4 nicht das Ausmaß der Einschränkung der Alltagsaktivitäten beeinflusst (Hall, Vo et al. 2011). Auch im vorliegendem Kollektiv zeigten sich keine Unterschiede in der B-ADL Erhebung. Im Gegensatz dazu lag in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen der beta-Amyloid Konzentration im CSF und der Anzahl der ApoE e4 Allele vor. Dies galt allerdings nicht für die Tau und die Phospho-Tau Konzentration. Patienten ohne ApoE e4 Allel wiesen 590 pg/ml, Patienten mit einem ApoE e4 Allel 560 pg/ml und Patienten mit zwei ApoE e4 Allelen nur 410 pg/ml beta-Amyloid auf. Patienten mit zwei e4 Allelen hatten signifikant niedrigere beta-Amyloid-Konzentrationen im Liquor als Patienten mit einem oder keinem ApoE e4 Allel.

Morris et al. konnten bei nicht an Demenz Erkrankten ebenfalls feststellen, dass mit zunehmender Anzahl der ApoE e4 Allele die Konzentration von beta-Amyloid im CSF abnimmt. Einen Einfluss auf die Tau-Konzentration konnte nicht nachgewiesen werden (Morris, Roe et al. 2010).

In einer weiteren Studie wurden die Neurodegenerationsmarker bei Alzheimer-Patienten, Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und von Gesunden in Abhängigkeit von der Anzahl des ApoE e4 Allels bestimmt. Die beta-Amyloid Konzentration war bei allen drei Gruppen am niedrigsten unter den Teilnehmern mit 2 ApoE e4 Allelen. Die Konzentration des beta-Amyloid nahm mit abnehmender Anzahl an ApoE e4 Allelen zu (Shaw, Vanderstichele et al. 2009). Bei den Frauen zeigte sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl der ApoE e4 Allele und der beta-Amyloid-Konzentration im Liquor, bei den Männern hingegen konnte dieser Effekt nicht festgestellt werden. In der Studie von Galasko et al. konnte auch ein negativer Zusammenhang zwischen Anzahl der ApoE e4 Allele und der beta-Amyloid-Konzentration im Liquor cerebrospinalis festgestellt werden, allerdings lag kein Unterschied zwischen Frauen und Männern vor (Galasko, Chang et al. 1998).

Insgesamt liegen nur wenig Studien vor, die sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden befasst haben. Darum ist es wichtig, die Forschung dahingehend voranzutreiben, da man so wichtige Einblicke in das Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz gewinnen kann.

4.2 Methodenkritische Überlegungen

Ein grundsätzliches Problem bei der vorliegenden Arbeit war, dass es sich beim Patientenkollektiv um ein selektiertes Patientengut einer städtischen, universitären und spezialisierten Memory-Klinik handelt. Es ist nicht klar, inwiefern sich die Ergebnisse auf die Gesamtheit der Patienten mit Alzheimer-Demenz übertragen lassen, da in der vorliegenden Arbeit z.B. der Anteil an

jungen Patienten und Männern erhöht war. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass das Patientenkollektiv übermäßig viele komplexe bzw. außergewöhnliche Fälle enthielt. Da die Memory-Klinik an die Psychiatrie des Universitätsklinikums angebunden ist, ist möglicherweise auch der Anteil an Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen wie Depression erhöht.

Die Interpretation der Ergebnisse ist erschwert, da die Patienten zwar am gleichen Zentrum aber von unterschiedlichen Untersuchern begutachtet wurden. Trotz einer sorgfältig durchgeführten Anamnese und Untersuchung können die Ergebnisse von Untersucher zu Untersucher leicht variieren.

Eine weitere Schwäche war, dass nur die MRT Befunde und nicht die originalen Bilddatensätze vorlagen. Somit musste man sich auf die Einschätzung der befundenden Neuroradiologen verlassen, die vermutlich von Person zu Person auch etwas variierten.

In der vorliegenden Arbeit wurden häufig Regressionsmodelle verwendet, die sich formal auf ein multiples Modell mit mehreren erklärenden Variablen X_1, \dots, X_n verallgemeinern lassen durch folgende Formel:

$$Y = \alpha + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n$$

Hiermit lässt sich der gemeinsame lineare Einfluss der erklärenden Variablen X_1, \dots, X_n auf die Zielvariable Y untersuchen. Dieses allgemeine Modell hat in der medizinischen Statistik eine große Bedeutung. Möchte man den Zusammenhang zwischen einer erklärenden Variable X_1 auf die Zielvariable Y untersuchen, müssen auch andere Variablen mit einem möglichen Einfluss im Modell berücksichtigt werden. Nur so kann der Einfluss von X_1 auf Y möglichst unverzerrt eingeschätzt werden (Duleba and Olive 1996, Bender, Ziegler et al. 2007).

Das Effektmaß einer erklärenden Variable X_1 wird durch den Regressionskoeffizienten β_1 angegeben, der nach den anderen im Modell enthaltenen Variablen adjustiert wird. R^2 stellt ein Maß für den prädiktiven Wert eines Regressionsmodells dar und gibt den Anteil der Varianz der Zielvariablen Y an, der durch alle Variablen im Modell gemeinsam erklärt werden kann (Bender, Ziegler et al. 2007).

Eine hervorzuhebende Stärke der Studie ist, dass die Daten an einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv monozentrisch erhoben wurden und dass die Diagnostik nach standardisierten Vorgehen erfolgte. Die Patienten wurden ausführlich neuropsychologisch untersucht, strukturelle und funktionelle Bildgebung und ggf. Liquorpunktion ergänzten die Untersuchungen. Erfahrene Ärzte stellten die Diagnosen, so dass davon auszugehen ist, dass die Rate der Fehldiagnosen ausgesprochen gering war.

Trotz der gemachten methodenkritischen Überlegungen stellt die Arbeit Ergebnisse zur Verfügung, die das Verständnis des Krankheitsbildes der Alzheimer-Demenz verbessern können. Ergebnisse von Studien an Männern mit AD lassen sich eben nicht eins zu eins auf Frauen übertragen, da gezeigt wurde, dass entscheidende Unterschiede zwischen den Geschlechtern existieren. Deutlich wurde, dass insbesondere die geschlechtsspezifische Forschung von großer Bedeutung ist, und hier noch ein großer Nachholbedarf herrscht. Nur so können neue Präventionsmaßnahmen und Therapiemöglichkeiten entwickelt werden.

5 Zusammenfassung

Bei der Alzheimer-Demenz kommt es zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistungen und anderer kognitiver Fähigkeiten. Das alltägliche Leben wird zunehmend beeinträchtigt, wodurch die Selbstständigkeit immer mehr eingeschränkt wird. Dieser Prozess findet schleichend statt und schreitet unaufhaltsam voran. Bis zum Jahr 2050 wird sich die Zahl der Erkrankten in Deutschland verdoppeln. Frauen sind häufiger von der Alzheimer-Demenz betroffen als Männer. Die vorliegende Arbeit hat sich das Ziel gesetzt, zu untersuchen, ob sich die Alzheimer-Demenz in Bezug auf ihre klinische Ausprägung, Biomarker oder genetische Grundlagen zwischen weiblichen und männlichen Patienten unterscheidet.

In die Studie wurden 559 Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit gestellt wurde und bei denen eine ausführliche Diagnostik sowie strukturelle und funktionelle zerebrale Bildgebung und/oder eine Liquorpunktion durchgeführt worden war.

Dieses Patientenkollektiv diente als Grundlage der Auswertungen der hier vorliegenden Arbeit, wobei der Fokus auf etwaige geschlechtsspezifische Unterschiede sowie auf den Einfluss des ApoE e4 Allels lag. Es konnten einige statistisch signifikante Unterschiede gezeigt werden. Frauen wiesen eine geringere Schulbildung auf als Männer und der Anteil an fortgeschrittenen Demenzstadien war bei den Frauen erhöht.

Auch in einigen Bereichen der Neuropsychologischen Testbatterie zeigte sich ein Geschlechtsunterschied dahingehend, dass Frauen schlechter abschnitten als Männer bei der leichten und mittelgradigen Demenz (CDR=1 und CDR=2) in den Tests „Visuokonstruktion“ und „Visuokonstruktion Abruf“, im Stadium CDR=2 im Test „Wiedererkennen Wortliste“, im CDR Stadium 1 im Test „Benennen“ und im CDR Stadium 0,5 im Test „Abruf Wortliste“.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Frauen mit Alzheimer-Demenz höhere Gesamt-Tau Konzentrationen im Liquor als Männer aufweisen, wohingegen sich bei Phospho-Tau und beta-Amyloid keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigten. In Bezug auf die Risikofaktoren

für eine Alzheimer-Demenz (Diabetes mellitus, Hypertonie und Depression) wurden keine Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit deutlich. Frauen waren häufiger an einer Hypothyreose erkrankt. Inwieweit dies einen eigenständigen Risikofaktor darstellt, muss jedoch noch weiter untersucht werden. Ebenso konnten keine Unterschiede in der kranialen Magnetresonanztomographie und in der Einschränkung der Alltagsaktivitäten gefunden werden.

In der vorliegenden Arbeit lag ein Zusammenhang zwischen der beta-Amyloid Konzentration im Liquor und der Anzahl der Risikoallele ApoE e4 vor: Patienten mit zwei e4 Allelen hatten signifikant niedrigere beta-Amyloid-Konzentrationen im Liquor als Patienten mit einem oder keinem ApoE e4 Allel. Bei den Frauen zeigte sich ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl der ApoE e4 Allele und der beta-Amyloid-Konzentration im Liquor, bei den Männern hingegen konnte dieser Effekt nicht festgestellt werden.

Bei den anderen untersuchten Parametern zeigten sich keine Zusammenhänge mit der Anzahl der ApoE e4 Allele.

Insgesamt liegen bislang erstaunlich wenige Studien vor, die sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden befassen haben. Es ist wichtig die Forschung auf diesem Gebiet weiter voranzutreiben. Die Detektion von etwaigen Geschlechtsunterschieden könnte einen Beitrag dazu leisten, ein noch besseres Verständnis der Alzheimer-Krankheit, ihrer Pathogenese und möglicher Risikofaktoren sowie der klinischen Ausprägung, welche durch die zerebralen Veränderungen hervorgerufen wird, zu erhalten. Dies ist die Grundlage für die Entwicklung erfolgreicher Präventions- und Therapiemaßnahmen.

6 Literaturverzeichnis

- Alex, L., A. Fjellman Wiklund, B. Lundman, M. Christianson and A. Hammarstrom (2012). "Beyond a dichotomous view of the concepts of 'sex' and 'gender' focus group discussions among gender researchers at a medical faculty." PLoS One 7(11): e50275.
- Alonso, A. C., I. Grundke-Iqbal and K. Iqbal (1996). "Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules." Nat Med 2(7): 783-787.
- Alzheimer, A. (1911). "Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 4(1): 356-385.
- Andreasen, N., L. Minthon, P. Davidsson, E. Vanmechelen, H. Vanderstichele, B. Winblad and K. Blennow (2001). "Evaluation of csf-tau and csf-a β 42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice." Arch Neuro 58(3): 373-379.
- Arvanitakis, Z., R. S. Wilson, J. L. Bienias, D. A. Evans and D. A. Bennett (2004). "Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function." Arch Neurol 61(5): 661-666.
- Augustinack, J. C., A. Schneider, E. M. Mandelkow and B. T. Hyman (2002). "Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease." Acta Neuropathol 103(1): 26-35.
- Austad, S. N. (2006). "Why women live longer than men: sex differences in longevity." Gend Med 3(2): 79-92.
- Ballmaier, M., J. T. O'Brien, E. J. Burton, P. M. Thompson, D. E. Rex, K. L. Narr, I. G. McKeith, H. DeLuca and A. W. Toga (2004). "Comparing gray matter loss profiles between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using cortical pattern matching: diagnosis and gender effects." Neuroimage 23(1): 325-335.

- Barnes, L. L., R. S. Wilson, J. L. Bienias, J. A. Schneider, D. A. Evans and D. A. Bennett (2005). "Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology." *Arch Gen Psychiatry* 62(6): 685-691.
- Bayles, K. A., T. Azuma, R. F. Cruz, C. K. Tomoeda, J. A. Wood and E. B. Montgomery, Jr. (1999). "Gender differences in language of Alzheimer disease patients revisited." *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13(3): 138-146.
- Beinhoff, U., H. Tumani, J. Brettschneider, D. Bittner and M. W. Riepe (2008). "Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." *J Neurol* 255(1): 117-122.
- Bender, R., A. Ziegler and S. Lange (2007). "Multiple regression." *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1: e30-32.
- Bickel, H. (2014). "Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen." Retrieved 20.03.15, from https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf.
- Biernat, J., N. Gustke, G. Drewes, E. M. Mandelkow and E. Mandelkow (1993). "Phosphorylation of Ser262 strongly reduces binding of tau to microtubules: distinction between PHF-like immunoreactivity and microtubule binding." *Neuron* 11(1): 153-163.
- Blennow, K. (2004). "Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease." *NeuroRx* 1(2): 213-225.
- Bucksch, J., E. Finne, S. Glucks and P. Kolip (2012). "[Time trends in sex differences in adolescents' health behaviour from 2001 to 2010]." *Gesundheitswesen* 74 Suppl: S56-62.
- Buckwalter, J. G., E. Sobel, M. E. Dunn, M. M. Diz and V. W. Henderson (1993). "Gender differences on a brief measure of cognitive functioning in Alzheimer's disease." *Arch Neurol* 50(7): 757-760.
- Butterfield, D. A. (2002). "Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review." *Free Radic Res* 36(12): 1307-1313.

- Callen, D. J., S. E. Black, C. B. Caldwell and C. L. Grady (2004). "The influence of sex on limbic volume and perfusion in AD." *Neurobiol Aging* 25(6): 761-770.
- Canetto, S. S. and I. Sakinofsky (1998). "The gender paradox in suicide." *Suicide and Life-Threatening Behavior* 28(1): 1-23.
- Carter, C. L., E. M. Resnick, M. Mallampalli and A. Kalbarczyk (2012). "Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research." *J Womens Health (Larchmt)* 21(10): 1018-1023.
- Chiamvimonvat, V. and L. Sternberg (1998). "Coronary artery disease in women." *Can Fam Physician* 44: 2709-2717.
- Chopra, K. K., A. Ravindran, S. H. Kennedy, B. Mackenzie, S. Matthews, H. Anisman, R. M. Bagby, P. Farvolden and R. D. Levitan (2009). "Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression." *Psychoneuroendocrinology* 34(8): 1235-1241.
- Cooper, A. and E. L. Smith (2011). "Homicide trends in the United States, 1980-2008." Bureau of Justice Statistics (BJS). Department of Justice. Reports & Trends. Washington, DC: BJS: 36.
- Corder, E. H., A. M. Saunders, W. J. Strittmatter, D. E. Schmechel, P. C. Gaskell, G. W. Small, A. D. Roses, J. L. Haines and M. A. Pericak-Vance (1993). "Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families." *Science* 261(5123): 921-923.
- Dal Forno, G., M. T. Palermo, J. E. Donohue, H. Karagiozis, A. B. Zonderman and C. H. Kawas (2005). "Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease." *Ann Neurol* 57(3): 381-387.
- Dale, K. M., C. I. Coleman, S. A. Shah, A. A. Patel, J. Kluger and C. M. White (2007). "Impact of gender on statin efficacy." *Curr Med Res Opin* 23(3): 565-574.
- Damoiseaux, J. S., W. W. Seeley, J. Zhou, W. R. Shirer, G. Coppola, A. Karydas, H. J. Rosen, B. L. Miller, J. H. Kramer and M. D. Greicius (2012). "Gender modulates the APOE epsilon4 effect in healthy older adults: convergent evidence from functional brain connectivity and spinal fluid tau levels." *J Neurosci* 32(24): 8254-8262.

- Delano-Wood, L., W. S. Houston, J. A. Emond, N. L. Marchant, D. P. Salmon, D. V. Jeste, L. J. Thal and M. W. Bondi (2008). "APOE genotype predicts depression in women with Alzheimer's disease: a retrospective study." *Int J Geriatr Psychiatry* 23(6): 632-636.
- Duara, R., W. W. Barker, R. Lopez-Alberola, D. A. Loewenstein, L. B. Grau, D. Gilchrist, S. Sevush and S. St George-Hyslop (1996). "Alzheimer's disease: interaction of apolipoprotein E genotype, family history of dementia, gender, education, ethnicity, and age of onset." *Neurology* 46(6): 1575-1579.
- Duleba, A. J. and D. L. Olive (1996). "Regression analysis and multivariate analysis." *Semin Reprod Endocrinol* 14(2): 139-153.
- Edland, S. D., Y. Xu, M. Plevak, P. O'Brien, E. G. Tangalos, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2002). "Total intracranial volume: normative values and lack of association with Alzheimer's disease." *Neurology* 59(2): 272-274.
- Erzigkeit, H., H. Lehfeld, J. Pena-Casanova, F. Bieber, C. Yekrangi-Hartmann, M. Rupp, F. Rappard, K. Arnold and I. Hindmarch (2001). "The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries." *Dement Geriatr Cogn Disord* 12(5): 348-358.
- Etgen, T., D. Sander, H. Bickel and H. Förstl (2011). "Leichte kognitive Störung und Demenz."
- Farrer, L. A., L. A. Cupples, J. L. Haines, B. Hyman, W. A. Kukull, R. Mayeux, R. H. Myers, M. A. Pericak-Vance, N. Risch and C. M. van Duijn (1997). "Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium." *JAMA* 278(16): 1349-1356.

- Folquitto, J. C., S. E. Bustamante, S. B. Barros, D. Azevedo, M. A. Lopes, S. R. Hototian, W. Jacob Filho, J. Litvoc and C. M. Bottino (2007). "The Bayer: Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging." *Rev Bras Psiquiatr* 29(4): 350-353.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *J Psychiatr Res* 12(3): 189-198.
- Fratiglioni, L., M. Grut, Y. Forsell, M. Viitanen, M. Grafstrom, K. Holmen, K. Ericsson, L. Backman, A. Ahlbom and B. Winblad (1991). "Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education." *Neurology* 41(12): 1886-1892.
- Galasko, D., L. Chang, R. Motter, C. M. Clark, J. Kaye, D. Knopman, R. Thomas, D. Kholodenko, D. Schenk, I. Lieberburg, B. Miller, R. Green, R. Basherad, L. Kertiles, M. A. Boss and P. Seubert (1998). "High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype." *Arch Neurol* 55(7): 937-945.
- Galasko, D. D., L. L. Chang, R. R. Motter, Clark, C.M., Kaye, J., Knopman, D., Thomas, R., Kholodenko, D., Schenk, D., Lieberburg, I., Miller, B., Green, R., Basherad, R., Kertiles, L., Boss, M. A. and Seubert, P. (1998). "High cerebrospinal fluid tau and low amyloid β 42 levels in the clinical diagnosis of alzheimer disease and relation to apolipoprotein e genotype." *Archives of Neurology* 55(7): 937-945.
- Ganguli, M., L. A. Burmeister, E. C. Seaberg, S. Belle and S. T. DeKosky (1996). "Association between dementia and elevated TSH: a community-based study." *Biol Psychiatry* 40(8): 714-725.
- Gardner, W., K. A. Pajer, K. J. Kelleher, S. H. Scholle and R. C. Wasserman (2002). "Child sex differences in primary care clinicians' mental health care of children and adolescents." *Arch Pediatr Adolesc Med* 156(5): 454-459.

- Geary, D. C. (1998). „Male, female: The evolution of human sex differences.“ Washington, DC, US, American Psychological Association.
- Gerstorf, D., N. Ram, C. Hoppmann, S. L. Willis and K. W. Schaie (2011). "Cohort differences in cognitive aging and terminal decline in the Seattle Longitudinal Study." *Dev Psychol* 47(4): 1026-1041.
- Giedd, J. N., A. Raznahan, K. L. Mills and R. K. Lenroot (2012). "Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy." *Biol Sex Differ* 3(1): 19.
- Green, R. C., L. Cupples, A. Kurz (2003). "Depression as a risk factor for Alzheimer disease: The Mirage study." *Arch Neurol* 60(5): 753-759.
- Hall, J. R., H. T. Vo, L. A. Johnson, R. C. Barber and S. E. O'Bryant (2011). "The link between cognitive measures and ADLs and IADL functioning in mild Alzheimer's: What has gender got to do with It?" *Int J Alzheimers Dis* 2011: 276734.
- Hebert, L. E., P. A. Scherr, J. L. Bienias, D. A. Bennett and D. A. Evans (2003). "Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census." *Arch Neurol* 60(8): 1119-1122.
- Hebert, L. E., R. S. Wilson, D. W. Gilley, L. A. Beckett, P. A. Scherr, D. A. Bennett and D. A. Evans (2000). "Decline of language among women and men with Alzheimer's disease." *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 55(6): P354-360.
- Henderson, V. W. and J. G. Buckwalter (1994). "Cognitive deficits of men and women with Alzheimer's disease." *Neurology* 44(1): 90-96.
- Holtzman, D. M., J. C. Morris and A. M. Goate (2011). "Alzheimer's disease: the challenge of the second century." *Sci Transl Med* 3(77): 77sr71.
- Kalmijn, S., K. M. Mehta, H. A. Pols, A. Hofman, H. A. Drexhage and M. M. Breteler (2000). "Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study." *Clin Endocrinol (Oxf)* 53(6): 733-737.
- Katzman, R. (1993). "Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease." *Neurology* 43(1): 13-20.

- Kautzky-Willer, A. (2014). "[Gender medicine: Sex- and gender-specific aspects of clinical medicine.]" Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.
- Kendler, K. S., J. Myers and C. A. Prescott (2005). "Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs." *Am J Psychiatry* 162(2): 250-256.
- Kidron, D., S. E. Black, P. Stanchev, B. Buck, J. P. Szalai, J. Parker, C. Szekely and M. J. Bronskill (1997). "Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education." *Neurology* 49(6): 1504-1512.
- Kivipelto, M., E. L. Helkala, M. P. Laakso, T. Hanninen, M. Hallikainen, K. Alhainen, H. Soininen, J. Tuomilehto and A. Nissinen (2001). "Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study." *BMJ* 322(7300): 1447-1451.
- Kivipelto, M., T. Ngandu, L. Fratiglioni, M. Viitanen, I. Kareholt, B. Winblad, E. L. Helkala, J. Tuomilehto, H. Soininen and A. Nissinen (2005). "Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease." *Arch Neurol* 62(10): 1556-1560.
- Krieger, N. (2003). "Genders, sexes, and health: what are the connections--and why does it matter?" *Int J Epidemiology* 32(4): 652-657.
- Kwok, Y., C. Kim, D. Grady, M. Segal and R. Redberg (1999). "Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women." *Am J Cardiol* 83(5): 660-666.
- Lansbury, P. T., Jr., P. R. Costa, J. M. Griffiths, E. J. Simon, M. Auger, K. J. Halverson, D. A. Kocisko, Z. S. Hendsch, T. T. Ashburn, R. and G. Spencer (1995). "Structural model for the beta-amyloid fibril based on interstrand alignment of an antiparallel-sheet comprising a C-terminal peptide." *Nat Struct Biol* 2(11): 990-998.

- Launer, L. J., K. Andersen, M. E. Dewey, L. Letenneur, A. Ott, L. A. Amaducci, C. Brayne, J. R. Copeland, J. F. Dartigues, P. Kragh-Sorensen, A. Lobo, J. M. Martinez-Lage, T. Stijnen and A. Hofman (1999). "Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia." *Neurology* 52(1): 78-84.
- Laurin, D., R. Verreault, J. Lindsay, K. MacPherson and K. Rockwood (2001). "Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons." *Arch Neurol* 58(3): 498-504.
- Lee, V. M., B. J. Balin, L. Otvos, Jr. and J. Q. Trojanowski (1991). "A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau." *Science* 251(4994): 675-678.
- Lendon, C. L., F. Ashall and A. M. Goate (1997). "Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics." *JAMA* 277(10): 825-831.
- Letenneur, L., V. Gilleron, D. Commenges, C. Helmer, J. M. Orgogozo and J. F. Dartigues (1999). "Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(2): 177-183.
- Lindsay, J., D. Laurin, R. Verreault, R. Hebert, B. Helliwell, G. B. Hill and I. McDowell (2002). "Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging." *Am J Epidemiol* 156(5): 445-453.
- Liu, C. C., T. Kanekiyo, H. Xu and G. Bu (2013). "Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy." *Nat Rev Neurol* 9(2): 106-118.
- Liu, R., X. Sui, J. N. Laditka, T. S. Church, N. Colabianchi, J. Hussey and S. N. Blair (2012). "Cardiorespiratory fitness as a predictor of dementia mortality in men and women." *Med Sci Sports Exerc* 44(2): 253-259.

- Livney, M. G., C. M. Clark, J. H. Karlawish, S. Cartmell, M. Negron, J. Nunez, S. X. Xie, F. Entenza-Cabrera, I. E. Vega and S. E. Arnold (2011). "Ethnoracial differences in the clinical characteristics of Alzheimer's disease at initial presentation at an urban Alzheimer's disease center." *Am J Geriatr Psychiatry* 19(5): 430-439.
- Luboshitzky, R., A. S. Oberman, N. Kaufman, N. Reichman and E. Flatau (1996). "Prevalence of cognitive dysfunction and hypothyroidism in an elderly community population." *Isr J Med Sci* 32(1): 60-65.
- Marra, C., M. Ferraccioli and G. Gainotti (2007). "Gender-related dissociations of categorical fluency in normal subjects and in subjects with Alzheimer's disease." *Neuropsychology* 21(2): 207-211.
- Mayeux, R., M. Sano, J. Chen, T. Tatemichi and Y. Stern (1991). "Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders." *Arch Neurol* 48(3): 269-273.
- Mayeux, R. and Y. Stern (2012). "Epidemiology of Alzheimer disease." *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(8).
- McGregor, A. J., K. Templeton, M. R. Kleinman and M. R. Jenkins (2013). "Advancing sex and gender competency in medicine: sex & gender women's health collaborative." *Biol Sex Differ* 4(1): 11.
- McPherson, S., C. Back, J. G. Buckwalter and J. L. Cummings (1999). "Gender-related cognitive deficits in Alzheimer's disease." *Int Psychogeriatr* 11(2): 117-122.
- Mielke, M. M., P. Vemuri and W. A. Rocca (2014). "Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences." *Clin Epidemiol* 6: 37-48.
- Miller, V. M. (2014). "Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine?" *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306(6): H781-788.
- Mora, S., R. J. Glynn, J. Hsia, J. G. MacFadyen, J. Genest and P. M. Ridker (2010). "Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in

- Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials." *Circulation* 121(9): 1069-1077.
- Morris, J. C., A. Heyman, R. C. Mohs, J. P. Hughes, G. van Belle, G. Fillenbaum, E. D. Mellits and C. Clark (1989). "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." *Neurology* 39(9): 1159-1165.
 - Morris, J. C., C. M. Roe, C. Xiong, A. M. Fagan, A. M. Goate, D. M. Holtzman and M. A. Mintun (2010). "APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging." *Ann Neurol* 67(1): 122-131.
 - Mortel, K. F., J. S. Meyer, B. Herod and J. Thornby (1995). "Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types." *Dementia* 6(1): 55-62.
 - Nolen-Hoeksema, S. (2001). "Gender differences in depression." *Current directions in psychological science* 10(5): 173-176.
 - Nolen-Hoeksema, S. and J. S. Girgus (1994). "The emergence of gender differences in depression during adolescence." *Psychol Bull* 115(3): 424-443.
 - Nolen-Hoeksema, S., J. Larson and C. Grayson (1999). "Explaining the gender difference in depressive symptoms." *J Pers Soc Psychol* 77(5): 1061-1072.
 - O'Bryant, S. E., S. C. Waring, C. M. Cullum, J. Hall, L. Lacritz, P. J. Massman, P. J. Lupo, J. S. Reisch and R. Doody (2008). "Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study." *Arch Neurol* 65(8): 1091-1095.
 - Oksuzyan, A., K. Juel, J. W. Vaupel and K. Christensen (2008). "Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging." *Aging Clin Exp Res* 20(2): 91-102.

- Perneczky, R., A. Drzezga, J. Diehl-Schmid, Y. Li and A. Kurz (2007). "Gender differences in brain reserve : an (18)F-FDG PET study in Alzheimer's disease." *J Neurol* 254(10): 1395-1400.
- Pusswald, G., J. Lehrner, M. Hagmann, P. Dal-Bianco, T. Benke, M. Loitfelder, J. Marksteiner, J. Mosbacher, G. Ransmayr, G. Sanin and R. Schmidt (2015). "Gender-specific differences in cognitive profiles of patients with Alzheimer's disease: Results of the Prospective Dementia Registry Austria (PRODEM-Austria)." *J Alzheimers Dis* 46(3): 631-637.
- Raber, J., D. Wong, M. Buttini, M. Orth, S. Bellosa, R. E. Pitas, R. W. Mahley and L. Mucke (1998). "Isoform-specific effects of human apolipoprotein E on brain function revealed in ApoE knockout mice: increased susceptibility of females." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(18): 10914-10919.
- Redberg, R. F. (1998). "Coronary artery disease in women: understanding the diagnostic and management pitfalls." *Medscape Womens Health* 3(5): 1.
- Regitz-Zagrosek, V. (2012). "Sex and gender differences in health. Science & Society Series on Sex and Science." *EMBO Rep* 13(7): 596-603.
- Ridker, P. M., N. R. Cook, I. M. Lee, D. Gordon, J. M. Gaziano, J. E. Manson, C. H. Hennekens and J. E. Buring (2005). "A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women." *N Engl J Med* 352(13): 1293-1304.
- Ripich, D. N., S. A. Petrill, P. J. Whitehouse and E. W. Ziol (1995). "Gender differences in language of AD patients: a longitudinal study." *Neurology* 45(2): 299-302.
- Saczynski, J. S., A. Beiser, S. Seshadri, S. Auerbach, P. A. Wolf and R. Au (2010). "Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study." *Neurology* 75(1): 35-41.
- Scarmeas, N., S. M. Albert, J. J. Manly and Y. Stern (2006). "Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(3): 308-316.

- Seeman, M. V. (2006). "Gender Issues in Psychiatry." *Focus* 4(1): 3-5.
- Serke, M., F. Stanzel and M. Westhoff (2013). "[Gender-specific difference in lung cancer]." *Pneumologie* 67(5): 270-279.
- Shalat, S. L., B. Seltzer, C. Pidcock and E. L. Baker, Jr. (1987). "Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study." *Neurology* 37(10): 1630-1633.
- Shaw, L. M., H. Vanderstichele, M. Knapik-Czajka, C. M. Clark, P. S. Aisen, R. C. Petersen, K. Blennow, H. Soares, A. Simon, P. Lewczuk, R. Dean, E. Siemers, W. Potter, V. M. Lee and J. Q. Trojanowski (2009). "Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects." *Ann Neurol* 65(4): 403-413.
- Shehab, A., B. Al-Dabbagh, K. F. AlHabib, A. A. Alsheikh-Ali, W. Almahmeed, K. Sulaiman, A. Al-Motarreb, N. Nagelkerke, J. Al Suwaidi, A. Hersi, H. Al Faleh, N. Asaad, S. Al Saif and H. Amin (2013). "Gender disparities in the presentation, management and outcomes of acute coronary syndrome patients: data from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2)." *PLoS One* 8(2): e55508.
- Shimokawa, M., K. Yanagisawa, H. Nishiye and T. Miyatake (1993). "Identification of amyloid precursor protein in synaptic plasma membrane." *Biochem Biophys Res Commun* 196(1): 240-244.
- Simon, R. W. (1995). "Gender, multiple roles, role meaning, and mental health." *J Health Soc Behav* 36(2): 182-194.
- Sjogren, M., P. Davidsson, M. Tullberg, L. Minthon, A. Wallin, C. Wikkelso, A. K. Granerus, H. Vanderstichele, E. Vanmechelen and K. Blennow (2001). "Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(5): 624-630.
- Skoog, I., B. Lernfelt, S. Landahl, B. Palmertz, L. A. Andreasson, L. Nilsson, G. Persson, A. Oden and A. Svanborg (1996). "15-year longitudinal study of blood pressure and dementia." *Lancet* 347(9009): 1141-1145.

- Skup, M., H. Zhu, Y. Wang, K. S. Giovanello, J. A. Lin, D. Shen, F. Shi, W. Gao, W. Lin, Y. Fan and H. Zhang (2011). "Sex differences in grey matter atrophy patterns among AD and aMCI patients: results from ADNI." *Neuroimage* 56(3): 890-906.
- Steiner, M., E. Dunn and L. Born (2003). "Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond." *J Affect Disord* 74(1): 67-83.
- Sunderland, T., G. Linker, N. Mirza, K. T. Putnam, D. L. Friedman, L. H. Kimmel, J. Bergeson, G. J. Manetti, M. Zimmermann, B. Tang, J. J. Bartko and R. M. Cohen (2003). "Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease." *JAMA* 289(16): 2094-2103.
- Tan, Z. S., A. Beiser, R. S. Vasan, R. Au, S. Auerbach, D. P. Kiel, P. A. Wolf and S. Seshadri (2008). "Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study." *Arch Intern Med* 168(14): 1514-1520.
- Thies, W., L. Bleiler and A. Alzheimer's (2013). "2013 Alzheimer's disease facts and figures." *Alzheimers Dement* 9(2): 208-245.
- Tiraboschi, P., L. A. Hansen, L. J. Thal and J. Corey-Bloom (2004). "The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD." *Neurology* 62(11): 1984-1989.
- Torgrimson, B. N. and C. T. Minson (2005). "Sex and gender: what is the difference?" *J Appl Physiol* (1985) 99(3): 785-787.
- Ungar, L., A. Altmann and M. D. Greicius (2014). "Apolipoprotein E, gender, and Alzheimer's disease: an overlooked, but potent and promising interaction." *Brain Imaging Behav* 8(2): 262-273.
- Ward, A., S. Crean, C. J. Mercaldi, J. M. Collins, D. Boyd, M. N. Cook and H. M. Arrighi (2012). "Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." *Neuroepidemiology* 38(1): 1-17.
- Weingarten, M. D., A. H. Lockwood, S. Y. Hwo and M. W. Kirschner (1975). "A protein factor essential for microtubule assembly." *Proc Natl Acad Sci U S A* 72(5): 1858-1862.

- Wizemann TM, P. M. (2001). "Exploring the biological contributions to human health: does sex matter?" J Womens Health Gend Based Med 10(5): 433-439.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geburtsjahre im Patientenkollektiv.....	22
Abbildung 2: Verteilung des Alters bei Onset (n=546).....	23
Abbildung 3: Alter bei Erstkontakt (n=551).....	25
Abbildung 4: Latenzzeit in Jahren zwischen Symptombeginn und Erstkontakt (n=525).....	26
Abbildung 5: Ausbildungsjahre (n=529).....	27
Abbildung 6: Verteilung der diagnostischen Untersuchungen im Kollektiv	30
Abbildung 7: Verteilung der CDR Werte (n=522).....	33
Abbildung 8: Zusammenhang CDR- Ausbildungsjahre (n=496).....	35
Abbildung 9: B-ADL Boxplot.....	46
Abbildung 10: Tau im Liquor.....	48
Abbildung 11: Phospho-Tau im Liquor.....	49
Abbildung 12: Beta-Amyloid im Liquor.....	49
Abbildung 13: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf Alter bei Beginn der Symptome (n=414)	53
Abbildung 14: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf das Alter beim Erstkontakt.....	54
Abbildung 15: Schulbildung	55
Abbildung 16: CDR in Abhängigkeit von der Anzahl des ApoE e4 Allels.....	58
Abbildung 17: Bayer ADL.....	60
Abbildung 18: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf die beta-Amyloid-Konzentration im Liquor.....	62

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Alter bei Onset (n=546) und Alter bei Erstkontakt (n=551).....	23
Tabelle 2: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf early-onset und late-onset Alzheimer-Demenz (n=558).....	24
Tabelle 3: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Latenz zwischen Onset und Erstkontakt (n=525).....	26
Tabelle 4: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ausbildungsjahre (n=529).	28
Tabelle 5: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Laborauffälligkeiten.....	29
Tabelle 6: Verteilung ApoE Allele (n=559).....	31
Tabelle 7: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Anzahl ApoE e4 Allele (n=425).....	31
Tabelle 8: Ordinale Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den CDR-Wert.....	34
Tabelle 9: Zusammenhang CDR-Ausbildungsjahre.....	35
Tabelle 10: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest.....	36
Tabelle 11: CDR 0,5: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest.....	37
Tabelle 12: CDR 1: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest.....	38
Tabelle 13: CDR 2: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest.....	38
Tabelle 14: CDR 3: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Ergebnisse CERAD und Uhrentest.....	39
Tabelle 15: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Wortflüssigkeit".....	40
Tabelle 16: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Benennen".....	40
Tabelle 17: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den MMSE.....	41

Tabelle 18: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Wortliste lernen".....	42
Tabelle 19: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Visuokonstruktion".....	42
Tabelle 20: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Abruf Wortliste".....	43
Tabelle 21: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Wiedererkennen Wortliste".....	44
Tabelle 22: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Test "Visuokonstruktion Abruf".....	44
Tabelle 23: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Uhrentest.....	45
Tabelle 24: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Bayer ADL Gesamtpunktsumme (n=162).....	46
Tabelle 25: Merkmale der Patienten mit Lumbalpunktion (n=139).....	47
Tabelle 26: Neurodegenerationsmarker im Liquor.....	48
Tabelle 27: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf die Tau-Konzentration im Liquor.....	50
Tabelle 28: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Grad der Atrophie im cMRT.....	51
Tabelle 29: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Fokus der Hirnatrophie im cMRT (n=208).....	51
Tabelle 30: Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf White matter lesions im cMRT.....	52
Tabelle 31: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf das Alter bei Beginn der Symptome (n=414)	53
Tabelle 32: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf Alter bei Erstkontakt (n=418).....	54
Tabelle 33: Schulbildung in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele....	55
Tabelle 34: Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Laborauffälligkeiten in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele.....	57

Tabelle 35: Einfluss der Anzahl der ApoE e4 Allele auf den Schweregrad der Demenz (n=394).....	58
Tabelle 36: Ergebnisse in CERAD und Uhrentest in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele.....	59
Tabelle 37: Bayer-ADL: Gesamtsumme in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele.....	60
Tabelle 38: Konzentrationen der Neurodegenerationsmarker im Liquor bei Patienten mit keinem, einen oder zwei ApoE e4 Allelen.....	61
Tabelle 39: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf die beta-Amyloid-Konzentration im Liquor.....	62
Tabelle 40: Grad der Atrophie im cMRT in Abhängigkeit von der Anzahl des ApoE e4 Allels.....	63
Tabelle 41: Fokus der Atrophie in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele.....	64
Tabelle 42: White matter lesions im CMRT in Abhängigkeit von der Anzahl der ApoE e4 Allele.....	64

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Janine Diehl-Schmid für die Überlassung des Themas meiner Dissertation, die hervorragende Betreuung und stete Unterstützung.

Außerdem möchte ich meiner Freundin Tabea Hildebrandt danken für die Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung.

Vielen Dank auch an Frau Dipl.-Stat. Ina-Christine Rondak (Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie - Klinikum rechts der Isar der TU München) für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ich danke meiner Familie, die mich immer unterstützt hat und mir alles erst ermöglicht hat.