

Technische Universität München

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

**Unterschiede zwischen früh und spät beginnender Alzheimer-
Demenz**

Hannah Tabea Hildebrandt

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Janine S. J. Diehl-Schmid
2. Prof. Dr. Johann Förstl

Die Dissertation wurde am 12.06.2020 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.11.2020
angenommen.

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Geschichte.....	1
1.2 Symptome der Alzheimer-Krankheit.....	1
1.3 Diagnostik der Alzheimer-Krankheit.....	2
1.4 Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit.....	4
1.5 Epidemiologie der Alzheimer-Krankheit.....	4
1.6 Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit.....	5
1.6.1 Alter.....	5
1.6.2 Genetische Risikofaktoren.....	5
1.6.3 Andere Risikofaktoren.....	6
1.7 Unterschiede zwischen früh und spät beginnender Alzheimer Demenz.....	7
2 Methoden	11
2.1 Patienten.....	11
2.2 Statistik.....	12
3 Ergebnisse	13
3.1 Alter bei Erstvorstellung.....	13
3.2 Alter bei Beginn der ersten Symptome.....	14
3.3 Geschlecht.....	14
3.4 Diagnostische Latenz.....	15
3.5 Schulbildung.....	17
3.6 Familienanamnese.....	17
3.7 Somatische Anamnese.....	18
3.8 ApoE.....	20

3.9 Schweregrad der Demenz.....	21
3.10 CERAD-Testbatterie.....	22
3.11 Uhrentest nach Shulman.....	24
3.12 Bayer-ADL-Skala.....	25
3.13 Liquordiagnostik.....	26
3.14 Kraniale Kernspintomographie.....	28
3.14.1 Hirnatrophie.....	28
3.14.2 Fokus der Hirnatrophie.....	30
3.14.3 Zerebrale white matter lesions, Infarkte und Lakunen	31
3.15 Einfluss der Anzahl der Apo* ϵ 4 Allele.....	33
3.15.1 Altersverteilung.....	33
3.15.2 Geschlechtsverteilung.....	34
3.15.3 Diagnostische Latenz.....	35
3.15.4 Schulbildung.....	35
3.15.5 Familienanamnese.....	36
3.15.6 Laborveränderungen und Anamnese.....	38
3.15.7 CDR-Werte, CERAD-Testbatterie und Uhrentest.....	39
3.15.8 Bayer-ADL-Skala.....	40
3.15.9 Liquordiagnostik.....	41
3.15.10 Kraniale Kernspintomographie.....	44
4 Diskussion.....	46
4.1 Interpretation der Ergebnisse.....	47
4.1.1 Demographische Daten, Schulbildung und diagnostische Latenz.....	47
4.1.2 Familienanamnese und somatische Anamnese.....	47
4.1.3 Neuropsychologische Testung.....	48
4.1.4 Liquordiagnostik.....	50
4.1.5 Kraniale Kernspintomographie.....	50
4.1.6 Einfluss der ApoE-Genotypen.....	52

4.2 Methodenkritische Überlegungen.....	55
5 Zusammenfassung.....	57
6 Anhang.....	59
6.1 Abbildungsverzeichnis.....	59
6.2 Tabellenverzeichnis.....	60
7 Literaturverzeichnis.....	63
8 Danksagungen.....	74

Abkürzungsverzeichnis

18-FDG-PET: 18-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie

A β -Peptid: Amyloid- β -Peptid

A β 42: Amyloid- β -Peptid mit 42 Aminosäuren

AD: Alzheimer Demenz

ADRDA: Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

ApoE: Apolipoprotein E

Bayer-ADL: Bayer-Activities-of-Daily-Living-Scale

betaAPP-Gen: beta-Amyloid-Precursor-Protein-Gen

BUN: Blood urea nitrogen

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

cMRT: craniale Magnetresonanztomographie

CDR: Clinical Dementia Rating

CRP: c-reaktives Protein

CT: Computertomographie

EOAD: Early-onset-Alzheimer-disease

ICD-10: International Classification of Diseases 10

LOAD: Late-onset-Alzheimer-disease

LOD: Late-onset-dementia

LP: Liquorpunktion

MCI: Mild Cognitive Impairment

N: Anzahl

NINCDS: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

p-Wert: Signifikanzwert

S: Standardabweichung

Sig.: Signifikanz

TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon

WML: White matter lesions

YOD: Young-onset-dementia

1 Einleitung

1.1 Geschichte

Alois Alzheimer veröffentlichte im Jahr 1907 seinen Bericht über die Beobachtungen seiner Patientin Auguste Deter, die mit 51 Jahren zunehmend Symptome zeigte, die man heute als typisch für eine Alzheimer-Demenz (AD) ansieht. Bei der Patientin zeigten sich anfangs Eifersuchtsideen und mit der Zeit eine zunehmende Gedächtnisschwäche. Sie hatte Schwierigkeiten, sich in bekannter Umgebung zurecht zu finden. Später kamen Probleme beim Lesen und Schreiben hinzu. Sie starb 4 ½ Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome. Zum Zeitpunkt ihres Todes war die Patientin bettlägrig und inkontinent. Die Autopsie der Patientin ergab eine generelle Atrophie des Gehirns und Neurofibrillenbündel in den Nervenzellen (Alzheimer, 1907).

1.2 Symptome der Alzheimer-Krankheit

Eines der typischerweise früh von den Patienten oder ihren Angehörigen bemerkten Symptome sind Probleme des episodischen Gedächtnisses, wobei Erinnerungen an Erlebnisse, die länger zurückliegen, länger erhalten bleiben als solche, die in der unmittelbaren Vergangenheit liegen (Alzheimer's Association, 2014). Auch das semantische Gedächtnis ist im Krankheitsverlauf beeinträchtigt und Schwierigkeiten mit Alltagsaktivitäten treten auf. Im Krankheitsverlauf werden zunehmend auch andere kognitive Bereiche eingeschränkt, wie beispielsweise die Sprache oder räumlich-visuelle Fähigkeiten, so dass im Verlauf zunächst die komplexen, dann die einfachen Aktivitäten des täglichen Lebens nicht mehr bewältigt werden können (Hodges, 2006; Koedam et al., 2010; Mayeux, 2010).

1.3 Diagnostik der Alzheimer-Krankheit

Die ICD-10 definiert die Alzheimerkrankheit als „eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.“ (ICD-10)

Es werden zwei verschiedene Formen unterschieden:

- Demenz vom Alzheimer-Typ mit frühem Beginn (Typ 2)
(Beginn vor dem 65. Lebensjahr, Young-onset-dementia, Early-onset-Alzheimer-disease, EOAD)
- Demenz vom Alzheimer-Typ mit spätem Beginn (Typ 1)
(Beginn ab dem 65. Lebensjahr, Late-onset-dementia, Late-onset-Alzheimer-disease, LOAD) (ICD-10)

Im Jahr 1984 erstellten das National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und die Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) Diagnosekriterien für die Alzheimer-Demenz (McKhann et al., 1984). 2011 wurden diese Kriterien vom NINCDS überarbeitet (McKhann et al., 2011).

Die Diagnose einer sicheren Alzheimer-Krankheit kann nach diesen Kriterien nur durch den Nachweis der Alzheimer-spezifischen neuropathologischen Veränderungen des Gehirns post mortem gestellt werden.

Um eine Demenz zu diagnostizieren, müssen Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten auftreten, die

- den Patienten bei der Arbeit oder im täglichen Leben behindern
- eine Verschlechterung der vorherigen kognitiven Leistungen bedeuten

- nicht durch ein Delir oder eine psychiatrische Erkrankung hervorgerufen sind
- durch die Anamnese und durch klinische Tests erfasst werden können
- mindestens zwei der folgenden Bereiche betreffen:
 - das Gedächtnis, beispielsweise das Wiederholen der gleichen Fragen oder Geschichten, das Vergessen von Terminen oder Verlaufen in bekannter Umgebung
 - die Bewältigung komplexer Aufgaben wie zum Beispiel das Erledigen finanzieller Angelegenheiten oder das Planen von Unternehmungen
 - räumlich-visuelle Fähigkeiten, beispielsweise das Verkennen von Gesichtern oder bekannten Gegenständen
 - sprachliche Fähigkeiten, wie sprechen, schreiben und lesen
 - Veränderungen der Persönlichkeit oder des Verhaltens (McKhann et al., 2011)

Klinisch kann eine wahrscheinliche AD und eine mögliche AD diagnostiziert werden. Dazu muss ein demenzielles Syndrom vorliegen. Zusätzlich müssen für eine wahrscheinliche AD verschiedene andere Kriterien vorliegen. Die Symptome müssen schleichend begonnen haben, es muss eine eindeutige Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten vorliegen und es muss eine Zuordnung zu einer der verschiedenen Formen (amnestische Form oder nicht-amnestische Form: sprachliche, räumlich-visuelle, exekutive Form) möglich sein (McKhann et al., 2011).

Verschiedene Untersuchungen werden bei dem Verdacht auf eine Alzheimer-Demenz durchgeführt, unter anderem eine genaue Anamnese inklusive Fremdanamnese, eine neuropsychologische Testung und eine Laboruntersuchung. Um andere Ursachen der Symptomatik auszuschließen muss eine gründliche internistische und neurologische Untersuchung, sowie die Erhebung eines psychopathologischen Befundes erfolgen.

1 Einleitung

Mithilfe einer Blutuntersuchung wird eine allgemeine internistische Abklärung durchgeführt. Zum Ausschluss verschiedener neurologischer Krankheitsbilder, sowie zur Abklärung der Ursache einer Demenz sollte eine Liquorpunktion und eine zerebrale Bildgebung erfolgen (Mayeux et al., 1998) (S-3-Leitlinie „Demenzen“: Kurzversion 2009).

1.4 Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit

Makroskopisch kann man bei der Obduktion verstorbener Alzheimer-Patienten eine generelle Atrophie des Gehirns feststellen (Terry, Peck, DeTeresa, Schechter, & Horoupian, 1981). Als mikroskopisches Korrelat finden sich in den Gehirnen der verstorbenen Patienten extrazellulär gelegene Amyloid-Plaques und intrazelluläre Neurofibrillen (Kang et al., 1987).

1.5 Epidemiologie der Alzheimer-Krankheit

Im Jahre 2015 leben weltweit etwa 46,8 Millionen Menschen mit einer Demenz. Es wird geschätzt, dass sich diese Zahl alle 20 Jahre verdoppeln wird, sodass es im Jahre 2050 weltweit etwa 131,5 Millionen Fälle geben wird (Prince et al., 2015). Die Alzheimer Demenz ist mit einem Anteil von etwa 70% die häufigste Form der Demenz (Ferri et al., 2005; Reitz & Mayeux, 2014). Die jährliche Inzidenz, also die Anzahl der Patienten, die im Laufe eines Jahres erkranken, beträgt in der Altersgruppe der 60 bis 65 Jährigen unter 1% und steigt bei Personen über 85 auf 6% (Kawas, Gray, Brookmeyer, Fozard, & Zonderman, 2000).

1 Einleitung

1.6 Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit

1.6.1 Alter

Das Alter gilt als Hauptrisikofaktor für eine AD. In einer prospektiven Kohortenstudie konnten Kukull et al. zeigen, dass die AD-Häufigkeit sich im Vergleich der Gruppe der Patienten zwischen 75 und 79 Jahren mit der Gruppe von 80 bis 84 Jahren verdreifacht (Kukull et al., 2002).

In einer Studie, die auf Bevölkerungszahlen von 2010 beruht, haben Hebert et al. (2013) berechnet, dass in den USA im Jahr 2050 etwa 13,8 Millionen Alzheimer-Patienten leben werden. In der Altersgruppe zwischen 65 und 74 Jahren werden es etwa 1,3 Millionen Patienten sein, was einen Anteil von 3,3% entspricht, zwischen 75 und 84 Jahren 5,4 Millionen (18,5%) und im Alter über 85 Jahren 7,0 Millionen (36,6%) (Hebert, Weuve, Scherr, & Evans, 2013).

Daneben gibt es verschiedene andere Faktoren, die im Verdacht stehen, das Auftreten der Krankheit zu begünstigen.

1.6.2 Genetische Risikofaktoren

Es wurden verschiedene Genmutationen gefunden, die für das Auftreten einer AD ursächlich sind. Es konnte eine Mutation im *betaAPP*-Gen, das auf Chromosom 21 liegt, nachgewiesen werden, welche einen Anstieg der Menge an gebildetem A β -Peptiden bewirkt. Der Vererbungsmechanismus der drei genannten Genen ist autosomal-dominant (Citron et al., 1992; Selkoe, 1996).

Mutationen in den Genen Präsenilin 1 oder 2 führen ebenfalls zu einer vermehrten Produktion von A β -Peptiden und so zur familiären Form der AD (Campion et al., 1995; Sherrington et al., 1995).

Apolipoprotein-E (ApoE) ist ein Lipid-Transportprotein, das sowohl von Astrozyten, als auch von den Neuronen des Zentralen Nervensystems synthetisiert wird (Huang, Weisgraber, Mucke, & Mahley, 2004). ApoE ist ein Protein, für das ein Gen kodiert, das in drei verschiedenen Varianten (*e2,*e3 und *e4) vorliegen kann, und somit sechs verschiedenen Genotypen bildet (*e2/*e2, *e2/*e3, *e2/*e4, *e3/*e3, *e3/*e4 und *e4/*e4) (Mahley & Rall, 2000). Das Apo*e4 Allel wurde als Risikofaktor für die Entstehung der AD identifiziert, während das Apo*e2 Allel als protektiver Faktor gilt (Corder et al., 1994; Mahley & Rall, 2000).

1.6.3 Andere Risikofaktoren

In mehreren Studien wurde festgestellt, dass das Risiko an einer AD zu erkranken bei Rauchern signifikant erhöht ist, insbesondere bei Patienten ohne Apo*e4 Allel. Bei Patienten mit Apo*e4 Allel hatte das Rauchen keinen signifikanten Einfluss (Merchant et al., 1999; Ott et al., 1998).

Moderater Alkoholkonsum scheint einen protektiven Faktor darzustellen, unabhängig von den konsumierten Getränken (Ruitenbergh et al., 2002).

Ein hoher Konsum von gesättigten Fettsäuren und Cholesterin scheinen das Risiko einer Demenz zu erhöhen, während ungesättigte Fettsäuren das Risiko senken (Kalmijn et al., 1997).

Fratiglioni et al. (1993) konnten zeigen, dass das Risiko, an AD zu erkranken erhöht ist bei Patienten mit mindestens einem erstgradig Verwandtem, der an einer Demenz erkrankt ist (RR: 3,2; 95% CI: 1,8-5,7). Es zeigte sich außerdem ein Zusammenhang mit Alkoholabusus (RR=4,4; 95% CI: 1,4-13,8) und handwerklicher Tätigkeit (RR=5,3; 95% CI:1,1-25,5) (Fratiglioni, Ahlbom, Viitanen, & Winblad, 1993).

In einer Studie zu Zusammenhängen zwischen Blutgerinnungsfaktoren und Demenzrisiko konnten Bots et al. (1998) zeigen, dass ein erhöhter Spiegel an Thrombin mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergeht. Dieser Zusammenhang konnte sowohl für vaskuläre Demenz, als auch für AD gezeigt werden (Bots et al., 1998; Breteler, 2000).

1.7 Unterschiede zwischen früh und spät beginnender Alzheimer Demenz

Unterschiede zwischen Early-onset-Alzheimer-disease (EOAD) und Late-onset-Alzheimer-disease (LOAD) wurden in verschiedenen Studien untersucht. Koedem et al. konnten bei der Untersuchung von 297 Patienten mit EOAD und 90 Patienten mit LOAD zeigen, dass Patienten mit EOAD einen längeren Krankheitsverlauf hatten, außerdem zeigten sich bei diesen Patienten signifikant häufiger Symptome, die nicht alleine das Gedächtnis betreffen, wie beispielsweise Apraxie, visuell-räumliche Beeinträchtigungen oder Störungen der Sprache (Koedam et al., 2010).

Die Abnahme der Leistung in kognitiven Tests schreitet bei Patienten mit EOAD schneller voran, als bei LOAD-Patienten (van der Vlies et al., 2009).

In einer Studie von Park et al. (2015) mit insgesamt 435 Patienten mit EOAD und 435 mit LOAD schnitten die Patienten mit EOAD in den Kategorien exekutive Funktionen, visuell-räumliche Funktionen und visuelle Gedächtnisfunktionen schlechter ab, als die LOAD Patienten. Besonders groß waren die Unterschiede bei Patienten mit Apo^{*e4} Allel (Park et al., 2015).

Bei dem Vergleich von EOAD- und LOAD-Patienten mit Apo^{*e4} Allel konnten Smits et al. (2015) zeigen, dass EOAD-Patienten einen schnelleren Abfall ihrer Testergebnisse der sprachlichen Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und visuell-räumlichen Fähigkeiten zeigten (Smits et al., 2015).

In einer Studie zu Angstzuständen bei Alzheimer-Patienten konnten Kaiser et al. (2014) zeigen, dass pflegende Angehörige von EOAD-Patienten zu 70% über Angstsymptome bei ihren Patienten berichteten, wohingegen bei den LOAD-Patienten nur 27% der Angehörigen über solche Symptome berichteten (Kaiser et al., 2014).

Bei EOAD-Patienten konnten vermehrt neurologische Symptome festgestellt werden (van Vliet et al., 2013).

Bei dem Vergleich der Daten von 3747 Alzheimerpatienten von Panegyres et al. ergaben sich eine signifikant höhere Konzentration von C-reaktivem Protein (CRP), Kreatinin und Blut-Harnstoff-Stickstoff (Blood Urea Nitrogen, BUN) bei Patienten mit LOAD im Vergleich zu Patienten mit EOAD (Panegyres & Chen, 2013). Ein höherer Anteil der Patienten mit LOAD gaben an, einen Verwandten ersten Grades mit Alzheimer-Demenz zu haben. Außerdem zeigte sich bei der Untersuchung von ApoE-Genotypen bei Patienten mit LOAD ein höherer Anteil von Apo^{*e4} als von Apo^{*e2} oder Apo^{*e3} (Panegyres & Chen, 2013).

In einigen Studien wurden Unterschiede in bildgebenden Verfahren zwischen EOAD- und LOAD-Patienten gefunden:

Cho et al. konnten bei dem Vergleich von zerebralen Magnetresonanztomographien (cMRT) von 36 Alzheimerpatienten eine schnellere Atrophie der Hirnrinde in mehreren Regionen bei Patienten mit EOAD feststellen im Vergleich zu Patienten mit LOAD (Cho et al., 2013).

Bei dem Vergleich von Struktur und Volumen des Striatums zwischen Patienten mit EOAD und Patienten mit LOAD konnten von Pievani et al. verschiedene Atrophiemuster gefunden werden, wobei bei den EOAD-Patienten besonders das dorsale Striatum Pathologien aufwies, und bei den LOAD-Patienten das ventrale Striatum (Pievani et al., 2013).

Möller et al. verglichen die cMRT-Daten von 215 Patienten mit AD und 129 Kontrollpersonen hinsichtlich der Verteilung und des Ausmaßes von Atrophien. Die EOAD-Patienten im Vergleich mit der altersentsprechenden Kontrollgruppe

wiesen Atrophien im Bereich des Hippocampus, Temporallappens, Precuneus, Cingulums und inferioren Frontallappens auf. Bei den LOAD-Patienten ergaben sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe Atrophien in Bereichen des Hippocampus, rechten Temporallappens und Cerebellums. Bei dem Vergleich der EOAD- mit LOAD-Patienten zeigten sich in der Gruppe mit EOAD mehr Atrophie im Bereich des Precuneus und in der LOAD-Gruppe vermehrt eine Atrophie im medialen Temporallappen (Möller et al., 2013).

Bei dem Vergleich der Verteilung und des Ausmaßes von Schäden der weißen Substanz bei LOAD und EOAD Patienten wurde von Canu et al. herausgefunden, dass sich bei Patienten mit EOAD mehr Läsionen der weißen Substanz und eine andere Verteilung der Läsionen finden lassen (Canu et al., 2013).

Zudem geht man davon aus, dass die pathophysiologischen Grundlagen von EOAD und LOAD unterschiedlich sind. Während bei der EOAD eine übermäßige Bildung von beta-Amyloid-Plaques ursächlich für die Krankheitsentstehung zu sein scheint, ist es bei der LOAD eher der verminderte Abtransport des beta-Amyloids (Bateman et al., 2006).

Wegen der vermuteten und bekannten Unterschiede zwischen EOAD und LOAD gibt es einige Studien, die sich im Detail mit den Unterschieden befassen. Es fallen allerdings niedrige Fallzahlen auf, die damit zusammenhängen dürften, dass die Fälle mit EOAD insgesamt selten sind.

Das Zentrum für kognitive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München, eine der größten Gedächtnisambulanzen Europas, ist als Spezialzentrum für Demenzen in jüngerem Lebensalter bekannt. Daher stellen sich dort vergleichsweise viele Patienten mit EOAD vor, so dass eine relativ große Anzahl von EOAD-Patienten vorliegt. Dieser Umstand wird in der vorliegenden Arbeit genutzt, hier an einem großen, monozentrischen Patientenkollektiv detailliert zu

1 Einleitung

untersuchen, ob es signifikante Unterschiede zwischen EOAD- und LOAD-Patienten in Bezug auf demographische Daten, Risikofaktoren, klinische Symptomatik, Art und Ausmaß der kognitiven Einschränkungen und strukturelle zerebrale Veränderungen gibt, und ob sich der Einfluss des Risikofaktors Apo*^e4 zwischen EOAD und LOAD unterscheidet.

2 Methoden

2.1 Patienten

Von insgesamt 559 Patienten bei denen im Zeitraum von 2000 bis 2013 im Zentrum für kognitive Störungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München die Diagnose einer Alzheimer-Demenz gestellt wurde, lag eine ausführliche Diagnostik vor. Bei diesen Patienten wurde jeweils ein Aufnahmegespräch geführt, bei dem eine Anamnese erhoben wurde und ein Standardlabor abgenommen wurde. Außerdem erfolgte eine Bildgebung des Kopfes (MRT und teilweise 18-FDG-PET-CT/MR). Die neuropsychologische Testung erfolgte mit der Neuropsychologischen Testbatterie CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (J. C. Morris et al., 1989) sowie dem Uhrentest nach Shulman (Shulman, 2000). Es erfolgte außerdem eine Fremdanamnese eines nahen Angehörigen über die Alltagsbewältigung mithilfe der Bayer-Activities-of-Daily-Living-Scale (Bayer-ADL) (Hindmarch, Lehfeld, de Jongh, & Erzigkeit, 1998). Mittels Genotypisierung wurde bei den meisten Patienten der Genotyp für Apolipoprotein-E bestimmt. Bei rund einem Viertel der Patienten erfolgte zudem eine Liquorpunktion.

Aufgrund des Alters bei Beginn der ersten Symptome der Demenz wurde entweder eine Early-onset-Alzheimer-disease (EOAD, Alter bei Beginn der Symptome unter 65 Jahre) oder eine Late-onset-Alzheimer-disease (LOAD, Alter bei Beginn der Symptome über 65 Jahre), diagnostiziert.

Daten und Befunde der Patienten wurden aus den Patientenakten extrahiert und tabellarisch aufbereitet.

2 Methoden

2.2 Statistik

Die Datensammlung in tabellarischer Form wurde mit dem Programm Apache OpenOffice 4.1.0 erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 22. Es wurden zunächst für die deskriptive Statistik Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet, sowie Median und Perzentilen. Um zu testen, ob ein Unterschied statistisch signifikant ist wurde der t-Test für unverbundene Stichproben bei normal verteilten Variablen, bei nicht-normal verteilten oder stetigen Variablen der Mann-Whitney-U-Test und bei nominalen Variablen der Chi²-Test verwendet. Bei dem Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurden der Welch-Test (normal verteilte Variable, unterschiedliche Varianzen), der Kruskal-Wallis-Test (nicht-normalverteilt, stetige/ordinale Variablen) und der Chi²-Test (nominale Variablen) angewandt. Es wurde von einem Signifikanzniveau von 5% ausgegangen. Es wurde ein multiples lineares Regressionsmodell mit schrittweisem Fallausschluss erstellt, um mehrere Variablen in einem Modell zu betrachten.

3 Ergebnisse

3.1 Alter bei Erstvorstellung

Die 559 Patienten waren bei der Erstvorstellung im Durchschnitt 69 Jahre alt, wobei der jüngste 45 Jahre alt war und der älteste 93. Die Altersverteilung der Patienten ist in Abbildung 3.1 dargestellt. In der Gruppe der Patienten der EOAD (N=250) lag der Altersdurchschnitt bei 60 Jahren und in der Gruppe der LOAD (N=309) bei 76 Jahren (vgl. Tabelle 1).

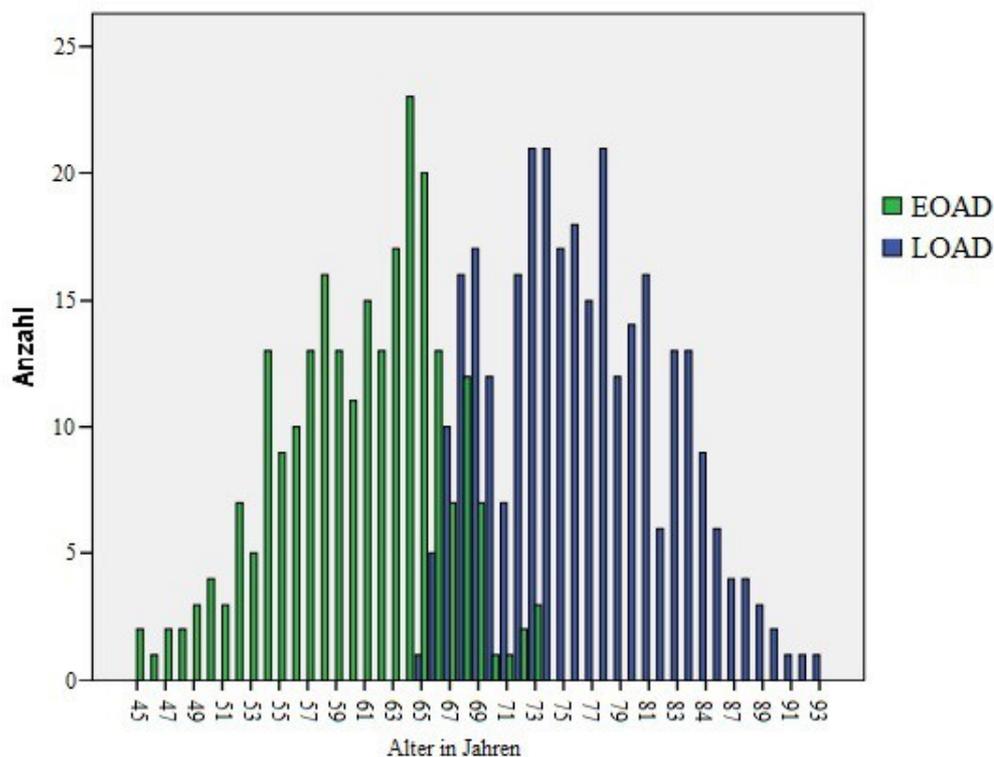


Abbildung 3.1: Alter bei Erstkontakt

3 Ergebnisse

3.2 Alter bei Beginn der ersten Symptome

Bei Beginn der ersten Symptome lag der Altersdurchschnitt der Patienten mit EOAD bei 57,6 Jahren und in der Gruppe mit LOAD bei 74,1 Jahren. Insgesamt lag der Altersdurchschnitt bei Beginn der Symptome bei 66,6 Jahren. Die jüngsten Patienten waren bei Beginn der Symptome 44 Jahre alt, die ältesten 91 (vgl. Tabelle 1).

	LOAD		EOAD		Gesamtsumme	
	Mittelwert	S	Mittelwert	S	Mittelwert	S
Alter bei Beginn der ersten Symptome	74,1	5,98	57,6	4,91	66,6	9,9
Alter bei Erstkontakt	76,4	6,04	60,5	5,76	69,2	9,9

Tabelle 1: Alter bei Beginn der Symptome und bei Erstkontakt
(S: Standardabweichung)

3.3 Geschlecht

Von den 559 Patienten waren 271 Männer und 288 Frauen, wobei in der Gruppe der EOAD 117 Männer und 133 Frauen waren. Von den Frauen waren 46,2% in der Gruppe der EOAD, bei den Männern lag der Anteil der EOAD bei 43,2%. Damit unterschied sich die Geschlechtsverteilung in den beiden Gruppen nicht. (vgl. Tabelle 2)

3 Ergebnisse

Geschlechtsverteilung	männlich		weiblich		Insgesamt		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
LOAD	154	56,8	155	53,8	309	55,3	0,45
EOAD	117	43,2	133	46,2	250	44,7	

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung

3.4 Diagnostische Latenz

Die Zeit zwischen Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung lag zwischen 0 und 16 Jahren, wobei im Mittel etwa 3 Jahre bis zur Diagnosestellung verging. In der Gruppe der EOAD lag der Mittelwert bei 2,93 Jahren, in der Gruppe der LOAD bei 2,32 Jahren. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,01$, Mann-Whitney-U-Test). (vgl. Tabelle 3)

	EOAD		LOAD		Gesamtsumme		p-Wert
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	
Diagnostische Latenz	233	2,93	293	2,32	526	2,56	0,01

Tabelle 3: Diagnostische Latenz

Um zu untersuchen, ob der Unterschied wirklich auf das Alter zurückzuführen ist, wurde ein multiples lineares Regressionsmodell erstellt. In diesem Modell wurden die Größen Alter bei Beginn der Symptome, Geschlecht, Schweregrad der Demenz (CDR), Schulbildung und die Anzahl an Apo* ϵ 4 Allelen betrachtet. Am Ende verblieben noch CDR, Schulbildung, Alter und Anzahl der Apo* ϵ 4

3 Ergebnisse

Allele im Modell, allerdings erklärt das Modell nur 0,7% (R^2) der Varianz. (Vgl. Tabelle 4 und 5)

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	2,388	0,886		2,696	0,007
CDR	0,627	0,187	0,171	3,347	0,001
Ausbildungsjahre	0,073	0,027	0,138	2,684	0,008
Alter bei Beginn der ersten Symptome	-0,024	0,011	-0,111	-2,177	0,030
Anzahl Apo*e4 Allele	0,325	0,158	0,105	2,058	0,040

Tabelle 4: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf die diagnostische Latenz

(B=Regressionskoeffizient; Beta=standardisierter Regressionskoeffizient, t=t-Test; Sig.=Signifikanz)

Modellübersicht ^e				
Diagnostische Latenz	R	R ²	Angepasstes R ²	Standardfehler der Schätzung
		0,267^d	0,07	0,06
d. Prädiktoren: (Konstante), CDR, Ausbildungsjahre Schule plus Universität, Alter bei Beginn der ersten Symptome, Anzahl der Apo*e4 Allele				
e. Abhängige Variable: Zeit zwischen Onset Diagnose				

Tabelle 5: Multiple lineare Regression Diagnostische Latenz

3 Ergebnisse

3.5 Schulbildung

Die Schulbildung der Patienten wurde definiert als die Anzahl der Jahre, in denen eine Schule oder eine Universität besucht wurde erhoben. Das Maximum lag bei 22 Jahren. Der Mittelwert lag in den Subgruppen bei 11,39 Jahren bei den EOAD-Patienten und bei 11,00 Jahren bei den LOAD-Patienten. Im Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,38$, Mann-Whitney-U-Test) (Vgl. Tabelle 6).

Ausbildungs- jahre	EOAD		LOAD		Insgesamt		p-Wert
	Mittelwert	S	Mittelwert	S	Mittelwert	S	
	11,39	4,15	11,00	3,95	11,17	4,04	0,38

Tabelle 6: Ausbildungsjahre

(S: Standardabweichung)

3.6 Familienanamnese

Es war bei insgesamt 171 Patienten eine Demenz bei einem Verwandten ersten Grades bekannt, was als positive Familienanamnese gewertet wurde. Bei den anderen 388 Patienten gab es entweder keine Demenz bei einem erstgradig Verwandten oder die Familienanamnese war unbekannt. In der Gruppe der LOAD war bei 85 Patienten die Familienanamnese positiv und bei 225 Patienten negativ oder unbekannt, in der Gruppe der EOAD-Patienten war bei insgesamt 86 Patienten die Familienanamnese positiv bei 163 Patienten negativ oder unbekannt. Insgesamt ergab diese Verteilung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi²-Test; $p=0,07$) (vgl. Tabelle 7).

3 Ergebnisse

Familienanamnese	EOAD		LOAD		Insgesamt		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
positiv	86	34,5	85	27,4	171	30,6	0,07
negativ / unbekannt	163	65,5	225	72,6	388	69,4	

Tabelle 7: Familienanamnese

3.7 Somatische Anamnese

Bei der Erhebung der somatischen Anamnese wurden die Patienten in Hinblick auf Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, neurologische Erkrankungen, Hypothyreose und Laborveränderungen inklusive TSH-Wert, Vitamin B12 und Folsäure untersucht. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand hinsichtlich der Diagnose eines Diabetes mellitus und einer arteriellen Hypertonie.

Bei 544 Patienten lagen Daten vor, ob ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde. Bei den Patienten mit LOAD lag häufiger ein Diabetes mellitus vor (11,7% der Patienten mit LOAD im Vergleich zu 6,5% der Patienten mit EOAD) (Chi²-Test, p=0,039).

Von den 544 Patienten, von denen Daten bezüglich eines arteriellen Hypertonus vorlagen, hatten die LOAD-Patienten signifikant häufiger einen Hypertonus. (59,9% der LOAD-Patienten und 26,5% der EOAD-Patienten; Chi²-Test, p=0,000).

Von 546 Patienten hatten 148 bei Erstkontakt eine behandelte oder unbehandelte Depression, davon 72 von den EOAD-Patienten und 76 von den LOAD-Patienten. In den zwei Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Anzahl an Depressionen (Chi²-Test, p=0,329).

Insgesamt lagen bei 83 Patienten neurologische Begleiterkrankungen vor. Von diesen Patienten waren 39 mit EOAD und 44 mit LOAD. Dies bedeutet, es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi²-Test, p=0,750).

3 Ergebnisse

Von 454 Patienten, deren Daten bezüglich einer Hypothyreose vorlagen, war bei 87 Patienten eine Schilddrüsenunterfunktion diagnostiziert worden, wobei 38 in der Gruppe der EOAD-Patienten und 49 in der Gruppe der LOAD-Patienten eine Hypothyreose hatten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Chi²-Test, p=0,780) (Vgl. Tabelle 8).

		EOAD		LOAD		Insgesamt		p-Wert
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Depression	nein	175	70,9	223	74,6	398	72,9	0,329
	ja	72	29,1	76	25,4	148	27,1	
Diabetes mellitus	nein	229	93,5	264	88,3	493	90,6	0,039
	ja	16	6,5	35	11,7	51	9,4	
Arterielle Hypertonie	nein	180	73,5	120	40,1	300	55,1	0,000
	ja	65	26,5	179	59,9	244	44,9	
Neurologische Erkrankung	nein	206	84,1	251	85,1	457	84,6	0,750
	ja	39	15,9	44	14,9	83	15,4	
Hypothyreose	nein	208	84,6	250	83,6	458	84,0	0,780
	ja	38	15,4	49	16,4	87	16,0	
Vitamin B12	normal	212	96,8	263	93,3	475	94,8	0,080
	erniedrigt	7	3,2	19	6,7	26	5,2	
Folsäure	normal	215	100,0	279	99,3	494	99,6	0,22
	erniedrigt	0	0,0	2	0,7	2	0,4	
Blutbild	normal	90	40,5	91	32,7	181	36,2	0,070
	verändert	132	59,5	187	67,3	319	63,8	
Serumchemie	normal	79	35,7	85	30,8	164	33,0	0,240
	verändert	142	64,3	191	69,2	333	67,0	
TSH	normal	206	93,2	249	90,5	455	91,7	0,560
	erhöht	8	3,6	14	5,1	22	4,4	
	erniedrigt	7	3,2	12	4,4	19	3,8	

Tabelle 8: Somatische Anamnese und Labor

3 Ergebnisse

3.8 ApoE

Bei 424 Patienten lagen die ApoE-Genotypen vor, wobei insgesamt 2 Patienten den Genotyp *e2/*e2 aufwiesen (beide in der Gruppe der LOAD-Patienten), 27 Patienten hatten den Genotyp *e2/*e3 (21 mit LOAD und 6 mit EOAD), den Genotyp *e2/*e4 gab es 12 mal (6 LOAD, 6 EOAD). Am häufigsten war der Genotyp *e3/*e3 mit 174 Patienten (88 LOAD, 86 EOAD) vorhanden, Genotyp *e3/*e4 lag bei 150 Patienten (83 LOAD, 67 EOAD) und Genotyp *e4/*e4 bei 59 Patienten vor (32 LOAD, 27 EOAD) (Vgl. Tabelle 9).

Bei Unterteilung der Fälle nach der Anzahl der Apo*e4 Allele, waren in der Gruppe mit EOAD 73 Fälle mit einem Apo*e4 Allel und 27 mit zwei Allelen. In der Gruppe der LOAD waren es 89 Patienten mit einem und 32 mit zwei Apo*e4 Allelen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen EOAD und LOAD (Chi²-Test, p=0,996) (Vgl. Tabelle 10).

In Betrachtung des Vorhandenseins des Apo*e4 Allels waren es 221 Patienten mit mindestens einem und 203 ohne Apo*e4 Allel, wovon 100 Patienten mit EOAD und 121 Patienten mit LOAD mindestens ein Apo*e4 Allel hatten. In der Verteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Chi²-Test, p=0,845) (Vgl. Tabelle 11).

ApoE-Genotyp	*e2/*e2		*e2/*e3		*e2/*e4		*e3/*e3		*e3/*e4		*e4/*e4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
EOAD	0	0	6	1,4	6	1,4	86	20,3	67	15,8	27	6,4
LOAD	2	0,5	21	4,9	6	1,4	88	20,8	83	19,6	32	7,5

Tabelle 9: ApoE-Genotypen

3 Ergebnisse

Anzahl Apo*e4 Allele	EOAD		LOAD		Gesamtsumme		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
0	92	47,9	111	47,8	203	47,9	0,996
1	73	38,0	89	38,4	162	38,2	
2	27	14,1	32	13,8	59	13,9	

Tabelle 10: Anzahl der Apo*e4 Allele

ApoE e4 vorhanden	EOAD		LOAD		Insgesamt		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
nein	92	47,9	111	47,8	203	47,9	0,845
ja	100	52,1	121	52,2	221	52,1	

Tabelle 11: Apo*e4 Allel vorhanden

3.9 Schweregrad der Demenz

	CDR-Wert							
	0,5		1		2		3	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
EOAD	26	10,9	146	61,1	52	21,8	15	6,3
LOAD	40	14,2	173	61,3	62	22,0	7	2,5
Gesamtsumme	66	12,7	319	61,2	114	21,9	22	4,2

Tabelle 12: CDR-Werte

Der Schweregrad der Demenz wurde mithilfe der deutschen Version des Clinical Dementia Rating Scale (CDR) beurteilt. Bei 521 Patienten lag der CDR-Wert vor, wobei die meisten (319 Patienten) einen CDR-Wert von 1,0 bei Erstkontakt hatten. 66 Patienten hatten einen CDR-Wert von 0,5, 114 Patienten hatten einen CDR-Wert von 2,0 und bei 22 Patienten lag der CDR-Wert bei Erstkontakt bei 3,0. In der Gruppe der EOAD-Patienten waren 26 mit einem

3 Ergebnisse

CDR-Wert von 0,5, 146 mit einem CDR-Wert von 1,0, 52 Patienten mit einem CDR-Wert von 2,0 und 15 Patienten mit einem CDR-Wert von 3,0 bei Erstkontakt. In der Gruppe der LOAD-Patienten waren es 40 Patienten mit einem CDR-Wert von 0,5, 173 Patienten mit einem CDR-Wert von 1,0, 62 Patienten mit einem CDR-Wert von 2,0 und 7 Patienten mit einem CDR-Wert von 3,0 (Vgl. Tabelle 12). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,148$) (Vgl. Tabelle 13).

	EOAD		LOAD		p-Wert
	Mittelwert	S	Mittelwert	S	
CDR-Wert	1,289	0,644	1,199	0,562	0,148

Tabelle 13: CDR-Werte Mittelwerte

(S: Standardabweichung)

3.10 CERAD-Testbatterie

Bei den Ergebnissen der CERAD ergaben sich für die Unterkategorien Benennen und Visuokonstruktion signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Beim Benennen (N=462) schnitten die EOAD-Patienten etwas besser ab. Der Mittelwert lag in der Gruppe der EOAD-Patienten bei 11,88. In der Gruppe der LOAD-Patienten lag der Mittelwert bei 11,01 (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,00$).

Es wurde eine schrittweise lineare Regression durchgeführt, um zu untersuchen, ob der Unterschied wirklich auf das Alter zurückzuführen ist. In diesem Modell wurden die Größen Alter bei Beginn der Symptome, Geschlecht, Schweregrad der Demenz (CDR), Schulbildung und die Anzahl an Apo*e4 Allelen betrachtet. Am Ende verblieben noch der Schweregrad der Erkrankung

3 Ergebnisse

(CDR), das Alter und das Geschlecht in dem Modell. Es ließen sich mit dem Modell 25,2% (R^2) der Varianzen erklären.

In der Aufgabe Visuokonstruktion (N=444) schnitten die EOAD-Patienten etwas schlechter ab, es ergab sich bei den EOAD-Patienten ein Mittelwert von 7,77, in der Gruppe der LOAD-Patienten lag der Mittelwert bei 8,47 (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,01$).

In einem linearen Regressionsmodell, in dem die Einflussfaktoren Alter bei Beginn der Symptome, Geschlecht, Schweregrad der Demenz (CDR), Schulbildung und die Anzahl an Apo*e4 Allelen betrachtet wurden, blieben im endgültigen Modell noch der CDR-Wert, die Anzahl an Ausbildungsjahren, das Geschlecht und das Alter. Es ließen sich mithilfe dieses Modells 26,6% der Varianz erklären.

In den anderen Untertests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Vgl. Tabelle 14).

	EOAD	LOAD	
	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittelwert (Standardabweichung)	p-Wert
Wortflüssigkeit	11,23 (5,5)	11,07 (5,3)	0,68
Benennen	11,88 (3,0)	11,01 (3,1)	<0,000
MMST	19,88 (6,55)	21,1 (5,4)	0,09
Wortliste lernen	10,24 (4,95)	10,39 (4,31)	0,82
Visuokonstruktion	7,77 (2,86)	8,47 (2,53)	0,010
Wortliste abrufen	2,10 (2,10)	2,09 (2,02)	0,80
Wortliste wiedererkennen	15,62 (3,42)	15,92 (3,08)	0,44
Visuokonstruktion abrufen	3,07 (3,17)	3,16 (3,18)	0,75

Tabelle 14: CERAD-Ergebnisse

3 Ergebnisse

3.11 Uhrentest nach Shulman

Im Uhrentest (N=443) schnitten die EOAD-Patienten etwas besser ab (Mittelwert: 3,52 bei den EOAD-Patienten und 3,24 bei den LOAD-Patienten) (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,02$) (vgl. Tabelle 15).

Im linearen Regressionsmodell mit den Faktoren Alter bei Beginn der Symptome, Geschlecht, Schweregrad der Demenz (CDR), Schulbildung und die Anzahl an Apo*e4 Allelen verblieben am Ende nur noch der CDR-Wert und das Alter. Es konnten 22,8% der Varianz mit diesem Modell erklärt werden (R^2) (vgl. Tabelle 16 und 17).

	Uhrentest			
	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
EOAD	190	3,52	1,30	0,02
LOAD	253	3,24	1,28	

Tabelle 15: Uhrentest

R	R^2	Angepasstes R^2	Standardfehler der Schätzung
0,477	0,228	0,223	1,123

Tabelle 16: Regressionsmodell Uhrentest

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
Konstante	2,927	0,446		6,565	0,000
CDR-Wert	1,180	0,125	0,466	9,474	0,000
Alter bei Beginn der Symptome	-0,014	0,006	-0,109	-2,216	0,027

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

3 Ergebnisse

3.12 Bayer-ADL-Skala

Beim Vergleich der Bayer-ADL (N=160) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,72$). Der Mittelwert in der Gruppe der EOAD-Patienten lag bei 114,13. In der Gruppe der LOAD-Patienten lag der Mittelwert bei 119,59 (vgl. Tabelle 18 und Abbildung 3.2).

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
EOAD	62	114,13	48,24	0,720
LOAD	98	119,59	59,07	

Tabelle 18: Bayer-ADL

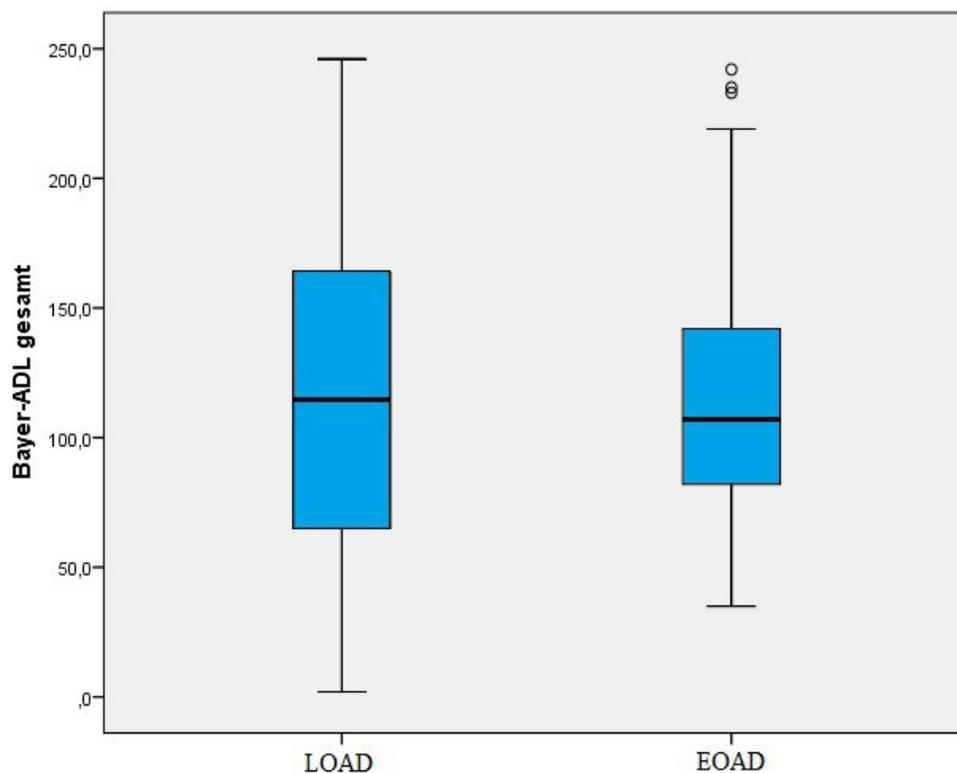


Abbildung 3.2: Bayer-ADL

3.13 Liquordiagnostik

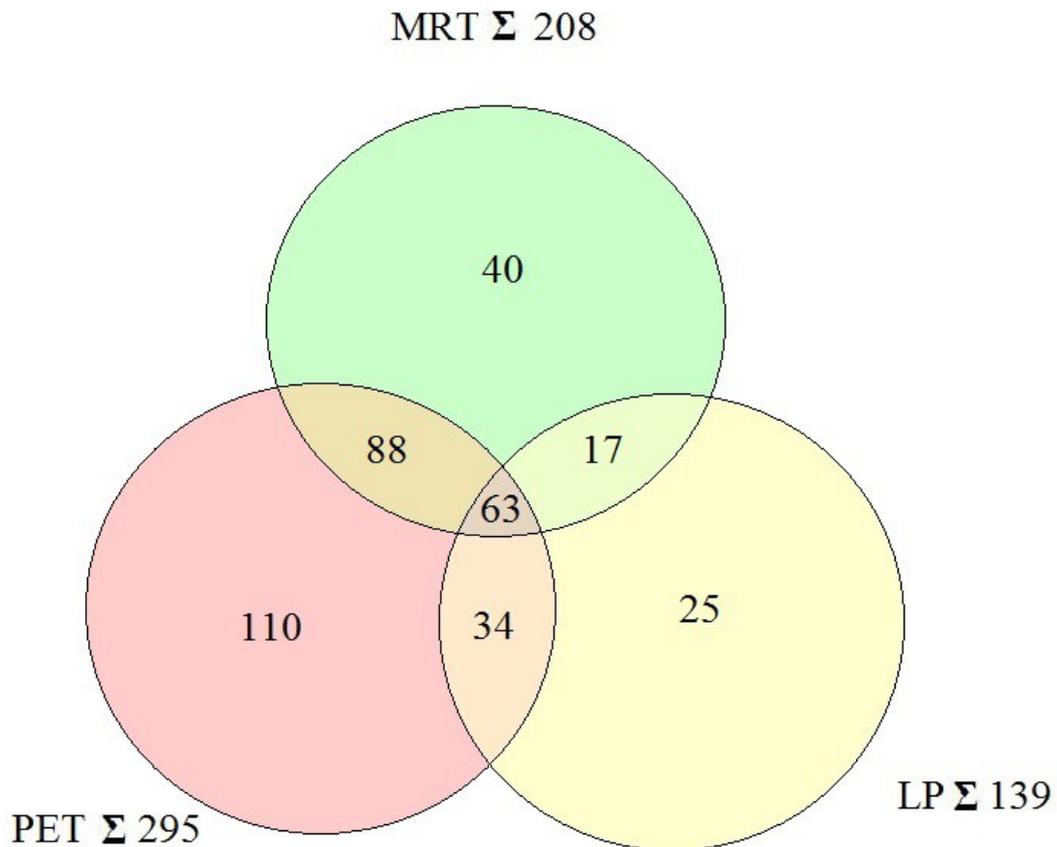


Abbildung 3.3: Weitere Diagnostik

Es wurden bei einem Großteil der Patienten eine Liquorpunktion (LP) und eine bildgebende Diagnostik durchgeführt. Von den 559 Patienten insgesamt wurde bei 208 ein MRT im Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Bei 139 lag eine Liquoruntersuchung und bei 295 eine PET-Untersuchung vor. Abbildung 3.3 zeigt die Verteilung der Diagnostik.

3 Ergebnisse

Von den 139 Liquorbefunden, die vorlagen, gab es bei 127 Auffälligkeiten, 11 waren unauffällig.

Es wurden die Konzentrationen der Neurodegenerationsmarker Tau-Protein, Phospho-Tau-Protein und β -Amyloid ($A\beta_{42}$) sowie die Zellzahl im Liquor betrachtet.

In den Untersuchungen von Albumin-Quotient, Tau-Protein, Phospho-Tau und β -Amyloidkonzentration ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen EOAD-Patienten und LOAD-Patienten.

Es ergab sich nur in der Zellzahl-Untersuchung (N=78) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EOAD und LOAD-Patienten. In der Gruppe der EOAD-Patienten lag der Mittelwert bei 1,41 Zellen/ μ l und in der Gruppe der LOAD-Patienten bei 0,84 Zellen/ μ l (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,046$) (vgl. Tabelle 19).

	Zellzahl (Zellen/ μ l)	Albumin x10 ⁻³ (L/S) Quotient	Tau (pg/ml)	Phospho- Tau (pg/ml)	β -Amyloid (pg/ml)
Anzahl (EOAD/LOAD)	78 (41/37)	68 (34/34)	138 (70/68)	98 (45/53)	139 (71/68)
Mittelwert (EOAD/LOAD)	1,14 (1,41/0,84)	12,46 (11,08/13,84)	640,58 (663,29/617,21)	81,47 (83,02/80,15)	561,73 (535,87/588,72)
Standard- abweichung	(1,52/0,96)	(15,77/21,89)	(345,67/425,26)	(47,87/42,29)	(198,43/241,55)
p-Wert	0,046	0,290	0,137	0,648	0,222

Tabelle 19: Übersicht Liquordiagnostik

3 Ergebnisse

3.14 Kraniale Kernspintomographie

Von den insgesamt 394 vorhandenen MRT-Untersuchungen waren 208 im Klinikum rechts der Isar entstanden und wurden in die Auswertung einbezogen (vgl. Tabelle 20).

		EOAD	LOAD	Gesamtsumme
MRT	Kein MRT	88	77	165
	im Haus	122	86	208
	von Außerhalb	100	86	186
	Gesamtsumme	310	249	559

Tabelle 20: Verteilung MRT

3.14.1 Hirnatrophie

In den kranialen MRT-Untersuchungen wurde der Schweregrad der cerebralen Atrophie anhand der neuroradiologischen Befunde bestimmt. Die Hirnatrophie wurde hierfür in vier Schweregrade eingeteilt (von 0=keine bis 3=schwergradige Atrophie). Von 160 Patienten wiesen die meisten eine leichte Hirnatrophie auf (88 Patienten), wobei davon 34 aus der Gruppe der EOAD-Patienten und 54 aus der Gruppe der LOAD-Patienten waren. 30 Patienten hatten keine Atrophie (18 EOAD, 12 LOAD). Bei 38 Patienten war die Atrophie mittelgradig (9 EOAD, 29 LOAD) und bei 4 Patienten war die Atrophie schwergradig (alle 4 EOAD) (vgl. Tabelle 21).

3 Ergebnisse

Hirnatrophie	EOAD	LOAD	Gesamtsumme
keine	18	12	30
leicht	34	54	88
mittelgradig	9	29	38
schwer	4	0	4
Gesamtsumme	65	95	160

Tabelle 21: Hirnatrophie

Insgesamt wiesen die LOAD-Patienten einen höheren Grad der Atrophie auf als die EOAD-Patienten (Chi²-Test, p=0,002). Aus Abbildung 3.4 ist ersichtlich, dass in der Gruppe der LOAD-Patienten der prozentuale Anteil der Patienten mit einer mittelgradigen Atrophie bei 30,5% lag, wohingegen in der Gruppe der EOAD-Patienten der prozentuale Anteil der Patienten mit mittel- und schwergradiger Atrophie nur bei 20% lagen.

3 Ergebnisse

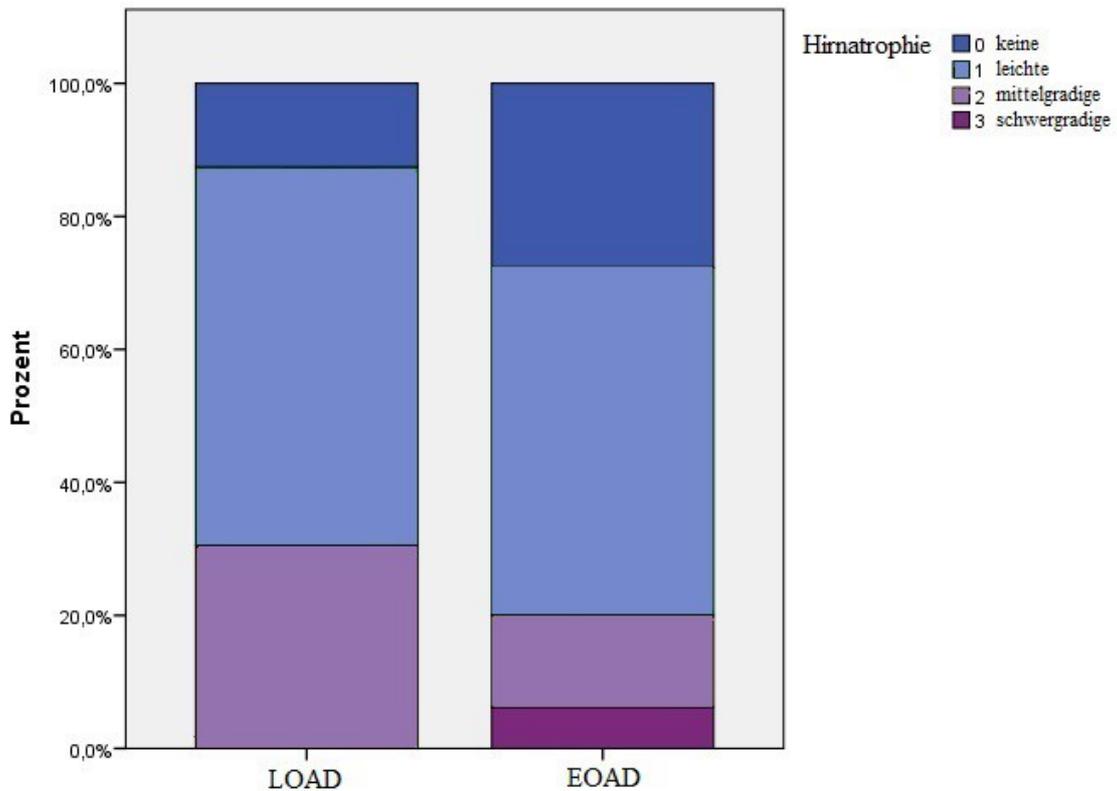


Abbildung 3.4: Hirnatrophie

3.14.2 Fokus der Hirnatrophie

Der Fokus der Hirnatrophie lag bei 70 Patienten temporal, bei 17 Patienten frontal, bei 46 Patienten parietal, bei 4 Patienten okzipital und bei 68 Patienten war die Atrophie diffus. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen EOAD- und LOAD-Patienten (Chi²-Test: p-Werte siehe Tabelle 23) (vgl. Tabelle 22 und 23).

3 Ergebnisse

Fokus	EOAD	LOAD	Gesamtsumme
temporal	33	37	70
frontal	5	12	17
parietal	19	27	46
okzipital	1	3	4
diffus	23	45	68

Tabelle 22: Fokus der Atrophie - Anzahl der Patienten

Fokus (0=nein, 1=ja)		EOAD	LOAD	Gesamtsumme	p-Wert
frontal	0	77	103	180	0,285
	1	5	12	17	
temporal	0	49	78	127	0,243
	1	33	37	70	
parietal	0	63	88	151	0,960
	1	19	27	46	
okzipital	0	81	115	196	0,511
	1	1	3	4	
diffus	0	59	70	129	0,107
	1	23	45	68	

Tabelle 23: Fokus der Atrophie

3.14.3 Zerebrale white matter lesions, Infarkte und Lakunen

Bei insgesamt 204 Patienten wurde untersucht, ob Schäden in der weißen Substanz, sogenannte white matter lesions (WML) im MRT nachweisbar waren. Bei 69 Patienten waren keine WML nachweisbar, 98 wiesen vereinzelte WML auf, bei 24 war eine beginnende Konfluenz der WML zu erkennen und bei 13 Patienten waren WML diffus in der gesamten Region verteilt (vgl. Tabelle 24).

3 Ergebnisse

WML	EOAD	LOAD	Gesamtsumme
keine	44	25	69
fokal	29	69	98
beginnende Konfluenz	6	18	24
diffuse Verteilung	7	6	13

Tabelle 24: White-matter-lesions

Insgesamt konnten bei den EOAD-Patienten weniger WML nachgewiesen werden, bei ihnen betrug der Anteil ohne WML 51,8%, wohingegen bei den LOAD-Patienten der Anteil ohne WML nur 21% betrug. Man konnte einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen nachweisen (Chi²-Test; $p=0,00$) (vgl. Abbildung 3.5).

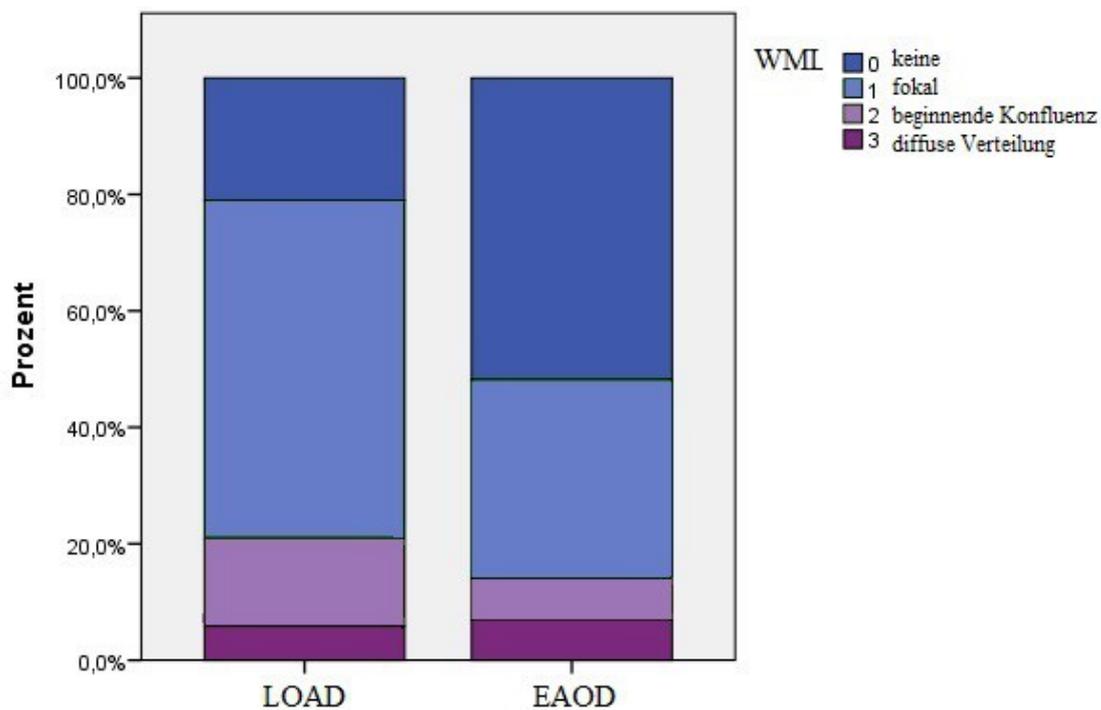


Abbildung 3.5: White matter lesions

3 Ergebnisse

Der Nachweis eines Major-infarcts war nur bei einem Patienten aus der Gruppe der EOAD-Patienten vorhanden und bei 3 Patienten aus der LOAD-Gruppe wurde ein kortikaler Infarkt in der MRT-Untersuchung festgestellt. Strategische Infarkte waren bei keinem der Patienten nachweisbar (vgl. Tabelle 25). Lakunen waren bei jeweils einem Patienten der EOAD-Patienten und der LOAD-Patienten nachweisbar.

Infarkte	EOAD	LOAD	Gesamtsumme
Major-infarcts	0	1	1
Strategische Infarkte	0	0	0
Kortikale Infarkte	3	0	3
Gesamtsumme	3	1	4

Tabelle 25: cerebrale Infarkte

3.15 Einfluss der Anzahl der Apo*e4 Allele

3.15.1 Altersverteilung

Bei Einteilung der Patienten nach Anzahl der Apo*e4 Allele (kein Apo*e4 Allel, ein Apo*e4 Allel oder 2 Apo*e4 Allele) konnte kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung sowohl bei Beginn der Symptome (Welch-Test; $p=0,57$) als auch beim Erstkontakt (Welch-Test; $p=0,89$) festgestellt werden. Bei Beginn der Symptome waren die Patienten mit keinem Apo*e4 Allel im Schnitt 67,09 Jahre alt, die Patienten mit einem Apo*e4 Allel waren im Durchschnitt 66,23 Jahre alt und die Patienten mit zwei Allelen waren durchschnittlich 65,77 Jahre alt. Bei der ersten Vorstellung in der Ambulanz waren die Patienten ohne Apo*e4 Allel durchschnittlich 69,39 Jahre alt, die Patienten mit einem Apo*e4 Allel waren im

3 Ergebnisse

Schnitt 69,14 Jahre alt und die Patienten mit zwei ApoE*e-Allelen waren durchschnittlich 68,54 Jahre alt (vgl. Tabelle 26).

Anzahl der Apo*e4 Allele	0		1		2		p-Wert
	Mittelwert	S	Mittelwert	S	Mittelwert	S	
Alter bei Beginn der ersten Symptome	67,09	10,70	66,23	9,25	65,77	8,80	0,57
Alter bei Erstkontakt	69,39	10,55	69,14	9,43	68,54	8,49	0,89

Tabelle 26: Altersverteilung in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3.15.2 Geschlechtsverteilung

Die drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Hinsicht auf die Geschlechtsverteilung. In der Gruppe mit keinem Apo*e4 Allel waren es 98 Männer und 106 Frauen, in der Gruppe mit einem Apo*e4 Allel 80 Männer und 82 Frauen und in der Gruppe mit zwei Apo*e4 Allelen 29 Männer und 30 Frauen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,810$) (vgl. Tabelle 27).

Anzahl der Apo*e4 Allele	Männer	Frauen	Gesamtsumme	p-Wert
0	98 (48,0%)	106 (52,0%)	204	0,810
1	80 (49,4%)	82 (50,6%)	162	
2	29 (49,2%)	30 (50,8%)	59	

Tabelle 27: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3 Ergebnisse

3.15.3 Diagnostische Latenz

Bei der Zeit zwischen Beginn der Symptome und Vorstellung in der Ambulanz (diagnostische Latenz) unterschieden sich die Patienten mit unterschiedlich vielen Apo*e4 Allelen nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,059$). Die Patienten in der Gruppe ohne Apo*e4 Allel stellten sich durchschnittlich 2,29 Jahre nach dem Beginn der Symptome vor, die Patienten mit einem Apo*e4 Allel im Schnitt nach 2,92 Jahren und bei den Patienten mit zwei Apo*e4 Allelen waren es im Schnitt 2,75 Jahre (vgl. Tabelle 28).

Anzahl der Apo*e4 Allele	0		1		2		p-Wert
	Mittelwert	S	Mittelwert	S	Mittelwert	S	
Diagnostische Latenz	2,29	1,86	2,92	2,38	2,75	2,72	0,059

Tabelle 28: Diagnostische Latenz in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3.15.4 Schulbildung

In der Schulbildung unterschieden sich die Patienten mit unterschiedlich vielen Apo*e4 Allelen nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,553$). Die Patienten in der Gruppe ohne Apo*e4 Allel hatten durchschnittlich 11,16 Jahre an einer Schule oder Universität verbracht, die Patienten mit einem Apo*e4 Allel im Schnitt 11,34 Jahre und bei den Patienten mit zwei Apo*e4 Allelen waren es im Schnitt ebenfalls 11,34 Jahre (vgl. Tabelle 29).

3 Ergebnisse

Anzahl der Apo*e4 Allele	0		1		2		p-Wert
	Mittelwert	S	Mittelwert	S	Mittelwert	S	
Schulbildung	11,16	4,11	11,34	4,15	11,34	3,66	0,553

Tabelle 29: Schulbildung in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3.15.5 Familienanamnese

Im Hinblick auf die Familienanamnese unterschieden sich die drei Gruppen signifikant. Bei den Patienten mit zwei Apo*e4 Allelen war signifikant häufiger ein Angehöriger ersten Grades an einer Demenz erkrankt (Chi²-Test; p=0,004). Bei Betrachten der einzelnen Gruppen konnte man sehen, dass die Gruppe der Patienten ohne Apo*e4 Allel einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Gruppen mit einem bzw. mit zwei Apo*e4 Allelen aufweist (Mann-Whitney-U-Test: kein Apo*e4 Allel im Vergleich mit einem Apo*e4 Allel: p=0,007; kein Apo*e4 Allel im Vergleich mit zwei Apo*e4 Allelen: p=0,019). Im Vergleich zwischen der Gruppe mit einem Apo*e4 Allel und der Gruppe mit zwei Apo*e4 Allelen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p=0,728) (vgl. Tabelle 30).

Bei Betrachten der Untergruppen EOAD und LOAD zeigt sich nur bei den EOAD-Patienten ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Familienanamnese (Kruskal-Wallis-Test: EOAD: p=0,000; LOAD: p=0,973) (vgl. Tabelle 30 und Abbildung 3.6).

3 Ergebnisse

Anzahl der Apo*e4 Allele		0		1		2		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	
Familien- anamnese	Positiv	48	23,6	59	36,4	23	39,0	0,004 (0,000 / 0,973)
	EOAD	19	20,7	35	47,9	14	51,9	
	LOAD	29	26,1	24	27,0	9	28,1	
	negativ / unbekannt	155	76,4	103	63,6	36	61,0	
	EOAD	73	79,3	38	52,1	13	48,1	
	LOAD	82	73,9	65	73,0	23	71,9	
	Gesamt	203	100	162	100	59	100	
	EOAD	92	100	73	100	27	100	
	LOAD	111	100	89	100	32	100	

Tabelle 30: Familienanamnese in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

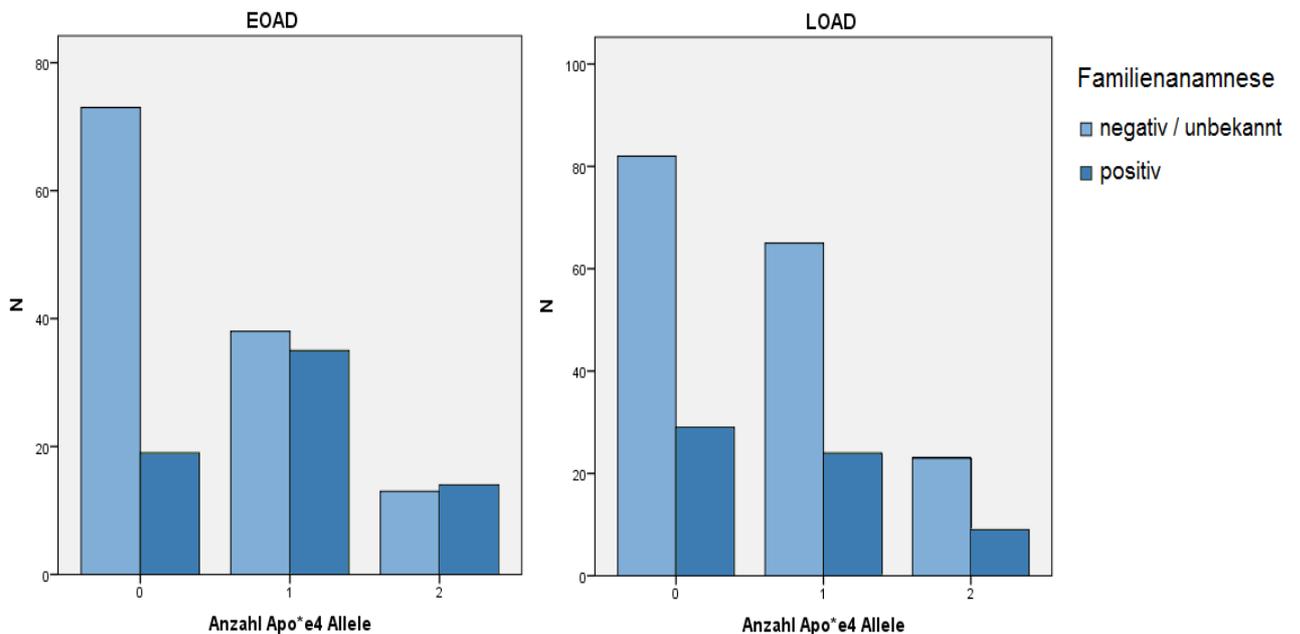


Abbildung 3.6: Familienanamnese in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3 Ergebnisse

3.15.6 Laborveränderungen und Anamnese

Bei den Laborveränderungen und der somatischen Anamnese ergaben sich zwischen den Patienten mit keinem, einem bzw. zwei Apo*e4 Allelen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 31).

Anzahl der Apo*e4 Allele		0	1	2	Gesamt- summe	p-Wert
Depression	nein	152	110	41	303	0,54
	ja	50	47	15	112	
Diabetes mellitus	nein	175	146	52	373	0,10
	ja	27	11	4	42	
Art. Hypertonie	nein	116	86	33	235	0,82
	ja	86	71	23	180	
Neurologische Erkrankung	nein	167	127	51	345	0,23
	ja	31	29	5	65	
Hypo-thyreose	nein	168	139	43	350	0,09
	ja	34	18	13	65	
Vitamin B12	normal / erhöht	186	139	50	375	0,70
	erniedrigt	8	9	3	20	
Folsäure	normal / erhöht	191	147	52	390	0,25
	erniedrigt	1	0	1	2	
Blutbild	normal	70	60	20	150	0,64
	verändert	124	86	33	243	
Serumchemie	normal	66	52	17	135	0,82
	verändert	129	91	36	256	
TSH	normal	178	131	48	357	0,73
	erhöht	7	5	3	15	
	erniedrigt	7	8	1	16	

Tabelle 31: Labor und somatische Anamnese in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3 Ergebnisse

3.15.7 CDR-Werte, CERAD-Testbatterie und Uhrentest

Die Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an Apo*e4 Allelen unterschieden sich nicht bei der Schwere der Demenz (CDR) (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,81$). Auch in den Untergruppen EOAD und LOAD gab es keinen signifikanten Unterschied des CDR-Werts (Kruskal-Wallis-Test: EOAD: $p=0,93$; LOAD: $p=0,83$) (vgl. Tabelle 32).

Anzahl der Apo*e4 Allele		0	1	2	p-Wert
CDR-Wert (EOAD / LOAD)	0,5	25 (10 / 15)	19 (5 / 14)	9 (4 / 5)	0,81 (0,93 / 0,83)
	1	114 (51 / 63)	95 (48 / 47)	31 (13 / 18)	
	2	45 (22 / 23)	28 (11 / 17)	11 (7 / 4)	
	3	6 (5 / 1)	8 (5 / 3)	2 (1 / 1)	
	Gesamt	190 (88 / 102)	150 (69 / 81)	53 (25 / 28)	

Tabelle 32: CDR-Werte in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

In der CERAD und dem Uhrentest nach Shulman gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit unterschiedlich vielen Apo*e4 Allelen. Auch bei Betrachtung von EOAD- und LOAD-Patienten einzeln, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 33).

3 Ergebnisse

Anzahl der Apo*e4 Allele	0	1	2	p-Wert
	Mittelwert (S)	Mittelwert (S)	Mittelwert (S)	
Wortflüssigkeit	11,32 (5,25)	12,34 (5,57)	12,32 (4,48)	0,22
EOD / LOAD	11,08 (5,50) / 10,53 (4,96)	11,75 (5,68) / 11,67 (5,78)	11,24 (5,36) / 12,40 (5,51)	0,69 / 0,24
Benennen	11,85 (2,82)	12,08 (2,55)	12,10 (2,26)	0,61
EOD / LOAD	11,95 (2,67) / 10,81 (3,37)	11,93 (3,15) / 11,16 (3,40)	12,00 (3,03) / 11,50 (2,59)	0,92 / 0,68
MMST	22,37 (4,53)	22,40 (4,19)	21,44 (4,30)	0,96
EOD / LOAD	20,08 (7,02) / 21,33 (4,86)	20,00 (6,38) / 21,06 (6,07)	20,23 (5,24) / 21,71 (4,38)	0,74 / 0,91
Wortliste lernen	10,57 (4,17)	10,53 (4,38)	9,95 (4,97)	0,79
EOD / LOAD	10,37 (4,83) / 10,55 (4,10)	10,49 (4,98) / 10,43 (4,44)	9,27 (5,70) / 10,54 (3,79)	0,65 / 0,97
Visuokonstruktion	8,44 (2,73)	8,51 (2,44)	8,34 (2,42)	0,81
EOD / LOAD	7,67 (3,19) / 8,69 (2,52)	7,75 (2,76) / 8,62 (2,54)	8,54 (2,12) / 7,79 (2,65)	0,59 / 0,24
Wortliste abrufen	2,34 (1,95)	2,00 (2,01)	1,59 (1,76)	0,054
EOD / LOAD	2,22 (1,98) / 2,29 (1,95)	2,09 (2,23) / 2,21 (2,41)	1,38 (1,92) / 1,71 (2,66)	0,09 / 0,45
Wortliste wiedererkennen	16,05 (3,04)	15,76 (3,00)	15,44 (3,41)	0,24
EOD / LOAD	15,54 (3,61) / 16,18 (3,03)	15,63 (3,14) / 15,61 (3,42)	14,65 (4,13) / 15,61 (2,61)	0,55 / 0,39
Visuokonstruktion abrufen	3,68 (3,67)	3,40 (3,05)	2,63 (2,60)	0,44
EOD / LOAD	3,23 (3,40) / 3,74 (3,72)	3,50 (3,43) / 3,16 (2,89)	2,70 (2,95) / 2,50 (2,30)	0,69 / 0,56
Uhrentest	3,13 (1,23)	3,39 (1,10)	3,24 (1,28)	0,19
EOD / LOAD	3,30 (1,33) / 3,15 (1,29)	3,80 (1,07) / 3,21 (1,25)	3,50 (1,24) / 3,29 (1,40)	0,11 / 0,76

Tabelle 33: CERAD und Uhrentest in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3.15.8 Bayer-ADL-Skala

Die Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an Apo*e4 Allelen unterschieden sich nicht signifikant bei der Anzahl an Punkten in der Bayer-ADL, auch bei Betrachtung der Untergruppen EOD und LOAD (Kruskal-Wallis-Test: gesamt: $p=0,75$; EOD: $p=0,24$; LOAD: $p=0,33$) (vgl. Tabelle 34).

3 Ergebnisse

Bayer-ADL	Kein Apo*e4 Allel	1 Apo*e4 Allel	2 Apo*e4 Allele	p-Wert
	Mittelwert (S)	Mittelwert (S)	Mittelwert (S)	
Alle Patienten (N=126)	121,52 (62,98)	116,08 (47,14)	104,77 (43,87)	0,75
EOAD (N=61)	99,73 (46,63)	123,33 (42,62)	107,71 (46,12)	0,24
LOAD (N=75)	132,92 (68,51)	111,16 (50,05)	101,33 (45,16)	0,33

Tabelle 34: Bayer-ADL in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3.15.9 Liquordiagnostik

Bei der Liquordiagnostik ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen im Hinblick auf die β -Amyloidkonzentration. Bei den Patienten ohne Apo*e4 Allel lag der Mittelwert der β -Amyloidkonzentration bei 590,20 pg/ml, in der Gruppe mit einem Apo*e4 Allel bei 559,54 pg/ml und in der Gruppe mit zwei Apo*e4 Allelen bei 409,91 pg/ml. Bei einem Vergleich der Gruppen untereinander ergab sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtkollektiv (Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,000$) (vgl. Tabelle 35).

In der Gruppe der LOAD-Patienten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,001$). Bei den EOAD-Patienten hatte die Anzahl der Apo*e4 Allele keinen signifikanten Einfluss auf die β -Amyloidkonzentration im Liquor (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,063$) (vgl. Tabelle 35).

β -Amyloidkonzentration (pg/ml)	kein Apo*e4 Allel	1 Apo*e4 Allel	2 Apo*e4 Allele	p-Werte
	Mittelwert (S)	Mittelwert (S)	Mittelwert (S)	
Alle Patienten (N=121)	590,20 (258,02)	559,54 (160,82)	409,91 (98,52)	<0,000
EOAD (N=65)	574,75 (203,45)	532,71 (192,28)	425,31 (113,75)	0,063
LOAD (N=56)	607,86 (313,45)	588,42 (115,03)	387,67 (71,63)	0,001

Tabelle 35: β -Amyloidkonzentrationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3 Ergebnisse

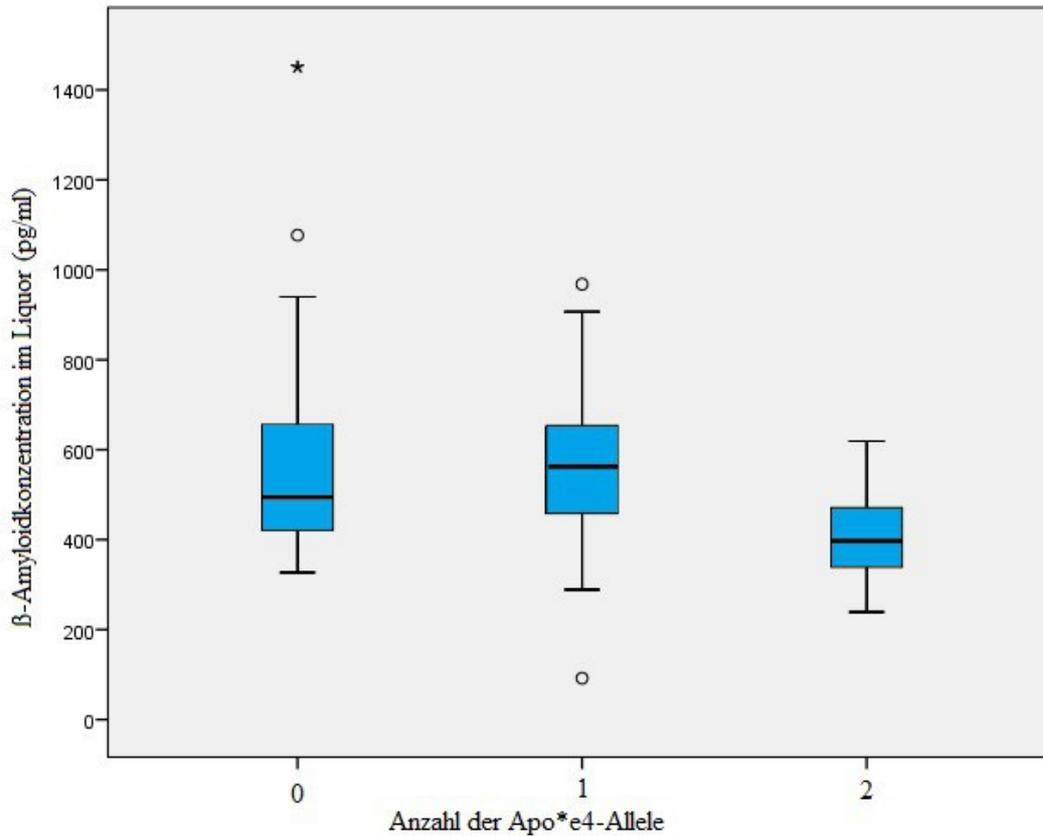


Abbildung 3.7: β -Amyloidkonzentration im Liquor in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allelen

In einer schrittweisen multiplen linearen Regression wurden die Faktoren Anzahl der Apo*e4 Allele, CDR, Alter bei Beginn der Symptome, Geschlecht und Schulbildung aufgenommen. Im endgültigen Modell verblieben nur noch das Geschlecht und die Anzahl an Apo*e4 Allelen. Das Modell erklärt 12,6% der Varianz (R^2) (Vgl. Tabelle 36 und 37).

3 Ergebnisse

R	R ²	Angepasstes R ²	Standardfehler der Schätzung
0,355 ^b	0,126	0,104	183,077
b. Prädiktoren: (Konstante), Anzahl Apo*e4 Allele, Geschlecht			

Tabelle 36: Regressionsmodell

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	447,003	67,254		6,646	0,000
Anzahl Apo*e4 Allele	-69,889	27,705	-0,262	-2,523	0,014
Geschlecht	92,071	39,951	0,239	2,305	0,024

Tabelle 37: Schrittweise multiple Regression: Einfluss ausgesuchter Variablen auf die β -Amyloidkonzentration im Liquor

Die anderen Liquorparameter unterschieden sich in den drei Gruppen nicht signifikant (vgl. Tabelle 38).

3 Ergebnisse

Anzahl Apo*e4 Allele		Zellzahl (Zellen/ μ l)	Albumin-Quotient $\times 10^3$ (L/S)	Tau (pg/ml)	Phospho-Tau (pg/ml)
0	Gesamt	1,44 (2,51)	12,97 (15,24)	598,56 (427,841)	68,78 (31,57)
	EOAD	1,43 (2,06)	9,19 (12,01)	642,13 (354,68)	75,25 (36,76)
	LOAD	0,33 (0,49)	9,22 (7,73)	542,76 (335,29)	66,00 (42,55)
1	Gesamt	1,11 (0,96)	17,06 (30,13)	748,22 (407,13)	90,89 (36,01)
	EOAD	1,31 (0,87)	13,68 (22,28)	704,26 (393,78)	95,68 (61,38)
	LOAD	0,94 (1,12)	14,46 (28,47)	602,35 (354,97)	79,77 (36,68)
2	Gesamt	0,86 (0,69)	16,61 (18,91)	658,00 (281,27)	81,14 (28,00)
	EOAD	0,86 (0,69)	11,16 (12,84)	645,92 (269,38)	76,80 (32,01)
	LOAD	1,50 (0,71)	25,75 (31,47)	750,00 (491,20)	101,50 (35,40)
p-Wert	Gesamt	0,210	0,590	0,480	0,260
	EOAD	0,479	0,285	0,931	0,543
	LOAD	0,091	0,992	0,329	0,137

Tabelle 38: Liquorparameter in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

3.15.10 Kraniale Kernspintomographie

Bei den MRT-Untersuchungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an Apo*e4 Allelen, sowohl bei der Schwere einer Hirnatrophie als auch beim Fokus der Hirnatrophie (vgl. Tabelle 39 und 40). Auch im Hinblick auf Schäden in der weißen Substanz konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an Apo*e4 Allelen festgestellt werden (Chi²-Test; $p=0,405$) (vgl. Tabelle 41).

3 Ergebnisse

Anzahl der Apo*e4 Allele	0	1	2	Gesamtsumme
Hirnatrophie				
keine	11	10	5	26
leicht	32	31	11	74
mittelgradig	11	13	6	30
schwer	2	0	0	2
Gesamtsumme	56	54	22	132

Tabelle 39: Schweregrad der Hirnatrophie in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

Anzahl der Apo*e4 Allele		0	1	2	Gesamtsumme	p-Wert
Fokus (0=nein, 1=ja)						
frontal	0	68	58	22	148	0,863
	1	5	6	2	13	
temporal	0	48	45	19	112	0,458
	1	25	19	5	49	
parietal	0	56	48	22	126	0,219
	1	17	16	2	35	
okzipital	0	73	62	24	159	0,570
	1	1	2	0	3	
diffus	0	50	40	11	101	0,137
	1	23	24	13	60	

Tabelle 40: Fokus der Hirnatrophie in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

Anzahl der Apo*e4 Allele	0	1	2	Gesamtsumme
WML				
keine	25	23	10	58
fokal	37	30	14	81
beginnende Konfluenz	5	9	0	14
diffuse Verteilung	7	3	2	12

Tabelle 41: White-matter-lesions in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele

4 Diskussion

Die Anzahl der Patienten mit Alzheimer-Demenz ist weltweit ansteigend, die Erkrankung steht seit Jahrzehnten im Fokus der aktuellen Forschung. Es wird zwischen der EOAD mit Beginn der Symptome vor dem 65. Lebensjahr und der LOAD mit Symptombeginn nach dem 65. Lebensjahr unterschieden. Inwieweit sich diese Gruppen voneinander unterscheiden wird aktuell in verschiedenen Studien untersucht. Das 65. Lebensjahr wird als Grenze zwischen Berufsleben und Rentenalter gesehen. Die Diagnose einer Demenzerkrankung hat vor dem Eintritt in das Rentenalter natürlich vollkommen andere Auswirkungen auf den Alltag. Ein besseres Verständnis der Unterschiede dieser beiden Krankheitsbilder ist von wesentlicher Bedeutung.

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit ist mit 559 Patienten relativ groß, es gibt aber einige Besonderheiten, die das Patientengut von anderen Studienkollektiven unterscheidet. Mit 51,5% ist der Anteil der Frauen am Gesamtkollektiv geringer, als bei an AD erkrankten Patienten der Gesamtbevölkerung (70% Frauen vgl. 1.5). Der Anteil an Patienten mit EOAD ist mit 44,7% sehr hoch, was damit zusammen hängt, dass das Patientenkollektiv an einem spezialisiertem Zentrum für kognitive Störungen an einer Universitätsklinik rekrutiert wurde, wohin häufig jüngere Patienten zur weiteren Abklärung einer dementiellen Erkrankung überwiesen werden. Die große Anzahl an Patienten und der hohe Anteil an EOAD ermöglicht eine Vielzahl von statistischen Auswertungen welche im Folgenden diskutiert werden.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Demographische Daten, Schulbildung und diagnostische Latenz

In der vorliegenden Arbeit bestand kein Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter zwischen EOAD und LOAD (Männer: 43,2% EOAD, Frauen: 46,2% EOAD). Auch hinsichtlich der Schulbildung unterschieden sich die Patienten mit EOAD und LOAD nicht signifikant.

Die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Erstkontakt mit der Klinik war bei den Patienten mit EOAD signifikant länger (EOAD: 2,93 Jahre, LOAD: 2,32 Jahre). In einer Studie von Wattmo et al. mit 143 EOAD-Patienten und 874 LOAD-Patienten war die Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung bei Patienten mit EOAD ebenfalls länger (Wattmo & Wallin, 2017). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass Patienten mit EOAD zunächst eine diagnostische Irrfahrt durch somatische und psychiatrische Disziplinen machen, bis schließlich die Möglichkeit erwogen wird, dass eine Demenzerkrankung die kognitiven Beeinträchtigungen bewirken könnte.

4.1.2 Familienanamnese und somatische Anamnese

Die Familienanamnese hinsichtlich einer Demenz bei einem erstgradig Verwandten war bei insgesamt 30,6% der Patienten positiv. Zwischen EOAD- und LOAD-Patienten gab es in dieser Untersuchung keinen signifikanten Unterschied. In einer Studie von Panegyres und Chen mit 3747 AD-Patienten (davon 614 EOAD) war der Anteil der Patienten mit einem erstgradig Verwandten mit AD insgesamt höher (67%). In dieser Studie hatten Patienten mit LOAD signifikant häufiger eine positive Familienanamnese (Panegyres & Chen, 2014). In einer Untersuchung von EOAD-Patienten von Campion et al.

hatten 62% der Patienten eine positive Familienanamnese (Campion et al., 1999). Auch in einer Studie von van Duijn et al. mit EOAD-Patienten lag der Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese bei 61% (van Duijn et al., 1994). In einer Untersuchung von Duara et al. mit 197 LOAD-Patienten lag der Anteil mit positiver Familienanamnese bei 45% (Duara et al., 1996).

Insgesamt lag bei 9,4% der Patienten ein Diabetes mellitus vor und bei 44,9% ein arterieller Hypertonus. Die LOAD-Patienten hatten signifikant häufiger einen arteriellen Hypertonus und einen Diabetes mellitus als die EOAD-Patienten. In der Untersuchung von Panegyres und Chen waren die Zahlen mit 7,5% Diabetes mellitus und 42,1% arteriellem Hypertonus vergleichbar, wobei sich die LOAD- und die EOAD-Patienten nur hinsichtlich der Häufigkeit des arteriellen Hypertonus unterschieden. In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise, dass Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus wichtige Risikofaktoren für eine AD sind (Leibson et al., 1997, Kalaria, 2010). Inwieweit sich diese Risikofaktoren für EOAD und LOAD unterscheiden, sollte in weiteren Studien noch genauer untersucht werden.

In dieser Untersuchung lag bei 27,1% der Patienten eine Depression zum Zeitpunkt der Untersuchung vor, wobei sich die EOAD- und die LOAD-Gruppe nicht signifikant unterschieden (EOAD: 29,1%, LOAD: 25,1%). In der Literatur gibt es hingegen Hinweise, dass EOAD-Patienten häufiger an einer Depression leiden oder in der Vergangenheit einmal depressive Symptome hatten. (Panegyres & Chen, 2014). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht untersucht, wie viele der Patienten in der Vergangenheit einmal eine Depression hatten.

4.1.3 Neuropsychologische Testung

In der CERAD-Testbatterie ergaben sich nur in den zwei Subtests „Benennen“ und „Visuokonstruktion“ Unterschiede zwischen den EOAD- und den LOAD-

Patienten. Im Test „Benennen“ schnitten die EOAD-Patienten besser ab (Mittelwerte: EOAD: 11,88, LOAD: 11,01). Im Test „Visuokonstruktion“ waren die Ergebnisse der LOAD-Patienten besser (Mittelwerte: EOAD: 7,77, LOAD: 8,47).

Im Uhrentest nach Shulman schnitten die Patienten mit LOAD signifikant schlechter ab (Mittelwerte: EOAD: 3,52, LOAD: 3,24).

In verschiedenen Studien wurden Testergebnisse von EOAD- und LOAD-Patienten verglichen, wobei in mehreren Studien Patienten mit EOAD besser bei Tests abschneiden, die das Gedächtnis testen und eher schlechter bei visuell-räumlichen Aufgaben.

Bei einer Untersuchung von Joubert et al. wurden 20 Patienten mit EOAD, 20 Patienten mit LOAD und jeweils 20 gesunde Vergleichspersonen untersucht. Es zeigten sich schlechtere Ergebnisse der LOAD-Patienten im Vergleich zu den EOAD-Patienten in einem Test, der das semantische Gedächtnis untersucht (Joubert et al., 2016).

Palasi et al. untersuchten insgesamt 181 Patienten mit AD davon 38 mit EOAD. Die Patienten mit EOAD zeigten schlechtere Ergebnisse bei Tests, die Aufmerksamkeit, verbales Lernen und praktische Fähigkeiten untersuchen (Palasi et al., 2015).

Es gibt einige Studien, die zeigen, dass sich die Symptome bei Patienten mit EOAD anfangs von denen der Patienten mit LOAD unterscheiden. So standen in einer Studie mit 125 EOAD-Patienten und 56 LOAD-Patienten von Mendez et al. bei 64% der EOAD-Patienten die nicht-amnestischen Symptome im Vordergrund, bei den LOAD-Patienten waren es nur 12,5% (Mendez, Lee, Joshi, & Shapira, 2012). In einer Studie von Koedam et al. mit 270 EOAD-Patienten und 90 LOAD-Patienten hatten 32% der EOAD-Patienten nicht-amnestische Symptome, wohingegen nur 6% der LOAD-Patienten solche Symptome aufwiesen (Koedam et al., 2010).

Es gibt allerdings auch einige Studien, in denen sich keine Unterschiede zwischen EOAD- und LOAD-Patienten bei neuropsychologischen Tests zeigten (Grady, Haxby, Horwitz, Berg, & Rapoport, 1987; Toyota et al., 2007).

4.1.4 Liquordiagnostik

Bei der Untersuchung des Liquors unterschieden sich die EOAD- von den LOAD-Patienten nur hinsichtlich der Zellzahl signifikant (EOAD: 1,41 Zellen/ μ l, LOAD: 0,84 Zellen/ μ l). Die Konzentrationen der Neurodegenerationsmarker A β 42, Tau-Protein und Phospho-Tau-Protein unterschieden sich nicht signifikant.

In einer großen Studie von Rosén et al. mit 2357 AD-Patienten wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen EOAD- und LOAD-Patienten hinsichtlich der Neurodegenerationsmarker im Liquor gefunden (Rosen et al., 2015).

In der Untersuchung von Joubert et al. mit insgesamt 40 AD-Patienten wurde ebenfalls die Neurodegenerationsmarker Tau, Phospho-Tau und A β 42 bestimmt. Es gab auch in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen EOAD- und LOAD-Patienten. Die Mittelwerte für A β 42 lagen bei den EOAD-Patienten bei 423,4 pg/ml, bei den LOAD-Patienten bei 379,1 pg/ml (Joubert et al., 2016).

4.1.5 Kraniale Kernspintomographie

Von insgesamt 208 Patienten wurde eine MRT-Untersuchung in die Auswertung miteinbezogen. Es wurden der Schweregrad der cerebralen

Atrophie, der Fokus der Atrophie sowie die Anzahl von WML, Lakunen und Infarkten untersucht.

Die Auswertung ergab, dass die LOAD-Patienten einen höheren Schweregrad der Atrophie aufwiesen. Es konnte kein Unterschied hinsichtlich des Fokus der Atrophie gezeigt werden.

In verschiedenen Studien wurden die cerebralen Atrophiemuster von EOAD- und LOAD-Patienten verglichen. Frisoni et al. verglichen neun Patienten mit EOAD und neun Patienten mit LOAD mit 26 gesunden Kontrollpersonen. Die EOAD-Patienten hatten eine schwerere temporo-parietale Atrophie und die LOAD-Patienten eine schwerere medio-temporale Atrophie im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen (Frisoni et al., 2005).

In einer Untersuchung von Möller et al. mit 215 AD-Patienten zeigten die EOAD-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen Atrophien in sehr vielen Hirnregionen (mesiotemporal, Cingulum, Frontallappen) wohingegen die LOAD-Patienten hauptsächlich medio-temporal und im Kleinhirn Atrophien aufwiesen. Im direkten Vergleich zwischen EOAD- und LOAD-Patienten zeigte sich die Atrophie bei den EOAD-Patienten betont im Precuneus (Möller et al., 2013).

Auch in einer Studie von Ishii et al. mit jeweils 30 EOAD- und LOAD-Patienten konnten unterschiedliche Atrophiemuster zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Beide Patientengruppen wiesen Atrophien mesiotemporal auf. Zusätzlich waren bei den EOAD-Patienten ausgeprägte Atrophien parietal, im posterioren Cingulum sowie im Precuneus nachweisbar (Ishii et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit wurden der Fokus der Atrophien lediglich aufgrund der visuellen Befundung der MRT-Bilder festgestellt, was die Auswertung ungenau macht und die Vergleichbarkeit mit der Literatur erschwert.

Es konnten bei den EOAD-Patienten signifikant weniger WML im MRT nachgewiesen werden. Dies passt zu dem Ergebnis dieser Arbeit, dass bei den

EOAD-Patienten weniger zerebrovaskuläre Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus vorlagen.

Es gibt einige Studien, die speziell Schäden der weißen Substanz bei Patienten mit AD mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung untersuchten. In einer solchen Untersuchung von Canu et al. wurden bei 22 EOAD-Patienten, 35 LOAD-Patienten und 40 gesunden Kontrollpersonen Schäden der weißen Substanz untersucht. Patienten mit EOAD hatten insgesamt ausgeprägtere Schäden der weißen Substanz und ein anderes Verteilungsmuster der Schäden im Vergleich mit den LOAD-Patienten (Canu et al., 2013).

Auch in einer Studie von Migliaccio et al. konnten unterschiedliche Muster der Schäden der weißen Substanz bei EOAD- und LOAD-Patienten nachgewiesen werden (Migliaccio et al., 2012).

4.1.6 Einfluss der ApoE-Genotypen

Der Anteil der Patienten ohne Apo*e4 Allel lag bei 48%, 38% der Patienten hatten ein Apo*e4 Allel und 14% der Patienten zwei.

In der vorliegenden Arbeit war bei Patienten mit zwei Apo*e4 Allelen die Familienanamnese signifikant häufiger positiv, im Vergleich zu Patienten mit einem oder keinem Apo*e4 Allel (kein Apo*e4 Allel: 23,6%; ein Apo*e4 Allel: 36,4%; zwei Apo*e4 Allele: 39,0%), was sich mit den Daten aus der Literatur deckt.

In der Gruppe der EOAD-Patienten hatten die Patienten mit Apo*e4 Allel ebenfalls signifikant häufiger eine positive Familienanamnese (kein Apo*e4 Allel: 20,7%, ein Apo*e4 Allel: 47,9%, zwei Apo*e4 Allele: 51,9%). Bei den LOAD-Patienten war der Unterschied nicht signifikant (kein Apo*e4 Allel: 26,1%, ein Apo*e4 Allel: 27,0%, zwei Apo*e4 Allele: 28,1%).

In der Studie von Duara et al. lag der Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese in der Gruppe mit Apo^{*e4} Allel bei 58% und in der Gruppe ohne Apo^{*e4} Allel bei 40%. Es wurden in der Studie nur LOAD-Patienten untersucht (Duara et al., 1996).

In der vorliegenden Arbeit hatte die Anzahl an Apo^{*e4} Allelen keinen Einfluss auf das Alter der Patienten bei Beginn der Symptome oder bei Erstkontakt. In der Literatur gibt es dagegen Studien, in die Anzahl der Apo^{*e4} Allele einen Einfluss auf das Erkrankungsalter hatten. So war der Krankheitsbeginn der Patienten bei einer Studie von Corder et al. mit jedem zusätzlichen Apo^{*e4} Allel früher (Corder et al., 1993).

Die Anzahl der Apo^{*e4} Allele hatte in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung oder auf die Alltagsaktivitäten. In der Literatur gibt es Hinweise, dass die Anzahl der Apo^{*e4} Allele einen Einfluss auf die kognitiven Leistungen von AD-Patienten hat. In einer Studie von Smith et al. wurden von Patienten mit AD, Patienten mit Mild Cognitive Impairment (MCI) und gesunde Kontrollpersonen hinsichtlich ApoE-Genotyp und der Ergebnisse neuropsychologischer Tests verglichen. In der Gruppe der AD-Patienten und der MCI-Patienten schnitten Patienten mit Apo^{*e4} Allel in der Testung schlechter ab, als Patienten ohne Apo^{*e4} Allel. Bei den gesunden Kontrollpersonen konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden (Smith et al., 1998). In einer Studie von Bunce et al. hingegen wurden Patienten in der präklinischen Phase einer AD drei bis sechs Jahre hinsichtlich der kognitiven Leistungen untersucht. In dieser Untersuchung hatte der ApoE-Genotyp keinen Einfluss auf den Verlauf der Testergebnisse in der neuropsychologischen Testung (Bunce, Fratiglioni, Small, Winblad, & Backman, 2004). Ob der ApoE-Genotyp tatsächlich einen Einfluss auf die kognitiven Leistungen bei AD-Patienten hat sollte in weiteren Studien untersucht werden. Bei dem Vergleich der Ergebnisse der Neurodegenerationsmarker im Liquor konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Der Mittelwert der β -Amyloidkonzentration im Liquor lag in der Gruppe mit zwei Apo^{*e4} Allelen bei 409,91 pg/ml, bei den Patienten mit einem Apo^{*e4} Allel bei 559,54 pg/ml, bei den Patienten ohne Apo^{*e4} Allel bei 590,20 pg/ml. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

Auch in der Gruppe der LOAD-Patienten war die β -Amyloidkonzentration signifikant niedriger bei Patienten mit zwei Apo^{*e4} Allelen. In der Gruppe der EOAD-Patienten hatte der ApoE-Genotyp hingegen keinen Einfluss auf die β -Amyloidkonzentration im Liquor.

In der Literatur gibt es mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen ApoE-Genotyp und β -Amyloidkonzentration im Liquor sowohl bei AD-Patienten als auch bei Gesunden zeigen. Eine Untersuchung von Vemuri et al. zeigte, dass niedrige β -Amyloidkonzentrationen im Liquor mit dem Vorhandensein eines Apo^{*e4} Allels zusammenhängen (Vemuri et al., 2010). Eine großen multizentrischen Studie von Lautner et al. mit insgesamt 1345 Teilnehmern, darunter 309 AD-Patienten zeigte, dass AD-Patienten mit Apo^{*e4} Allel niedrigere β -Amyloidkonzentrationen im Liquor aufwiesen, als AD-Patienten ohne Apo^{*e4} Allel (Lautner et al., 2014).

Der Zusammenhang zwischen Liquorparametern und ApoE-Genotyp wurde bis jetzt in großen Studien nur bei LOAD-Patienten untersucht. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zu den LOAD-Patienten bei den Patienten mit EOAD die β -Amyloidkonzentration nicht mit dem ApoE-Genotyp assoziiert ist.

Diese Ergebnisse sollten in weiteren größeren Studien genauer untersucht werden um Rückschlüsse auf die besondere Pathophysiologie der früh beginnenden Alzheimer-Demenz zu erlauben.

Die Tau- und phospho-Tau-Konzentrationen im Liquor unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit zwischen den Gruppen mit unterschiedlich vielen Apo^{*e4} Allelen nicht signifikant, weder im Gesamtkollektiv noch in den beiden Altersgruppen. In einer Studie von Holland et al. zeigte sich ebenfalls kein

Zusammenhang zwischen der Anzahl der Apo^{*e4} Allele und der Tau-beziehungsweise phospho-Tau-Konzentrationen (Holland, Desikan, Dale, & McEvoy, 2013). Allerdings ist in der Literatur der Zusammenhang zwischen Apo^{*e4} und Tau-Proteinen nicht vollständig geklärt. So gibt es einige Studien, die einen Zusammenhang zwischen Apo^{*e4} Dosis und der Neurofibrillen Dichte zeigen (Ghebremedhin, Schultz, Braak, & Braak, 1998; Nagy et al., 1995; Ohm et al., 1995; Polvikoski et al., 1995). In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden (Itoh & Yamada, 1996; Landen, Thorsell, Wallin, & Blennow, 1996; C. M. Morris et al., 1995; Olichney et al., 1996; Oyama, Shimada, Oyama, & Ihara, 1995; Kim, Basak, & Holtzman, 2009). Der Zusammenhang zwischen ApoE-Genotyp und Tau-Proteinen sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden.

4.2 Methodenkritische Überlegungen

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten eines spezialisierten Zentrums einer Universität untersucht. Das Patientenkollektiv setzt sich aus einem sehr hohen Anteil jüngerer Patienten zusammen und enthält einen relativ hohen Anteil an Männern. Deshalb lassen sich die Ergebnisse der Studie nicht vollständig auf die Gesamtbevölkerung übertragen. Auch ist es nicht auszuschließen, dass an ein solches Zentrum für kognitive Störungen häufiger komplexere Fälle überwiesen werden, als in der Allgemeinbevölkerung vorhanden sind.

Die Patienten wurden alle in einem Zentrum von einem Team von Psychiatern untersucht, die auf kognitive Störungen spezialisiert sind. Es wurden standardisierte Tests und Untersuchungen durchgeführt, die durch verschiedene Laboruntersuchungen ergänzt wurden. So ist davon auszugehen, dass der Anteil an Fehldiagnosen sehr gering ist. Die Ergebnisse der

Testungen können allerdings trotz aller Standardisierung von Untersucher zu Untersucher leicht variieren.

Verschiedene Parameter konnten nur durch Eigen- oder Fremdanamnese erhoben werden. Beispielsweise kann die Frage nach Verwandten mit Demenz durch medizinische Laien teilweise nur sehr ungenau beantwortet werden, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erheblich erschwert.

Die Parameter, die die Bildgebung betreffen, konnten nur aus den vorhandenen Befunden der Radiologen erhoben werden. Es wurden keine Bilddateien statistisch ausgewertet, was die Vergleichbarkeit mit reinen Bildgebungsstudien einschränkt.

Der relativ große Anteil an EOAD-Patienten macht es einerseits schwierig die Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung zu übertragen, andererseits bietet es den Vorteil, speziell Unterschiede zwischen EOAD- und LOAD-Patienten herauszufinden.

Ein großer Vorteil dieser Studie ist das relativ große Patientenkollektiv, allerdings sind nicht bei allen Patienten alle Parameter erhoben worden, was dazu führt, dass bei verschiedenen Untertests das Kollektiv wiederum nicht ganz so groß war.

Ein weiterer Vorteil ist, dass durch das monozentrische Kollektiv die Liquor- und die anderen Laborparameter gut zu vergleichen sind.

Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit trotz aller methodenkritischer Überlegungen einige wichtige Unterschiede zwischen EOAD und LOAD beobachtet werden, die das Verständnis der Alzheimer-Demenz weiter verbessern können.

5 Zusammenfassung

Die Alzheimer-Demenz ist weltweit die häufigste Demenzerkrankung und ist durch eine schleichende Abnahme der kognitiven Fähigkeiten gekennzeichnet. Dieser Prozess ist bis jetzt durch keine Therapie aufzuhalten und führt zum Verlust der Selbständigkeit der Betroffenen. Die meisten Fälle der Alzheimer-Demenz betreffen Patienten über 65 Jahre aber ein kleiner Anteil an Patienten erkrankt bereits vor diesem Alter. Im ICD-10 werden anhand des Alters bei Auftreten der Krankheit die früh und die spät beginnende Alzheimer-Krankheit unterschieden. Ziel dieser Arbeit war es, Unterschiede hinsichtlich neuropsychologischer Tests, anamnestischer Daten, Bildgebung und laborchemischer Parameter zwischen Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 65. Lebensjahr und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn herauszufinden.

Es wurden die Daten von 559 Patienten einbezogen, bei denen die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ gestellt wurde. Bei den Patienten lag eine ausführliche Anamnese, eine standardisierte neuropsychologische Testung, Laborwerte und bei einem Teil der Patienten Daten aus Bildgebung und Liquorbefunde vor, die aus den Patientenakten extrahiert wurden.

Besonderes Augenmerk wurde zusätzlich zu den Unterschieden zwischen den Altersgruppen auf den Einfluss des Apo*e4 Allels gelegt, welches als Risikofaktor für eine Alzheimer-Demenz gilt.

Es konnten einige signifikante Unterschiede zwischen EOAD- und LOAD-Patienten beobachtet werden. Hinsichtlich der somatischen Anamnese unterschieden sich die EOAD- von den LOAD-Patienten insoweit, als dass die LOAD-Patienten häufiger einen Diabetes mellitus hatten und häufiger unter arteriellem Bluthochdruck litten.

In der neuropsychologischen Testbatterie CERAD schnitten die EOAD-Patienten signifikant besser im Untertest „Benennen“ ab, die LOAD-Patienten

hingegen besser im Untertest „Visuokonstruktion“. Im Uhrentest nach Shulman schnitten die EOAD-Patienten signifikant besser ab.

Im cMRT waren bei den EOAD-Patienten insgesamt weniger ausgeprägte Atrophien nachweisbar, sowie weniger Schäden an der weißen Substanz (White matter lesions) als bei den LOAD-Patienten.

Bei Auswertung des Einflusses der Apo*e4 Allele konnte ein höherer Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese bei den Patienten mit zwei Apo*e4 Allelen beobachtet werden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den neuropsychologischen Tests.

Hinsichtlich der Neurodegenerationsmarker im Liquor unterschieden sich die Patienten mit zwei Apo*e4 Allelen statistisch signifikant in der β -Amyloidkonzentration im Vergleich mit Patienten mit einem oder ohne Apo*e4 Allel. Bei Betrachtung der LOAD-Patienten zeigte sich dieser Unterschied ebenfalls, nicht aber bei den Patienten mit EOAD.

Es gibt bereits einige Studien, die Unterschiede zwischen EOAD- und LOAD-Patienten untersuchen, allerdings ist bei den meisten Studien die Patientenzahl der limitierende Faktor, besonders hinsichtlich der Anzahl an EOAD-Patienten. In der vorliegenden Arbeit konnten einige interessante Unterschiede beobachtet werden. Um wichtige Erkenntnisse bezüglich dieser Unterschiede genauer zu untersuchen sind weitere große Studien nötig. Die Ergebnisse solcher Studien bieten die Möglichkeit genaueres Verständnis der Krankheit zu erlangen und Ansätze zur Entwicklung von Therapien zu bekommen.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

• Abbildung 3.1: Alter bei Erstkontakt.....	13
• Abbildung 3.2: Bayer-ADL.....	25
• Abbildung 3.3: Weitere Diagnostik.....	26
• Abbildung 3.4: Hirnatrophie.....	30
• Abbildung 3.5: White matter lesions.....	32
• Abbildung 3.6: Familienanamnese in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo* ϵ 4 Allele.....	37
• Abbildung 3.7: β -Amyloidkonzentration im Liquor in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo* ϵ 4 Allelen.....	42

6.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Alter bei Beginn der Symptome und bei Erstkontakt 14
- Tabelle 2: Geschlechtsverteilung..... 15
- Tabelle 3: Diagnostische Latenz..... 15
- Tabelle 4: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf die diagnostische Latenz 16
- Tabelle 5: Multiple lineare Regression Diagnostische Latenz..... 16
- Tabelle 6: Ausbildungsjahre..... 17
- Tabelle 7: Familienanamnese..... 18
- Tabelle 8: Somatische Anamnese und Labor..... 19
- Tabelle 9: ApoE-Genotypen..... 20
- Tabelle 10: Anzahl der Apo*e4 Allele..... 21
- Tabelle 11: Apo*e4 Allel vorhanden..... 21
- Tabelle 12: CDR-Werte..... 21
- Tabelle 13: CDR-Werte Mittelwerte..... 22
- Tabelle 14: CERAD-Ergebnisse..... 23
- Tabelle 15: Uhrentest..... 24
- Tabelle 16: Regressionsmodell Uhrentest..... 24
- Tabelle 17: Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den Uhrentest..... 24
- Tabelle 18: Bayer-ADL..... 25
- Tabelle 19: Übersicht Liquordiagnostik..... 27
- Tabelle 20: Verteilung MRT..... 28
- Tabelle 21: Hirnatrophie..... 29
- Tabelle 22: Fokus der Atrophie - Anzahl der Patienten..... 31

- Tabelle 23: Fokus der Atrophie.....31
- Tabelle 24: White-matter-lesions.....32
- Tabelle 25: cerebrale Infarkte.....33
- Tabelle 26: Altersverteilung in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele34
- Tabelle 27: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....34
- Tabelle 28: Diagnostische Latenz in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....35
- Tabelle 29: Schulbildung in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....36
- Tabelle 30: Familienanamnese in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....37
- Tabelle 31: Labor und somatische Anamnese in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....38
- Tabelle 32: CDR-Werte in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....39
- Tabelle 33: CERAD und Uhrentest in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....40
- Tabelle 34: Bayer-ADL in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....41
- Tabelle 35: β -Amyloidkonzentrationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....41
- Tabelle 36: Regressionsmodell.....43
- Tabelle 37: Schrittweise multiple Regression: Einfluss ausgesuchter Variablen auf die β -Amyloidkonzentration im Liquor.....43
- Tabelle 38: Liquorparameter in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo*e4 Allele.....44

- Tabelle 39: Schweregrad der Hirnatrophie in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo* ϵ 4 Allele.....45
- Tabelle 40: Fokus der Hirnatrophie in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo* ϵ 4 Allele.....45
- Tabelle 41: White-matter-lesions in Abhängigkeit von der Anzahl der Apo* ϵ 4 Allele.....45

7 Literaturverzeichnis

- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*, 64, 146-148.
- Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(2):e47–e92. doi:10.1016/j.jalz.2014.02.001
- Bateman, R. J., Munsell, L. Y., Morris, J. C., Swarm, R., Yarasheski, K. E., Holtzman, D. M. (2006). Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat Med*, 12(7), 856-861. doi:10.1038/nm1438
- Bots, M. L., Breteler, M. M., van Kooten, F., Haverkate, F., Meijer, P., Koudstaal, P. J., Grobbee, D. E., Kluft, C. (1998). Coagulation and fibrinolysis markers and risk of dementia. The Dutch Vascular Factors in Dementia Study. *Haemostasis*, 28(3-4), 216-222. doi:22433
- Breteler, M. M. (2000). Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*, 21(2), 153-160.
- Bunce, D., Fratiglioni, L., Small, B. J., Winblad, B., & Backman, L. (2004). APOE and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease and non-demented aging. *Neurology*, 63(5), 816-821.
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., Frebourg, T. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*, 65(3), 664-670. doi:10.1086/302553
- Campion, D., Flaman, J. M., Brice, A., Hannequin, D., Dubois, B., Martin, C., Moreau, V., Charbonnier, F., Didierjean, O., Tardieu, S., Penet, C., Puel,

- M., Pasquier, F., Le Doze, F., Bellis, G., Calenda, A., Heilig, R., Martinez, M., Mallet, J., Bellis, M., Clerget-Darpoux, F., Agid, Y., Frebourg, T. (1995). Mutations of the presenilin I gene in families with early-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 4(12), 2373-2377.
- Canu, E., Agosta, F., Spinelli, E. G., Magnani, G., Marcone, A., Scola, E., Filippi, M. (2013). White matter microstructural damage in Alzheimer's disease at different ages of onset. *Neurobiol Aging*, 34(10), 2331-2340. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.026
- Cho, H., Jeon, S., Kang, S. J., Lee, J.-M., Lee, J.-H., Kim, G. H., Na, D. L. (2013). Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 34(7), 1921.e1929-1921.e1915. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.004
- Citron, M., Oltersdorf, T., Haass, C., McConlogue, L., Hung, A. Y., Seubert, P., Selkoe, D. J. (1992). Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature*, 360(6405), 672-674. doi:10.1038/360672a0
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Jr., Rimmler, J. B., Locke, P. A., Conneally, P. M., Schmechel, K. E., Small, G.W., Roses, A. D., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet*, 7(2), 180-184. doi:10.1038/ng0694-180
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Pericak-Vance, M. A. (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.
- Duara, R., Barker, W. W., Lopez-Alberola, R., Loewenstein, D. A., Grau, L. B., Gilchrist, D., St George-Hyslop, S. (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.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-2117. doi:10.1016/s0140-6736(05)67889-0
- Fratiglioni, L., Ahlbom, A., Viitanen, M., Winblad, B. (1993). Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*, 33(3), 258-266. doi:10.1002/ana.410330306
- Frisoni, G. B., Testa, C., Sabattoli, F., Beltramello, A., Soininen, H., Laakso, M. P. (2005). Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(1), 112-114. doi:10.1136/jnnp.2003.029876
- Ghebremedhin, E., Schultz, C., Braak, E., Braak, H. (1998). High frequency of apolipoprotein E epsilon4 allele in young individuals with very mild Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Exp Neurol*, 153(1), 152-155.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Berg, G., Rapoport, S. I. (1987). Neuropsychological and cerebral metabolic function in early vs late onset dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 25(5), 807-816.
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778-1783. doi:10.1212/WNL.0b013e31828726f5
- Hindmarch, I., Leffeld, H., de Jongh, P., Erzigkeit, H. (1998). The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9 Suppl 2, 20-26. doi:10.1159/000051195
- Hodges, J. R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, 129(Pt 11), 2811-2822. doi:10.1093/brain/awl275

- Holland, D., Desikan, R. S., Dale, A. M., McEvoy, L. K. (2013). Higher rates of decline for women and apolipoprotein E epsilon4 carriers. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(12), 2287-2293. doi:10.3174/ajnr.A3601
- Huang, Y., Weisgraber, K. H., Mucke, L., Mahley, R. W. (2004). Apolipoprotein E: diversity of cellular origins, structural and biophysical properties, and effects in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 23(3), 189-204. doi:10.1385/jmn:23:3:189
- Ishii, K., Kawachi, T., Sasaki, H., Kono, A. K., Fukuda, T., Kojima, Y., Mori, E. (2005). Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(2), 333-340.
- Itoh, Y., Yamada, M. (1996). Apolipoprotein E and the neuropathology of dementia. *N Engl J Med*, 334(9), 599-600. doi:10.1056/nejm199602293340913
- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., Gueriot, C., Koric, L., Ceccaldi, M. (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, 74, 217-232. doi:10.1016/j.cortex.2015.10.014
- Kaiser, N. C., Liang, L. J., Melrose, R. J., Wilkins, S. S., Sultzer, D. L., Mendez, M. F. (2014). Differences in anxiety among patients with early- versus late-onset Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 26(1), 73-80. doi:10.1176/appi.neuropsych.12100240
- Kalaria, R. N. (2010). Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev*, 68 Suppl 2, S74-87. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00352.x
- Kalmijn, S., Launer, L. J., Ott, A., Witteman, J. C., Hofman, A., Breteler, M. M. (1997). Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 42(5), 776-782. doi:10.1002/ana.410420514

- Kang, J., Lemaire, H. G., Unterbeck, A., Salbaum, J. M., Masters, C. L., Grzeschik, K. H., Muller-Hill, B. (1987). The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 325(6106), 733-736. doi:10.1038/325733a0
- Kawas, C., Gray, S., Brookmeyer, R., Fozard, J., Zonderman, A. (2000). Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 54(11), 2072-2077.
- Kim, J., Basak, J. M., Holtzman, D. M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, 63(3), 287-303. doi:10.1016/j.neuron.2009.06.026
- Koedam, E. L., Lauffer, V., van der Vlies, A. E., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Pijnenburg, Y. A. (2010). Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis*, 19(4), 1401-1408. doi:10.3233/jad-2010-1337
- Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., Larson, E. B. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol*, 59(11), 1737-1746.
- Landen, M., Thorsell, A., Wallin, A., Blennow, K. (1996). The apolipoprotein E allele epsilon 4 does not correlate with the number of senile plaques or neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61(4), 352-356.
- Lautner, R., Palmqvist, S., Mattsson, N., Andreasson, U., Wallin, A., Palsson, E., Hansson, O. (2014). Apolipoprotein E genotype and the diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *JAMA Psychiatry*, 71(10), 1183-1191. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1060
- Leibson, C. L., Rocca, W. A., Hanson, V. A., Cha, R., Kokmen, E., O'Brien, P. C., Palumbo, P. J. (1997). Risk of dementia among persons with

- diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*, 145(4), 301-308.
- Mahley, R. W., & Rall, S. C., Jr. (2000). Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 1, 507-537. doi:10.1146/annurev.genom.1.1.507
- Mayeux, R. (2010). Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 362(23), 2194-2201. doi:10.1056/NEJMcp0910236
- Mayeux, R., Saunders, A. M., Shea, S., Mirra, S., Evans, D., Roses, A. D., Phelps, C. H. (1998). Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 338(8), 506-511. doi:10.1056/nejm199802193380804
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mendez, M. F., Lee, A. S., Joshi, A., Shapira, J. S. (2012). Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 27(6), 413-420. doi:10.1177/1533317512454711
- Merchant, C., Tang, M. X., Albert, S., Manly, J., Stern, Y., Mayeux, R. (1999). The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(7), 1408-1412.

- Migliaccio, R., Agosta, F., Possin, K. L., Rabinovici, G. D., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L. (2012). White matter atrophy in Alzheimer's disease variants. *Alzheimers Dement*, 8(5 Suppl), S78-87.e71-72.
doi:10.1016/j.jalz.2012.04.010
- Möller, C., Vrenken, H., Jiskoot, L., Versteeg, A., Barkhof, F., Scheltens, P., van der Flier, W. M. (2013). Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 34(8), 2014-2022.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.013
- Morris, C. M., Benjamin, R., Leake, A., McArthur, F. K., Candy, J. M., Ince, P. G., Edwardson, J. A. (1995). Effect of apolipoprotein E genotype on Alzheimer's disease neuropathology in a cohort of elderly Norwegians. *Neurosci Lett*, 201(1), 45-47.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Clark, C. (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.
- Nagy, Z., Esiri, M. M., Jobst, K. A., Johnston, C., Litchfield, S., Sim, E., Smith, A. D. (1995). Influence of the apolipoprotein E genotype on amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 69(3), 757-761.
- Ohm, T. G., Kirca, M., Bohl, J., Scharnagl, H., Gross, W., Marz, W. (1995). Apolipoprotein E polymorphism influences not only cerebral senile plaque load but also Alzheimer-type neurofibrillary tangle formation. *Neuroscience*, 66(3), 583-587.
- Olichney, J. M., Hansen, L. A., Galasko, D., Saitoh, T., Hofstetter, C. R., Katzman, R., Thal, L. J. (1996). The apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with increased neuritic plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and Lewy body variant. *Neurology*, 47(1), 190-196.

- Ott, A., Slooter, A. J., Hofman, A., van Harskamp, F., Witteman, J. C., Van Broeckhoven, C., Breteler, M. M. (1998). Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*, 351(9119), 1840-1843.
- Oyama, F., Shimada, H., Oyama, R., Ihara, Y. (1995). Apolipoprotein E genotype, Alzheimer's pathologies and related gene expression in the aged population. *Brain Res Mol Brain Res*, 29(1), 92-98.
- Palasi, A., Gutierrez-Iglesias, B., Alegret, M., Pujadas, F., Olabarrieta, M., Liebana, D., Quintana, M., Alvarez-Sabín, J., Boada, M. (2015). Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol*, 262(5), 1238-1246. doi:10.1007/s00415-015-7698-3
- Panegyres, P. K., Chen, H. Y. (2013). Differences between early and late onset Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis*, 2(4), 300-306.
- Panegyres, P. K., Chen, H. Y. (2014). Early-onset Alzheimer's disease: a global cross-sectional analysis. *Eur J Neurol*, 21(9), 1149-1154, e1164-1145. doi:10.1111/ene.12453
- Park, H. K., Choi, S. H., Park, S. A., Kim, H. J., Lee, Y., Han, S. H., Lee, J. H. (2015). Cognitive profiles and neuropsychiatric symptoms in Korean early-onset Alzheimer's disease patients: a CREDOS study. *J Alzheimers Dis*, 44(2), 661-673. doi:10.3233/jad-141011
- Pievani, M., Bocchetta, M., Boccardi, M., Cavedo, E., Bonetti, M., Thompson, P. M., Frisoni, G. B. (2013). Striatal morphology in early-onset and late-onset Alzheimer's disease: a preliminary study. *Neurobiol Aging*, 34(7), 1728-1739. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.016
- Polvikoski, T., Sulkava, R., Haltia, M., Kainulainen, K., Vuorio, A., Verkkoniemi, A., Kontula, K. (1995). Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Engl J Med*, 333(19), 1242-1247. doi:10.1056/nejm199511093331902

- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: an Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. 2015.
- Reitz, C., Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 640-651. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024
- Rosen, C., Farahmand, B., Skillback, T., Nagga, K., Mattsson, N., Kilander, L., Religa, D., Wimo, A., Blennow, K., Winblad, B., Zetterberg, H., Eriksdotter, M. (2015). Benchmarking biomarker-based criteria for Alzheimer's disease: Data from the Swedish Dementia Registry, SveDem. *Alzheimers Dement*, 11(12), 1470-1479. doi:10.1016/j.jalz.2015.04.007
- Ruitenbergh, A., van Swieten, J. C., Witteman, J. C., Mehta, K. M., van Duijn, C. M., Hofman, A., Breteler, M. M. (2002). Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 359(9303), 281-286. doi:10.1016/s0140-6736(02)07493-7
- Selkoe, D. J. (1996). Amyloid beta-protein and the genetics of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 271(31), 18295-18298.
- Sherrington, R., Rogaev, E. I., Liang, Y., Rogaeva, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Foncin, J. F., Bruni, A. C., Montesi, M. P., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Nee, L., Chumakov, I., Pollen, D., Brookes, A., Sanseau, P., Polinsky, R. J., Wasco, W., Da Silva, H. A., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A., Tanzi, R.E., Roses, A. D., Fraser, P. E., Rommens, J. M., St George-Hyslop, P. H. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375(6534), 754-760. doi:10.1038/375754a0
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(6), 548-561.

- Smith, G. E., Bohac, D. L., Waring, S. C., Kokmen, E., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., Petersen, R. C. (1998). Apolipoprotein E genotype influences cognitive 'phenotype' in patients with Alzheimer's disease but not in healthy control subjects. *Neurology*, 50(2), 355-362.
- Smits, L. L., Pijnenburg, Y. A., van der Vlies, A. E., Koedam, E. L., Bouwman, F. H., Reuling, I. E., van der Flier, W. M. (2015). Early onset APOE E4-negative Alzheimer's disease patients show faster cognitive decline on non-memory domains. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(7), 1010-1017. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.03.014
- Terry, R. D., Peck, A., DeTeresa, R., Schechter, R., Horoupian, D. S. (1981). Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol*, 10(2), 184-192. doi:10.1002/ana.410100209
- Toyota, Y., Ikeda, M., Shinagawa, S., Matsumoto, T., Matsumoto, N., Hokoishi, K., Tanabe, H. (2007). Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22(9), 896-901. doi:10.1002/gps.1760
- van der Vlies, A. E., Koedam, E. L., Pijnenburg, Y. A., Twisk, J. W., Scheltens, P., van der Flier, W. M. (2009). Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*, 39(11), 1907-1911. doi:10.1017/s0033291709005492
- van Duijn, C. M., de Knijff, P., Cruts, M., Wehnert, A., Havekes, L. M., Hofman, A., Van Broeckhoven, C. (1994). Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 7(1), 74-78. doi:10.1038/ng0594-74
- van Vliet, D., de Vugt, M. E., Kohler, S., Aalten, P., Bakker, C., Pijnenburg, Y. A., Verhey, F. R. (2013). Awareness and its association with affective symptoms in young-onset and late-onset Alzheimer disease: a prospective study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 27(3), 265-271. doi:10.1097/WAD.0b013e31826cfa5

- Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Jr. (2010). Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 67(3), 308-316. doi:10.1002/ana.21953
- Wattmo, C., Wallin, A. K. (2017). Early-versus Late-Onset Alzheimer Disease: Long-Term Functional Outcomes, Nursing Home Placement, and Risk Factors for Rate of Progression. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 7(1), 172-187. doi:10.1159/000455943

8 Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Herzlichen Dank Prof. Dr. Janine Diehl-Schmid, für das Thema, die hervorragende Betreuung und stete Unterstützung.

Vielen Dank meiner Freundin Maria Gutsmedl, für die Zusammenarbeit, die Unterstützung, Motivation und unsere Freundschaft.

Ich danke außerdem Dr. Panos Alexopoulos für die Mitbetreuung sowie Tamara Eisele für die Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie, die mich immer unterstützt und mir alles erst ermöglicht hat.