

KLINIK UND POLYKLINIK  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
KLINIKUM RECHTS DER ISAR  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**Der Einfluss nicht-genetischer Risikofaktoren  
auf die Demenz bei  
Alzheimer-Krankheit und frontotemporaler lobärer Degeneration  
- eine Fall-Kontroll-Studie**

Maximilian Fütterer

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. Kurz
2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 04.09.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 23.01.2008 angenommen.

## Verzeichnis der Abkürzungen

AD	Alzheimer-Demenz
Apo E	Apolipoprotein E
$\kappa^2$	Chi-Quadrat (Chi-Square = engl.)
CT	Computertomographie
d	Tag (day = engl.)
FTD	Frontotemporale Demenz
FTLD	Frontotemporale Lobäre Degeneration
HCE	Hypercholesterinämie (hypercholesterolemia = engl.)
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems (= engl.)
LOAD	Alzheimer Demenz mit spätem Beginn (Late onset Alzheimer disease (= engl.)
MAPT	microtubule-associated protein tau (= engl.)
Max	Maximum
Min	Minimum
MMST	Mini-Mental Status Test
MRT / MRI	Magnetresonanztomographie / magnetic resonance imaging (= engl.)
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's disease and Related Disorders Association (= engl.)
NPH	Normaldruckhydrozephalus (normal pressure hydrocephalus = engl.)
NF	Neurofibrillen
NSAP	Nicht-steroidale Antiphlogistika
p	Wahrscheinlichkeit (probability = engl.)
PET	Positronenemissionstomographie
PPA	Primäre Progrediente Aphasie / Primäre Progressive Aphasie
SD	Semantische Demenz
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (= engl.)
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon (thyroidea stimulating hormone = engl.)
VD	Vaskuläre Demenz

# Inhaltsverzeichnis

## Verzeichnis der Abkürzungen

### *1. Einleitung und theoretische Grundlagen*

<i>1.1 Einführung und Zielsetzung der Arbeit</i> .....	4
<i>1.2 Alzheimer Demenz</i> .....	6
1.2.1 <i>Definition und Epidemiologie</i> .....	6
1.2.2 <i>Symptomatik und Verlauf</i> .....	6
1.2.3 <i>Apparative und neuropathologische Befunde</i> .....	7
1.2.4 <i>Risikofaktoren</i> .....	8
<i>1.3 Frontotemporale Lobäre Degeneration</i> .....	16
1.3.1 <i>Historie, Einteilung (Klassifizierung) und Definitionen</i> .....	16
1.3.2 <i>Die Frontotemporale Demenz</i> .....	17
1.3.2.1 <i>Epidemiologie</i> .....	17
1.3.2.2 <i>Symptomatik und Verlauf</i> .....	17
1.3.2.3 <i>Apparative und neuropathologische Befunde</i> .....	19
1.3.2.4 <i>Risikofaktoren</i> .....	20
1.3.3 <i>Die Semantische Demenz</i> .....	21
1.3.3.1 <i>Epidemiologie</i> .....	21
1.3.3.2 <i>Symptomatik</i> .....	21
1.3.3.3 <i>Apparative und neuropathologische Befunde</i> .....	22
1.3.3.4 <i>Risikofaktoren</i> .....	23
1.3.4 <i>Die Progressive Aphasie</i> .....	23
1.3.4.1 <i>Epidemiologie</i> .....	23
1.3.4.2 <i>Symptomatik und Verlauf</i> .....	23
1.3.4.3 <i>Apparative Befunde</i> .....	24
1.3.4.4 <i>Risikofaktoren</i> .....	24

## **2. Methoden**

<b>2.1 Entwicklung eines Fragebogens</b> .....	25
<b>2.2 Diagnostik und Patientenrekrutierung</b> .....	26
2.2.1 Alzheimerpatienten .....	26
2.2.2 FTLD – Patienten .....	27
2.2.3 Gesunde Kontrollen .....	28
<b>2.3 Datenauswertung und statistische Verfahren</b> .....	29
<b>2.4 Beschreibung der untersuchten Kollektive</b> .....	30
2.4.1 Altersverteilung innerhalb der 3 untersuchten Kollektive .....	30
2.4.2 Geschlechterverteilung innerhalb der 3 untersuchten Kollektive.....	31
2.4.3 Alter bei Diagnosestellung innerhalb der 2 untersuchten Patientenkollektive ...	32
<b>3. Ergebnisse</b> .....	33
3.1 Gesamtbetrachtungen .....	33
3.2 Darstellung der Häufigkeitsunterschiede einzelner Faktoren .....	34
<b>4. Diskussion</b> .....	41
4.1 Allgemeine Anmerkungen .....	41
4.2 Diskussion der epidemiologischen Daten .....	43
4.3 Diskussion der Ergebnisse im Einzelnen .....	44
4.3.1 Ergebnisdarstellung .....	44
4.3.2 Diskussion der statistisch signifikanten Ergebnisse .....	45
4.3.2 Diskussion statistisch nicht signifikanter Ergebnisse .....	52
4.4 Schwierigkeiten der vorliegenden Untersuchung .....	55
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	56
<b>6. Danksagung</b> .....	58
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	59
<b>8. Anhang (Fragebögen)</b> .....	68

# *Einleitung und theoretische Grundlagen*

## *1.1 Einführung und Zielsetzung*

Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen nimmt aufgrund der steigenden Anzahl älterer Menschen in der Bevölkerung immer weiter zu, allein in Deutschland wird eine Zahl von ca. 1 Million Demenzkranker angegeben (Förstl, 2001). Obwohl das Wissen um pathologische Veränderungen und biochemische Zusammenhänge bei Demenzerkrankungen stetig wächst, bleibt die Pathogenese noch in vielen Teilen ungeklärt. Die Rolle unterschiedlicher Faktoren im Hinblick auf ein damit assoziiertes höheres Risiko für die spätere Entwicklung einer Demenzerkrankung kann neue Aufschlüsse im Hinblick auf pathogenetische Mechanismen liefern. Von besonderem medizinischem Interesse dürften solche Faktoren sein, auf die eine gezielte Einflussnahme möglich ist – sei es z.B. medikamentös oder durch Veränderungen des Lebensstils – und von deren Kenntnis neue Anstöße für therapeutische Ansätze und volkswirtschaftlich immer wichtiger werdende präventive Maßnahmen abgeleitet werden können.

Die **Risikofaktoren** rückten dementsprechend in den letzten Jahren verstärkt in den Blickpunkt der Forschung. Gerade in jüngeren Studien konnten hierzu neue Erkenntnisse gewonnen werden, wobei sowohl die genetische Ausstattung als auch die medizinische Vorgeschichte und Faktoren der Lebensführung von Bedeutung zu sein scheinen.

Ein Beispiel für die pathogenetischen Rückschlüsse und therapeutischen Folgerungen, die aus der Erforschung von Risikofaktoren gewonnen werden können, liefern die Erkenntnisse bezüglich des Einflusses des Apolipoprotein E auf die Entstehung der Alzheimer-typischen Hirnveränderungen, für den schon in einer 1994 veröffentlichten Studie klare Anhalte gefunden wurden (Strittmatter et al, 1994). Apo E spielt jedoch darüber hinaus auch in der Regulation der Blutfette eine wichtige Rolle. Entsprechend konnte in einer dann 2001 veröffentlichten prospektiven Studie eines finnischen Forscherteams an 1449 Personen ein Zusammenhang von Hypertonus und Hypercholesterinämie in der Vorgeschichte und dem späteren Auftreten einer Demenzerkrankung gezeigt werden (Kivipelto et al, 2001). Hier könnte also eine effektive Behandlung des Risikofaktors im Sinne einer primären Prävention womöglich die Entstehung einer AD hinauszögern.

In zahlreichen Studien wurden Daten insbesondere über die Alzheimerkrankheit gesammelt und ausgewertet und das Wissen wurde und wird kontinuierlich ausgeweitet. Die Frontotemporale Lobärdegeneration führte dagegen neben der häufigeren Demenz vom Alzheimer Typ in der internationalen Forschungslandschaft lange ein Schattendasein und nur langsam rückt sie seit einigen Jahren wieder mehr und mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Über die epidemiologischen Daten, aber auch über Ursachen und Risikofaktoren ist im Vergleich zur

Alzheimerschen Erkrankung noch relativ wenig bekannt.

**Zielsetzung** dieser Arbeit war einerseits durch Literaturrecherche einen Überblick über bisheriges Wissen bezüglich der Risikofaktoren einer Alzheimerdemenz und FTLD zu geben. Andererseits wurde versucht anhand der Krankheitsvorgeschichte zweier Patientenkollektive (Alzheimerpatienten und FTLD-Patienten), welche jeweils mit einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden, eine Analyse der Häufigkeitsverteilung nicht-genetischer Einflüsse vorzunehmen und dadurch mögliche exogene Risikofaktoren (insbesondere Begleiterkrankungen) in beiden Demenzgruppen im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie herauszuarbeiten.

Durch die Erstellung eines Risikoprofils für beide Patientengruppen sollten zudem evtl. vorliegende Unterschiede verdeutlicht werden und damit Hinweise auf unterschiedliche pathogenetische Mechanismen beider Demenzen gefunden werden.

Im Nachfolgenden soll zuerst ein Überblick über anerkanntes Wissen und Ergebnisse bisheriger Studien bezüglich beider Krankheitsbilder gegeben und besonders auf Untersuchungen zu Risikofaktoren eingegangen werden.

## ***1.2 Alzheimer – Demenz***

### ***1.2.1 Definition und Epidemiologie***

Der Begriff der Alzheimer-Krankheit erfuhr seit der ersten Beschreibung einer präsenilen, vor dem 65. Lebensjahr auftretenden Demenz mit Neurofibrillen, Alzheimer-Plaques und Nervenzellverlust 1906 / 07 durch Alois Alzheimer eine Erweiterung. Aufgrund der nicht streng zu ziehenden symptomatischen und neurobiologischen Grenze zwischen der präsenilen und der senilen degenerativen Demenz bezieht sich der Begriff heute auf die Gesamtheit der degenerativen Demenzen bei denen Plaques und Neurofibrillen histopathologisch nachzuweisen sind.

Die Alzheimer-Demenz ist unter allen weltweit diagnostizierten Demenzerkrankungen die weithin bekannteste und mit einem Anteil von über 60% aller Demenzerkrankungen auch die mit Abstand häufigste. Etwa 6 - 8 % aller über 65-jährigen Menschen leiden an einer Demenz. Bei den über 90-jährigen sind es sogar über 30 %. Bei etwa zwei Drittel aller erkrankten werden der Demenz die alzheimer-typischen Veränderungen zugrunde gelegt. Zur Erkrankungsdauer liegen unterschiedlich Angaben vor. Nach Bickel et al (1999) liegt ein Großteil der Inzidenz der AD zwischen dem 75. und 85. Lebensjahr und die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt nach Auftreten erster kognitiver Störungen 7-8 Jahre bzw. von der sicheren Diagnose bis zum Versterben durchschnittlich ca. 4 Jahre. Eine neuere retrospektive longitudinale Studie kam demgegenüber zu einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 11,8 +/- 0,6 Jahren nach Einsetzen erster Symptome und 5,7 +/- 0,1 Jahren nach Diagnosestellung in einer Klinik (Roberson et al, 2005)

### ***1.2.2 Symptomatik und Verlauf***

Die **Klinik** der Alzheimerschen Krankheit folgt in der Regel einem festen, die Lokalisation der zugrunde liegenden Neuropathologie reflektierenden Ablauf und reicht von einem Vorstadium über ein leichtes und mittelschweres bis zum schweren Demenzstadium (Förstl, 2002).

Auf neuropsychologischer Ebene können gewisse kognitive Einschränkungen schon 5 Jahre vor der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Demenz aufgedeckt werden (Linn et al, 1995). In diesem **Vorstadium** zeigen die Patienten keine Einschränkungen im Hinblick auf die Bewältigung ihres Alltags, doch bestehen schon Schwierigkeiten beim Abspeichern neuer Informationen, beim planvollen Handeln oder beim Zugriff auf semantische Gedächtnisinhalte. Für gewöhnlich wird versucht, die kognitiven Einschränkungen mit Hilfe von Gedächtnisstützen oder ähnlichen Strategien zu kompensieren, wobei die Patienten schwierige Aufgaben meiden und zur Dissimulation ihrer Probleme neigen. Zusätzlich zu den kognitiven Fähigkeiten verändern sich auch die soziale Aktivität und die Stimmungslage hin zu Rückzug und depressiver Dysphorie – auch dies schon ca. 5 Jahre vor der Diagnosestellung (Jost und Grossberg, 1995).

Das **leichte Demenzstadium** ist gekennzeichnet durch zunehmende Schwierigkeiten mit der räumlichen Orientierung, dem Lernen und dem Gedächtnis. Die Schwierigkeiten im Planen, Organisieren und Urteilen machen sich auch im Alltag bemerkbar und die Patienten müssen für komplexere Tätigkeiten wie Geldgeschäfte oder Behördengänge fremde Hilfe in Anspruch nehmen. Dies ist auch häufig der Zeitpunkt der Diagnosestellung. Obwohl die Patienten vordergründig häufig noch unauffällig erscheinen, können Defizite vor

allem in Tests des episodischen Gedächtnisses, aber auch im Hinblick auf die Wortfindung, bei der Benennung von Gegenständen (Locascio et al, 1995) sowie konstruktive Schwierigkeiten bei speziellen Zeichenaufgaben (Moore und Wyke, 1984) nachgewiesen werden. Die „nichtkognitiven Störungen“, wie etwa depressive Symptome, können in diesem Stadium große Bedeutung gewinnen, was zum Teil auch als emotionale Reaktion auf die verminderte Leistungsfähigkeit verstanden werden kann.

Innerhalb einer durchschnittlichen Zeit von 3 Jahren nach Diagnosestellung entwickelt sich ein **mittelschweres Demenzstadium**. Das Neugeächtnis ist nun stark eingeschränkt, das logische Denken, planvolle Handeln, sowie die sprachlichen Fähigkeiten werden zunehmend insuffizient. Tätigkeiten wie Anziehen, Kochen und Essen werden kaum noch gemeistert. Die Patienten sind räumlich weitgehend desorientiert (Haupt et al, 1991), akustische und vor allem optische Umgebungsreize werden oft verkannt (Förstl et al, 1993), bekannte Gesichter nicht mehr erkannt (Prosopagnosie), und einige (ca. 12%) der Erkrankten entwickeln auch visuelle Halluzinationen, was wahrscheinlich mit dem bestehenden, teilweise schweren cholinergen Defizit zusammenhängt (Perry et al, 1990). Die Einsichtsfähigkeit in das Kranksein geht verloren (Anosognosie) und die emotionale Kontrolle ist vermindert, so dass es zu aggressiven Ausbrüchen sowohl verbaler als auch physischer Art kommen kann. Häufig ist auch ruheloses Umherwandern, Sammeln, und Sortieren zu beobachten (Förstl, 2001). Letztendlich befinden sich die Patienten im Mittel 6 Jahre nach Diagnosestellung in einem **schweren Demenzstadium** mit Beeinträchtigung aller kognitiven Funktionen. Selbst frühe Erinnerungen gehen verloren und die Sprache beschränkt sich auf einzelne Sätze oder Wörter. Die Patienten zeigen oft apathisches oder stereotypes Verhalten wie z.B. Schreien oder Umherwandern und sind vollständig auf eine umfassende Pflege angewiesen, welche sich auch auf primitivste Verhaltensweisen erstreckt (Kauen, Schlucken). Sekundäre körperliche Komplikationen wie Dekubitalgeschwüre, Kontrakturen und Muskelatrophie entwickeln sich häufig aufgrund der meist bestehenden Bettlägerigkeit. Die häufigsten Todesursachen sind Pneumonie, Myokardinfarkt und Sepsis (Förstl und Hewer, 1993).

### ***1.2.3 Apparative und neuropathologische Befunde***

Typische Befunde im **kranialen CT und MRT** sind eine Hippokampusatrophie bzw. Temporalhornaufweitung (Förstl, 2001), doch spricht auch ein Normalbefund entsprechend einer „altersassoziierten Hirnatrophie“ nicht gegen die Diagnose einer AD. Funktionelle Untersuchungen wie **SPECT oder PET** lassen bei der typischen Alzheimerschen Krankheit symmetrische temporoparietale Veränderungen von Perfusion und Metabolismus erkennen (McMurdo et al, 1994). Im **EEG** nimmt bei fortschreitender Krankheit die normale Alpha-Aktivität ab und die langsamere Theta – und Delta-Aktivität zu.

**Neuropathologisch** sind sowohl das Auftreten von Plaques, Neurofibrillen und die eingeschränkte Synapsen- und Neuronenfunktion als auch die topographische Verteilung dieser Phänomene von Bedeutung.

**Plaques** bestehen zum Großteil aus  $\beta$ -Amyloid, Apolipoprotein E, Präsenilin, Ubiquitin und anderen Bausteinen. Sie sind auch bei klinisch unauffälligen Personen zu finden (Rothschild, 1937), jedoch besteht ein Zusammenhang zwischen dem Volumen bzw. der Dichte der Plaque-Ablagerungen und klinischen Defiziten (Delacourte et al, 1998).

Auch die zweite wichtige Veränderung bei AD, die **Neurofibrillen**, ist nicht spezifisch und lässt sich bei nicht erkrankten Personen ebenso nachweisen wie bei einer Reihe anderer Erkrankungen, z.B. dem Down Syndrom, der myotonen Dystrophie, der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) und zerebrovaskulären



Erkrankungen (Förstl, 2001; Kiuchi et al, 1993). Diese Neurofibrillen kommen im Gehirn von Alzheimer-Patienten allerdings in größerem Ausmaß und weit stärker gestreut in viele zusätzliche Hirnareale und -kerne vor. So genannte **Hirano – Körper** gehören ebenfalls zu den beschriebenen Hirnveränderungen. Sie tauchen vermehrt bei der AD und dort speziell in der Hippokampusregion auf. Ihre genaue Bedeutung ist noch unklar. Neben den vorbeschriebenen histologischen Veränderungen ist des Weiteren ein **Synapsen – und Neuronenverlust** zu beobachten. Dieser ist eng mit dem geistigen Defizit, d.h. mit dem Demenzstadium verbunden. Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass diese Hirnveränderungen zu einer De -Afferenzierung und – Efferenzierung des limbischen Systems, einer Schädigung der Verschaltung von niedrigeren und höheren Assoziationsarealen und einer cholinergen Denervation des Neokortex führen (Arendt, 1999). Dieses „**cholinerge Defizit**“ dürfte am Zustandekommen eines Teils der klinischen Symptome der Alzheimer-Krankheit beteiligt sein, vor allem an den Störungen von Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit. Sie ist daher auch der Ansatzpunkt der zurzeit üblichen pharmakologisch-symptomatischen Behandlung, bei der versucht wird durch Gabe von Cholinesterase-Inhibitoren die AcetylcholinKonzentration in der Hirnrinde zu erhöhen.

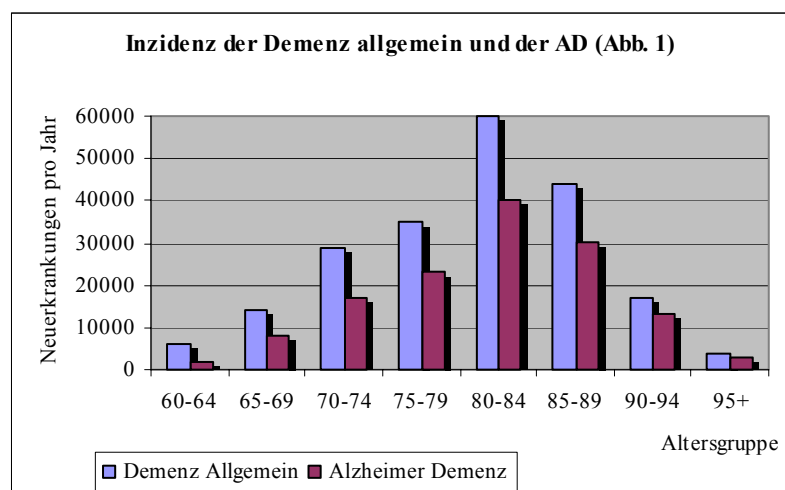
### 1.2.4 Risikofaktoren

Entsprechend der Zielsetzung dieser Arbeit sollen die bekannten Risikofaktoren eingehender erläutert werden. Die Erforschung der Risikofaktoren der AD hat eine relativ junge Tradition und das heutige Wissen stammt vorwiegend aus Ergebnissen der letzten 2 Jahrzehnte. Die Bedeutung dieses Wissens liegt zum einen in der Aufklärung der Pathogenese und zum anderen in einer möglichen Prävention durch gezielte Modifikation dieser Faktoren, denn viele Risikofaktoren können andererseits auch Schutzfaktoren sein, falls sie durch spezielle Maßnahmen zu beeinflussen sind.

Aufschluss über die Risikofaktoren gibt ein Blick auf die soziodemographischen Gegebenheiten, die familiären und genetischen Faktoren, sowie die Lebens- und Ernährungsweise. Daneben werden aber auch die vor Ausbruch der Krankheit bestandenen somatischen oder psychischen Vorerkrankungen oder eine Vorschädigung des Gehirns (z. B. durch Schädel-Hirn-Traumata als mögliche Risikofaktoren diskutiert.

Der bedeutendste bekannte Risikofaktor ist das **Lebensalter**. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz und Inzidenz einer Alzheimer-Demenz deutlich an (Jorm und Jolley, 1998), wobei in einer anderen Studie darauf hingewiesen wird, dass in sehr hohem Lebensalter, jenseits eines Maximums, die Inzidenz wieder abnimmt (Gao et al, 1998).

Nebstehende Abbildung (Abb. 1) verdeutlicht die nach Lebensalter aufgeschlüsselte geschätzte Verteilung der jährlichen Anzahl von Neuerkrankungen (Inzidenz) an einer Demenz im Allgemeinen und der Alzheimer-Demenz im Besonderen (nach Bickel, 1999).



Die Abnahme der Prävalenz und Inzidenz in den höchsten Altersgruppen konnte nicht einheitlich bestätigt werden. Es hätte jedoch die Überlegung zur Folge, dass, anders als bei kontinuierlichem Anstieg, manche Individuen nur sehr spät oder eventuell nie eine AD entwickeln würden, einerlei welches Alter sie erreichen. Diese in noch unklarer Weise wohl geschützten Personen wissenschaftlich näher zu betrachten und daraus ggf. auf protektive Faktoren schließen zu können dürfte ein interessanter Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

In einigen Studien wird davon berichtet, dass **Frauen** ein höheres Erkrankungsrisiko haben. Die Prävalenz der AD liegt bei Frauen höher als bei Männern, was allerdings auch an einem längeren Überleben von Frauen mit AD liegen kann. Bei der Untersuchung der Inzidenz kommen zwei Studien zu differierenden Ergebnissen: eine sah eine höhere Inzidenz bei Frauen grundsätzlich bestätigt (Gao et al, 1998), eine andere beobachtete dies nur bei sehr hohem Lebensalter (Jorm und Jolley, 1998).

Bei der Untersuchung **nationaler und ethnischer Unterschiede** im Auftreten der AD kam eine Studie, die Nigerianer mit Amerikanern afrikanischer Abstammung verglich (Hendrie et al, 1998), zu dem Ergebnis, dass die in Amerika lebenden Afrikaner eine höhere Inzidenz aufweisen, wobei die Frage nach der Ursache unbeantwortet bleibt. Ein Einfluss exogener Faktoren liegt hierbei jedoch nahe.

Als einer der wichtigsten Risikofaktoren gilt ferner eine **familiäre bzw. genetische Disposition**. Eine Reihe umfangreicher Familienstammbäume sind bekannt, in denen die Alzheimer-Krankheit über mehrere Generationen vererbt wird. Dabei wird von einem geschlechtsunabhängigen, zum Teil dominanten Erbgang hoher Penetranz ausgegangen. Ein solcher Vererbungsmodus kann jedoch insgesamt recht selten gefunden werden. In mehreren Studien werden die diesem dominanten Vererbungsmuster zugrunde liegenden **Mutationen** beschrieben. Solche Mutationen sind eine hinreichende Ursache und können somit allein für die Entwicklung einer AD verantwortlich sein; sie sind also im eigentlichen Sinne keine Risikofaktoren. Das sind Mutationen im Gen für das Amyloidvorläuferprotein (Amyloid-Precursor-Protein, APP) auf Chromosom 21, im Gen für Präsenilin-1 auf Chromosom 14 und im Gen für Präsenilin-2 auf Chromosom 1 (Lendon et al, 1997). All diese Mutationen fördern die Bildung von  $\beta$ -Amyloid aus APP, dem Grundbaustein der Alzheimer-Plaques.

Im Falle einer partiellen Beteiligung der genetischen Komponente an der Entstehung der Erkrankung ohne allein hinreichende Ursache zu sein, kann von ihr im eigentlichen Sinne als Risikofaktor gesprochen werden. Diese Genetik wurde z. B. untersucht in einer Studie der EURODEM-Arbeitsgruppe bei der über 1000 Patienten und mehr als 1000 Kontrollpersonen an der Datenerhebung beteiligt waren. Dabei wurde das relative Risiko von Personen, die mindestens einen **Verwandten 1. Grades** haben, welcher an einer Demenz leidet oder litt, bezogen auf das Erkrankungsrisiko der Durchschnittsbevölkerung ermittelt (van Duijn, 1991). Danach haben solche familiär belasteten Personen ein 3,5-fach höheres Risiko an AD zu erkranken im Vergleich zu Personen mit negativer Familienanamnese. Die familiäre Disposition war stärker nachzuweisen bei früh aufgetretener AD („early-onset AD“) als bei der späten Form („late onset AD“).

Eine große US-Amerikanische Studie gibt im Unterschied dazu das absolute Risiko eines Verwandten ersten Grades in Abhängigkeit zur Lebensspanne an. Demnach haben diese Personen bis zu einem Alter von 70 Jahren ein 5%-iges, bis zu einem Alter von 80 Jahren ein 16%-iges und bis zu einem Alter von 90 Jahren ein 33%-iges Risiko an AD zu erkranken (Lautenschlager et al, 1996).

Der dem erhöhten Risiko bei positiver Familienanamnese hauptsächlich zugrunde liegende genetische Risikofaktor ist der Polymorphismus des **Apolipoprotein E Genotyps**. Apolipoprotein E wirkt an der Steuerung der Blutfette mit, zusätzlich wird eine Beteiligung an neuronalen Reparaturmechanismen vermutet, die Funktion von Apo E im Gehirn ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Das Gen für ApoE liegt auf Chromosom 19 und hat drei in der Bevölkerung verbreitete Allele:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$ . Vereinfacht gesagt, sinkt mit dem  $\epsilon 2$ -Allel das AD-Risiko, mit dem  $\epsilon 4$ -Allel steigt es hingegen an. Eine notwendige und hinreichende Voraussetzung für die Entwicklung einer AD ist das Vorhandensein des  $\epsilon 4$ -Allels nicht, denn einerseits haben nur 50 – 60 % aller Alzheimerpatienten das  $\epsilon 4$ -Allel geerbt (Förstl, 2001), andererseits können Träger des  $\epsilon 4$ -Allels ein sehr hohes Alter erreichen, ohne dass sich kognitive Störungen einstellen. In Studien wurde versucht Daten über das anteilige Risiko dieser Genvariante herauszufinden. Farrer et al (1997) fanden in einer Metaanalyse verschiedener dafür relevanter Studien, dass, verglichen mit dem weiter verbreiteten homozygoten Genotyp  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , bei dem heterozygoten Genotyp  $\epsilon 4/\epsilon 3$  ein 3-fach höheres Risiko, bei dem homozygoten Genotyp  $\epsilon 4/\epsilon 4$  sogar ein 15-fach höheres Risiko für AD auftritt. Andere Studien sprechen auch beim heterozygoten Genotyp schon von einem 6-fach erhöhten Risiko.

Bei in-vitro- Versuchen sind Hinweise auf die Rolle von ApoE an pathophysiologischen Prozessen gefunden worden (Strittmatter et al, 1994). Es scheint, dass die Anwesenheit des  $\epsilon 4$ -Allels über sein Genprodukt, welches stärker an A $\beta$  bindet, die Amyloidentstehung und besonders die -ablagerung fördert und die Tau-Hyperphosphorylierung nicht verhindert, während die Anwesenheit des  $\epsilon 3$ -Allels, dessen Genprodukt einen Komplex mit nicht phosphoryliertem Tau eingeht, die Amyloidgenese nicht beeinflusst, aber das Tau-Protein vor einer übermäßigen Phosphorylierung schützt. Der Vererbungsmodus scheint multifaktoriell zu sein und seine Regelmäßigkeit ist daher schwer zu erfassen.

Eine Reihe von Studien befasst sich mit dem Einfluss von **Intelligenz und Bildungsgrad** bzw. Ausbildungszeit auf das Risiko zur Entwicklung einer AD. Darin wird übereinstimmend beschrieben, dass Personen mit geringerem Bildungsgrad ein höheres Risiko haben an einer AD zu erkranken bzw. dass umgekehrt ein höherer Bildungsgrad (Hochschul- oder Universitätsabschluss) protektiv wirkt (z.B. Harman et al, 2003). Eine Hypothese zur Erklärung dieses Phänomens ist, dass eine lange und intensive Ausbildungszeit die Zahl der synaptischen Verbindungen erhöht und dadurch die Kompensationsmöglichkeiten des Gehirns gegenüber degenerativen Krankheiten verbessern könnte (Katzmann, 1993). Diese Annahme wird durch eine klinische Studie gestützt, in der der regionale cerebrale Blutfluss bei AD- Patienten gemessen wurde. Bei dem Vergleich von Patienten hohen Bildungsgrades mit Patienten niedrigen Bildungsgrades bei ähnlichem Demenzstadium, fand man ein stärkeres parieto-temporales Perfusionsdefizit bei den besser ausgebildeten Patienten, was bedeuten könnte, dass diese Gruppe eher in der Lage war, die bestehende Pathologie durch zuvor geschaffene Reserven zu kompensieren (Stern et al, 1992).

Eine andere Studie an älteren Nonnen fand allerdings auch Hinweise dafür, dass die **sprachlichen Fähigkeiten**, wie Wortschatz und Formulierungsgewandtheit, in engem Zusammenhang mit der Entwicklung einer AD-Pathologie stehen (Schofield, 1999). Dabei wurden Schriftstücke, die die Nonnen in jungen Jahren verfasst hatten, auf grammatikalische Komplexität und Ideendichte untersucht und verglichen mit den kognitiven Fähigkeiten ca. 58 Jahre später. Die verstorbenen Nonnen wurden neuropathologisch untersucht. Gute grammatikalische Fähigkeiten und hohe Ideendichte in jungen Jahren korrelierten mit guten kognitiven Fähigkeiten im Alter. Beachtenswerter war aber, dass von den verstorbenen und pathologisch untersuchten

Nonnen alle mit AD- Pathologie geringe sprachliche Fähigkeiten in ihrer Jugend besaßen, während jene ohne AD- Pathologie gute sprachliche Fähigkeiten hatten.

Ob sich aus diesen Befunden ein protektiver Effekt durch die Schaffung geistiger Reserven oder dem Aufrechterhalten einer regen sozialen und damit sprachlichen Aktivität ableiten lässt ist umstritten, da es sich bei dem genannten Phänomen auch um eine genetische Ausstattung oder auch um eventuelle Frühzeichen der beginnenden Krankheit handeln könnte.

Den Überlegungen, die von einem Einfluss der **medizinischen Vergangenheit** bzw. der Komorbidität auf das Erkrankungsrisiko ausgehen, wurde in mehreren Studien nachgegangen.

Nachdem im Hinblick auf die Rolle eines **SHT** in der Vorgeschichte erst widersprüchliche Ergebnisse publiziert wurden (Mortimer et al, 1991; Breteler et al, 1995) scheint sich die Annahme zu bestätigen, dass ein SHT in der Vorgeschichte durchaus von Bedeutung für die Krankheitsentwicklung ist. Das relative Risiko wird hier auf 1,8 bzw 1,7 geschätzt (Van Duijn et al, 1991, Canadian Study of Health and Aging, 1994). Die Wissenschaftler um Mayeux gehen allerdings davon aus, dass nur bei Trägern des ApoE  $\epsilon$ 4-Allels ein SHT als Risikofaktor zu werten ist (Mayeux et al, 1995). Diese Hypothese wird gestützt durch die Ergebnisse einer Studie, in der eine gesteigerte Neigung zu A $\beta$ -Einlagerungen im Gehirn bei Trägern des ApoE  $\epsilon$ 4-Allels nach einem Unfallereignis gezeigt werden konnte (Nicoll et al, 1995) und passt auch grundsätzlich zusammen mit der angenommenen Rolle des ApoE – Gens bei neuronalen Reparationsmechanismen. Vermutet wird in diesem Zusammenhang auch eine besondere Bedeutung des bei SHT frei werdenden **Zinks**, welches in einer wohl in Zukunft durch weitere Untersuchungen noch zu untermauernden Studie als Alzheimer-fördernde Substanz dargestellt wird (Frederickson et al, 2005).

Eine 2001 veröffentlichte prospektive Studie aus Finnland untersuchte die Rolle der **arteriellen Hypertonie** und der **Hypercholesterinämie** während des mittleren Lebensalters im Hinblick auf das spätere Risiko eine Alzheimerdemenz zu entwickeln. Beide Krankheiten erhöhten unabhängig voneinander das Risiko für das spätere Vorkommen einer AD (odds ratio 2,3 für Hypertonus; odds ratio 2,1 für Hypercholesterinämie). Insbesondere jedoch zeigte sich bei gleichzeitigem Vorhandensein beider Faktoren ein deutlich gesteigertes relatives Risiko mit einer odds ratio von 3,5. Andere mögliche Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Alkoholkonsum, Alter, body mass index, Schulbildung und vaskuläre Ereignisse waren zuvor abgeglichen worden. Dem diastolischen Blutdruck fiel dabei keine Bedeutung zu (Kivipelto et al, 2001). Die Autoren schlossen daraus, dass diese Faktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der AD spielen und wiesen insbesondere auf die Notwendigkeit einer verbesserten Früherkennung und Behandlung beider Krankheiten hin. Die Annahme, dass sich durch die konsequente Behandlung eines Hypertonus oder einer Hypercholesterinämie das Risiko für eine AD vermindern, oder sich einen verzögerter Beginn der Erkrankung erzielen lässt, wurde jedoch bisher durch Studien nicht hinreichend bestätigt (Vogel et al, 2005).

Bezüglich des Einflusses von **Schilddrüsenfunktionsstörungen** auf das Demenzrisiko sind widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht worden (Van Duijn et al, 1991; Canadian Study of Health and Aging, 1994). In jüngerer Zeit scheinen sich allerdings die Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und AD zu mehren. Eine prospektive Studie wurde hierzu von einem skandinavischen Forscherteam 2000 veröffentlicht: es zeigte sich dabei ein klarer Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und dem Risiko für eine Demenz, speziell einer Alzheimerdemenz (Kalmijn et al, 2000). Verschiedene weitere Studien bestätigten diesen

Zusammenhang zwischen Hyperthyreose (erniedrigter TSH-Spiegel) und einem erhöhten Demenzrisiko (Dobert et al, 2003). Eine 2004 veröffentlichte Studie beschreibt ein um mehr als das doppelte erhöhte relative Risiko für eine Demenz (odds ratio 2,36) bei niedrigen TSH-Spiegeln (van Osch et al, 2004). Kritisch zu sehen sind diese Studienergebnisse unter anderem, da für die häufig durchgeführte Behandlung von AD-Patienten mit Cholinesterasehemmern ein Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion beschrieben worden ist (Kapaki et al, 2003) und nicht eindeutig geklärt ist, ob der beobachtete Zusammenhang für eine vor der diagnostizierten Demenz schon bestandene TSH-Suppression Gültigkeit besitzt, oder die Häufung an Hyperthyreosen bei Demenz-Patienten lediglich als Folge der Pharmakotherapie anzusehen war. Eine vor kurzem veröffentlichte Kohortenstudie an 1077 Personen kam zu differierenden Ergebnissen und konnte keinen Einfluss von Schilddrüsenfunktionsstörungen auf das Risiko eine Alzheimerdemenz zu entwickeln finden. Gemessen wurde die Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut und bei einem Teil der Probanden auch das Volumen der Hippokampus- und Amygdalaregion mittels MRI. Nach 5657 patientenbezogenen Jahren wurde bei 63 Personen eine Demenz, bei 46 davon speziell eine Alzheimerdemenz diagnostiziert. Ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von Schilddrüsenhormonen und dem AD-Risiko wurde nicht gefunden (de Jong et al, 2006).

Obwohl die Ergebnisse bezüglich einer **Depression** als Risikofaktor für die Entwicklung einer AD nicht einheitlich sind, beschreiben die meisten Berichte der letzten Jahre doch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer Depression und einer AD. Das relative Risiko wird mit ca. 2,0 angegeben (z.B. Wilson et al, 2002; Modrego et al, 2005). Manche Studien befassten sich auch mit der genetischen Verbindung von Depression und AD und fanden eine Korrelation von Apo E ε4 und dem Auftreten einer sog. late-onset Depression, welche wiederum als Risiko für eine AD angesehen wurde (Rigout et al, 2001). In einer 2006 veröffentlichten Metaanalyse bestätigte sich dieser Zusammenhang, wobei für Fall-Kontroll-Studien eine zusammengefasste odds ratio von 2, für Kohortenstudien eine relativ ähnliche odds ratio von 1,9 ergab. Es besteht also ein ca. doppelt so großes Risiko an einer AD zu erkranken, falls zuvor Depressionen aufgetreten sind (Ownby et al, 2006). Schwierigkeiten dieser Arbeiten bestehen unter anderem in unterschiedlichen Diagnosekriterien für die Depression – oft bezog man sich auf Eigenangaben der Patienten / Angehörigen, wobei mangelnde Übereinstimmungen zwischen Eigenangaben und klinischer Diagnose wohl bekannt sind (Andersen et al, 2005) – oder in ungenauer Unterscheidung zwischen tatsächlich vor Auftreten der Demenz bestehenden Depressionen und depressiven Symptomen, die auch als Prodromi einer AD gedeutet werden können. Diesbezüglich genauer ging eine 2003 veröffentlichte Studie vor, in der die untersuchten Personen in Gruppen unterschiedlichen zeitlichen Vorlaufs der Depression eingeteilt wurden. Hier zeigte sich eine Korrelation von depressiven Symptomen und der Entwicklung einer AD, selbst bei einem zeitlichen Abstand von über 25 Jahren zwischen der Depression und dem Auftreten einer AD (Green et al, 2003). Dieses Ergebnis konnte in einer sich über 14 Jahre erstreckenden Untersuchung bestätigt werden, wobei hier lediglich bei den Männern ein doppelt so hohes AD-Risiko gefunden werden konnte (Dal Forno et al, 2005).

Die meisten bisherigen Studien beschrieben des Weiteren einen Zusammenhang zwischen lang andauerndem **Nikotinabusus** und dem Risiko eine AD zu entwickeln. Eine im April 2000 erschienene Studie konnte diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen (Doll et al, 2000), wobei deutliche methodische Fehler kritisiert wurden (Boyd, 2000), manche Studien sprechen dem Rauchen sogar einen protektiven Effekt zu (Van Duijn, 1991), eine abschließende Bewertung ist hier also noch nicht möglich.

Im Zusammenhang mit **diätetischen Faktoren** wurde unter anderem die Rolle von **Aluminium** im Trinkwasser untersucht. Vorerst gefundene Hinweise auf eine Beziehung zwischen einer hohen Aluminiumkonzentration im Trinkwasser und einem gehäuften Auftreten der Alzheimer-Demenz (Douglas, 1998) konnten allerdings in späteren Studien nicht einheitlich bestätigt werden.

Mehrere Studien zur Rolle des **Alkoholkonsums** wurden in letzter Zeit durchgeführt. 2004 wurde von Anttila et al hierzu eine Untersuchung veröffentlicht. Dabei ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse, je nachdem ob gleichzeitig ein ApoE ε4-Allel nachweisbar war oder nicht. Während bei ersteren ein direkter Zusammenhang zwischen vermehrtem Alkoholkonsum und dem Demenzrisiko zu beobachten war, das Demenzrisiko also bei steigendem Alkoholkonsum kontinuierlich zunahm, zeigte sich bei letzteren ein U-förmiger Zusammenhang, wobei sowohl die Personen mit völliger Alkoholabstinenz, als auch jene mit stärkerem, regelmäßigem Alkoholkonsum ein doppelt so hohes Risiko hatten eine Demenz im Alter zu entwickeln, als solche Personen, die nur gelegentlich Alkohol tranken. Eine andere, 2 Jahre dauernde prospektive Studie konnte die positive Wirkung eines leichten Alkoholgenusses generell nachweisen, wobei hier unterschieden wurde in Wein- und Bierkonsum. Während gemäßigter Weinkonsum einen positiven Effekt zeigte – die kognitive Leistung wurde anhand des Ergebnisses im MMST und DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ermittelt – fehlte dieser bei Bierkonsum (Deng et al, 2005).

Es könnte dem mäßigen Alkoholkonsum also ein protektiver Effekt zugesprochen werden, falls keine genetische Vorbelastung vorhanden ist, was sich pathogenetisch durchaus aufgrund des bekannten positiven Einflusses eines gemäßigten Alkoholkonsums, insbesondere von an Antioxidantien reichem Rotwein, auf vaskuläre Erkrankungen (Martin et al, 2001) und deren Rolle wiederum für die Entwicklung einer AD erklären lässt. In einer jüngst im April 2006 erschienenen amerikanischen Studie, die diesen Zusammenhang genauer untersuchte, ergaben sich jedoch Hinweise auf eine unabhängig vom vaskulären Status bestehende Protektion eines mäßigen Alkoholkonsums im Hinblick auf die kognitive Leistung, gemessen durch den Mini-Mental Status Test. Bei dieser Untersuchung an 2215 Probanden, welche in 5 Gruppen unterschiedlichen Alkoholkonsumverhaltens eingeteilt worden waren (1. nie, 2. nur früher, 3. weniger als ein Glas pro Woche, 4. ein Glas pro Woche bis höchstens 2 Gläser/d und 5. mehr als 2 Gläser/d), konnte in der Gruppe „ein Glas pro Woche bis höchstens 2 Gläser/d“ ein signifikant besseres Abschneiden im MMST gefunden werden. Bei allen Personen waren Carotisplaques festgestellt worden – die Ausprägung der vaskulären Schädigung korrelierte jedoch nicht mit dem Alkoholkonsum oder der kognitiven Leistung. Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass sich der positive Effekt eines gemäßigten Alkoholkonsums hier lediglich bei den Frauen nachweisen ließ (Wright et al, 2006) und keine Unterscheidung unterschiedlicher alkoholischer Getränke getroffen wurde.

Mit einer regelmäßigen **körperlichen Betätigung** wurde ein weiterer die Lebensführung betreffender Faktor mehrfach in bisherigen Studien mit einem reduzierten AD-Risiko assoziiert (Laurin et al, 2001; Larson et al, 2006; Briones, 2006). Larson ermittelte in einer über 6 Jahre laufenden Kohortenstudie ein vermindertes Alzheimerisiko (relatives Risiko 0,62), falls sich die Probanden regelmäßig mindestens 3-mal pro Woche körperlich betätigten. Einleuchtend erscheint dies schon aufgrund der Beeinflussung der mit einer AD korrelierten kardiovaskulären Erkrankungen wie Hypertonie oder Hypercholesterinämie. Beachtenswert ist daher aber eine von Lindsay et al (2002) publizierte Untersuchung. In dieser an 4615 Patienten durchgeführten prospektiven Studie stellte sich ein klar protektiver Effekt einer regelmäßigen körperlichen Betätigung heraus,

und dies unabhängig von hierdurch erzielten Beeinflussung eines Bluthochdrucks. Des Weiteren waren in dieser Studie die Behandlung mit NSAR, sowie Wein- und **Kaffeekonsum** mit einem reduzierten AD-Risiko assoziiert.

Nicht nur das Alzheimerisiko kann durch regelmäßige körperliche Betätigung womöglich gesenkt werden, auch speziell die depressive Symptomatik innerhalb einer AD scheint dadurch positiv beeinflussbar zu sein (Regan et al, 2005). Weitere Studien sind in diesem Zusammenhang sicherlich notwendig.

McGeer et al (1990) versuchten Belege für eine andere Hypothese zur Genese der AD zu finden. Sie gingen davon aus, dass ein chronischer Entzündungsprozess im Gehirn eine Rolle spiele und wollten einen schützenden Effekt einer längerfristigen **anti-inflammatorischen Behandlung** nachweisen. Dazu untersuchten sie Personen, die z.B. aufgrund einer Arthritis mit entzündungshemmenden Medikamenten behandelt wurden. Tatsächlich zeigte sich, dass die Behandlung mit NSAP und Steroiden bei den betroffenen Personen zu einer Halbierung des Risikos für eine AD führte (McGeer et al, 1996). Auch eine andere Studie liefert Anhaltspunkte dafür, dass die Behandlung mit nicht - steroidal Antirheumatika zu einem verringerten Krankheitsrisiko führen könnte (Canadian Study of Health and Aging 1994). Das relative Risiko sank dabei allerdings etwas weniger auf immerhin 0,6. Eine weitere Studie beschrieb den protektiven Effekt in Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme / Behandlung. Hierbei handelte es sich um eine Metaanalyse von neun Studien, die insgesamt knapp 15000 Personen betrachtete. Das relative Risiko an einer AD zu erkranken betrug 0,95 bei Personen, deren Behandlungsdauer unter einem Monat lag, und verringerte sich über 0,83 bei einer Behandlungsdauer von 1 bis 24 Monate bis auf 0,27 bei einer Behandlungsdauer von über 24 Monaten (Mahyar, 2003). Die Annahme eines chronischen Entzündungsprozesses stützen neueste tierexperimentelle Ergebnisse, in denen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Amyloidkonzentration im Gehirn und der Aktivität proinflammatorischer Zytokine bei transgenen Mäusen gezeigt werden konnte (Nikunj, 2005). Auch beim Menschen konnten neueste Studien bei Alzheimerpatienten mit LOAD (late onset Alzheimer disease) die Rolle von Entzündungsmechanismen belegen. So untersuchte eine italienische Forschergruppe die Plasmakonzentrationen verschiedener Zytokine (IL-6, TNF-alpha, IL-1beta, und IL-10) unter anderem bei 60 Patienten mit LOAD. Es wurden bei den Alzheimerpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Plasmaspiegel von IL-1beta und TNF-alpha gefunden, wodurch einmal mehr die Idee eines chronischen Entzündungsprozesses untermauert werden konnte (Zuliani et al, 2006). Daneben sei erwähnt, dass Untersuchungen zur Amyloidanhäufung in  $\beta$ -Zellen des Pankreas bei Patienten mit Diabetes mellitus 2 zeigen, dass NSAR wohl unabhängig von der anti-inflammatorischen Wirkung speziell bezüglich der intrazellulären Amyloidkonzentration präventive und sogar regenerierende Wirkungen entfalten, wobei Steroide und selektive Cox-2-Hemmer diesbezüglich unwirksam waren (Thomas et al, 2003).

Eine Korrelation zwischen niedrigem **IGF-1 (insulin-like growth factor-1)**, früher: Somatomedin C) und einem erhöhten Risiko für AD wurde von einem japanischen Biochemie-Forscherteam beschrieben. Hierbei wurden 106 Patienten mit AD und 103 Patienten mit vaskulärer Demenz untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass in beiden Gruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein erniedrigter IGF-1 Spiegel als unabhängiger Risikofaktor für Demenz angenommen werden muss (Watanabe et al, 2005). Dabei bleibt die pathogenetische Erklärung dieses Zusammenhangs noch unklar. Eine Aussage, ob es sich nur um einen Messwert bei gemeinsamer Endstrecke handelt (z.B. fällt ein verminderter IGF-1-Spiegel auch bei Malnutrition oder hepatischen Syntheseleistungsstörungen auf), oder ob eine direkte Beziehung des Demenzrisikos zur

Wirkung von IGF-1 besteht, bleibt künftigen Untersuchungen vorbehalten. Mögliche Zusammenhänge bezüglich der Wirkung des GH (growth hormone) / IGF-1-Systems im Stoffwechsel könnten die anabole Wirkung (u. a. Förderung der Aminosäuren-Aufnahme in verschiedene Gewebe mit bei vermindertem IGF-1-Spiegel denkbarem verzögertem Aufbau oder mangelhaftem Reparationsmechanismus von Neuronen) oder die Rolle für das Immunsystem (entzündliche Komponente der AD) sein.

Nicht einheitlich bestätigen ließen sich Ergebnisse zur eventuell negativen Wirkung eines hohen **Homocysteinblutspiegels**, wobei gerade neuere Studien jedoch eine positive Korrelation von hohem Homocysteinblutspiegel und dem Risiko zur Entwicklung einer Demenz sehen (Annerbo et al, 2005).

Keine abschließende Bewertung ist bezüglich der z. T. als Risikofaktor gedeuteten **elektromagnetischen Strahlung** (Harmanci et al, 2003) möglich. Hier dürften weitere Studien nötig sein.

Als mögliche **protektive Faktoren** werden eine **Östrogen-Ersatztherapie, häufiger Fischkonsum, Kaffee-Konsum** (s.o.) oder die **Vitamin E-Substitution** bzw. die vermehrte Zufuhr von **antioxidativ wirkenden Stoffen** diskutiert. Für diese Annahmen kann jedoch anhand bestehender Studien bisher keine einheitliche bzw. abschließende Beurteilung bezüglich eines schützenden Effekts getroffen werden (Boothy et al, 2005).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sowohl hereditäre Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz spielen. So konnte in einer großen Zwillingsstudie an 11884 Zwillingspaaren, von denen bei 392 Paaren mindestens ein Geschwisterteil an einer AD litt, gezeigt werden, dass die Heritabilität hoch ist und sich die genetischen Faktoren unabhängig vom Geschlecht stark auf das Alzheimerisiko auswirken, dass darüber hinaus jedoch auch nicht-genetische Einflüsse eine wichtige Rolle spielen müssen. Die erbliche Komponente lag hier insgesamt bei geschätzten 58 %. Darüber hinaus wurde bei 21 % der erkrankten Personen die Ursache in bei nur einem Geschwisterteil vorhandenen Umweltfaktoren gesehen. Es wurde darauf hingewiesen, dass sich medizinische Interventionen auf die nicht-genetischen Faktoren stützen könnten, um das Alzheimerisiko zu reduzieren oder den Zeitpunkt des Auftretens hinauszuzögern (Gatz et al, 2006).



## ***1.3 Frontotemporale Lobäre Degeneration***

### ***1.3.1 Historie, Definition und Einteilung***

Schon 1892 wurde von dem Prager Neurologen und Psychiater Arnold Pick ein Fall veröffentlicht, in dem er einen Patienten beschrieb, der an einer hochgradigen Aphasie und Gedächtnisstörung litt. In der Autopsie wurde eine umschriebene Atrophie des linken Temporallappens gefunden. Die Erkrankung wurde fortan Pick-Krankheit genannt, wobei sich die Bezeichnung heute ausschließlich auf Formen der FTLD beschränkt, bei denen eine astrozytäre Gliose, ballonierete Neuronen und Einschlusskörperchen (Pick-Körperchen) nachweisbar sind.

Noch bis in die dreißiger Jahre beschäftigten sich viele Kliniker und Pathologen mit den verschiedenen Formen der umschriebenen frontotemporalen Hirnatrophien und der damit zusammenhängenden Demenzen; danach ließ das Interesse an den Demenzerkrankungen spürbar nach. Als sich in den letzten beiden Jahrzehnten wieder mehr Arbeiten allgemein mit dem Thema Demenz beschäftigten, fokussierte sich das Interesse gerade in Deutschland besonders auf die häufigere Alzheimer-Demenz und die FTLD geriet ziemlich aus dem Blickfeld der Forschung. Grund dafür waren sicher nicht nur die geringeren Patientenzahlen sondern auch die Schwierigkeiten bei der Diagnostik. Es gab zur Erfassung und Einordnung der Patienten mit einer FTLD kaum geeignete Mittel, denn die Fragebögen der Demenz-Diagnostik waren an der Symptomatik der Alzheimer-Krankheit orientiert und erbrachten bei der Untersuchung von FTLD-Patienten kaum brauchbare Aussagen.

In Schweden (z.B. Gustafson, 1993) und Großbritannien (z.B. Neary et al, 1988) bemühte man sich hingegen, große Patientenkollektive zusammenzustellen, um die klinische Symptomatik zu untersuchen und damit die diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern. Weitere Ziele dieser Forschung sind die Erweiterung des Verständnisses der Frontallappenfunktion sowie die Grundlagen der Biochemie, Histopathologie und Genetik der Erkrankung zu identifizieren und so zu verbesserten Therapiekonzepten zu gelangen.

Die **Frontotemporale Lobäre Degeneration (FTLD)** wird zu den fokalen kortikalen Demenzen gerechnet und ist eine Form des fortschreitenden intellektuellen Abbaus, die durch umschriebene atrophische Prozesse des Frontal- und Temporallappens gekennzeichnet ist. Sie äußert sich insbesondere durch Veränderungen der Persönlichkeit sowie Störungen des Antriebs, des sozialen Verhaltens und der Sprache und ist damit abzugrenzen von den Symptomen der klassischen Alzheimer-Demenz, die sich wie oben beschrieben eher auf Funktionen des Gedächtnis und der Orientierung beziehen.

Man unterscheidet innerhalb der FTLD nach Art der klinischen Störung und nach Lokalisation des neurodegenerativen Prozesses hauptsächlich drei Unterformen, nämlich die **Frontotemporale Demenz**, die **Semantische Demenz** und die **Progressive Aphasie**.

Die FTD ist unter den Krankheitsbildern, die zum Überbegriff der Frontotemporalen Lobären Degeneration gerechnet werden das bekannteste und häufigste, wobei als Unterform die FTD mit Parkinsonismus abzugrenzen ist, bei der meist eine Mutation auf Chromosom 17 nachzuweisen ist. Es handelt sich bei der FTD um eine Form des fortschreitenden intellektuellen Abbaus, welche bei neurodegenerativen, atrophischen Prozessen von erster Linie frontalen und temporalen Hirnanteilen entsteht, und bei der Veränderungen der Persönlichkeit, des Sozialverhaltens, des Antriebs und der Sprache im Vordergrund der Symptomatik stehen.

Die Semantische Demenz wird ebenso wie die FTD und die Primäre Progressive Aphasie (PPA) zu dem Komplex der FTLD gerechnet und resultiert aus einer fokalen Degeneration der beiden anterioren Temporallappen. Charakteristisch für diese Störung ist ein fortschreitender Verlust des semantischen Wissens und von Bedeutungsinhalten.

Auch die PPA gehört zu den fokalen Hirnatrophien im Sinne einer FTLD. Es handelt sich dabei um eine weitgehend isolierte Störung der Sprachproduktion, die oft zu einem fast vollständigen Verlust der Sprache führt. Andere kognitive Bereiche sind kaum betroffen. Verhaltensstörungen und neurologische Befunde wie bei der FTD treten nicht regelhaft und wenn, dann mit eindeutiger Latenz zur Sprachstörung und in geringerem Maße als bei der FTD auf.

## ***1.3.2 Die Frontotemporale Demenz***

### ***1.3.2.1 Epidemiologie***

Aus älteren Schätzungen aus den USA zur Inzidenz geht hervor, dass bis zu einem **Viertel aller Demenzkranker vor dem 65. Lebensjahr** eine FTD aufweisen (Brun, 1987; Neary et al, 1988). Andere Autoren gehen davon aus, dass aufgrund fehlender Diagnose-Standards zu wenig Patienten überhaupt diagnostiziert werden können bzw. konnten und dass die Erkrankung weit stärker verbreitet ist als bisher angenommen wurde (Knopman et al, 1990; Miller et al, 1991; Stevens et al, 1998). Inzwischen weiß man, dass die FTLD 30-50% aller Demenzen im Präsenium ausmachen (Ratanavilli et al, 2002), wobei die FTD daran den weitaus größten Anteil hat. Im Vergleich zur Alzheimer-Demenz tritt die FTD bei den Patienten schon wesentlich früher in Erscheinung (Neary et al, 1988). Die ersten Symptome sind in der Regel zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr zu beobachten. Das früheste dokumentierte Auftreten einer FTD war bei einem 21 Jahre jungen Patienten. Männer sind wohl vermehrt betroffen. So konnte in einer Multi-Center-Studie ein Überwiegen des männlichen Geschlechts mit einem prozentualen Anteil von 63,5% der Patienten gefunden werden (Johnson et al, 2005). Die Krankheitsdauer variiert stark und umfasst eine Spanne von 2 bis zu 20 Jahren. Durchschnittlich wird ab dem Auftreten erster Symptome bis zum Versterben eine Dauer von 8,7 +/- 1,2 Jahren, ab Diagnosestellung in einer Klinik bis zum Tod 3,0 +/- 0,5 Jahre angegeben (Roberson et al, 2005), was demnach auf eine schnellere Progression als bei der AD hindeutet. Eine Häufung der Erkrankung in speziellen sozioökonomischen Schichten oder in bestimmten Gebieten ist nicht zu beobachten.

### ***1.3.2.2 Symptomatik und Verlauf***

#### ***Kernsymptome:***

Eine Einteilung der klinischen Kriterien in so genannte Kernsymptome und stützende Symptome wird seit 1998 allgemein vertreten (Neary et al, 1998). Zu den **Kernsymptomen** zählen dabei:

- Verfall des Sozialverhaltens
- Änderung des Antriebs (Apathie bis Rastlosigkeit)

- verflachter Affekt
- fehlende Krankheitseinsicht

Als **stützende Symptome** werden die sonstigen Verhaltensstörungen, die Sprech- bzw. Sprachstörung und die neurologischen Befunde wie Inkontinenz, Primitivreflexe und Akinese bezeichnet.

### ***Änderungen des Verhaltens und der Persönlichkeit:***

Im eigentlichen Krankheitsstadium schließlich zeigen die Patienten typischerweise grundlegende Änderungen ihrer Persönlichkeit und ihres sozialen Verhaltens (Greck et al, 2000). Dieser Verfall des Sozialverhaltens äußert sich in taktlosem und enthemmtem Verhalten gegenüber anderen Menschen – gleichgültig ob es sich dabei um Fremde oder Bekannte bzw. Verwandte handelt. Soziale Normen werden nicht mehr eingehalten und die Patienten werden läppisch, zeigen sich desinteressiert / unbetroffen und verneinen jede Verantwortung gegenüber sich selbst und anderen, wobei jegliche *Krankheitseinsicht fehlt*. Bisweilen kommt es auch zu kriminellen Delikten, wie Diebstahl oder Verkehrsdelikten. Das Unvermögen, Fehler des eigenen Verhaltens zu erkennen sowie das *Fehlen von Hemmungen, Selbstkritik, Urteilsfähigkeit, Scham und Gewissen*, was oft zu rücksichtslosem Verhalten und *aggressiven Ausbrüchen* führt, machen die Begleitung der Patienten schon in der Anfangsphase der Erkrankung für Angehörige oder pflegende Personen recht schwierig.

Die Patienten *verlieren immer mehr an Initiative* und Voraussicht, wodurch unter anderem auch Geldangelegenheiten nicht mehr adäquat gehandhabt werden können und auch die berufliche Tätigkeit leidet - mit der häufigen Konsequenz eines frühen Arbeitsplatzverlustes.

Auffällig ist ferner die fortschreitende *Inflexibilität* der Patienten, die sich in einer starren täglichen Routine und festen Ritualen äußert. Unterbricht ein Außenstehender solche stereotypen Handlungen, kommt es nicht selten zu aggressiven Ausbrüchen. Eine Sonderform dieser Stereotypeneigung ist das sog. „utilization behavior“.

Darunter versteht man das unaufgeforderte oder nicht zur Situation passende Benutzen eines in Reichweite stehenden Objekts. Der Gegenstand wird also in seiner Bedeutung erkannt und korrekt benutzt, doch steht die Handlung außerhalb eines Sinnzusammenhangs. Beispiele dafür sind das Trinken aus einer leeren Tasse oder das wiederholte Benutzen eines Kamms, der auf dem Tischs liegt.

Die persönliche *Hygiene wird vernachlässigt*, es kommt zu z. T. maßlos *gesteigertem Ess- und Trinkverhalten* oder undifferenzierter Nahrungsaufnahme. *Hyperorales Verhalten* zeigt sich darüber hinaus auch durch gehäuftes In-den-Mund-nehmen nicht essbarer Gegenstände. Nicht selten findet man ein *verstärktes Schlafbedürfnis*, sowie ein *gesteigertes Sexualverhalten*, was größtenteils sekundär durch die generelle Enthemmung und das Unvermögen zur Beachtung sozialer Normen zu erklären ist.

### ***Änderungen des Affekts, der Kognition und der Sprache:***

Neigen die Patienten zu Beginn der Erkrankung noch zu Angst, Depression und häufigem, plötzlichem Wechsel zwischen Trauer und läppischer Fröhlichkeit, so zeigen sie sich bei fortschreitender Demenz emotional unbetroffen, desinteressiert und unbeteiligt. Bei diesem *verflachten Affekt* gehen besonders für das soziale Zusammenleben entscheidende Emotionen wie Sympathie und Mitgefühl verloren.

Die sprachlichen Fähigkeiten sind schon früh im Verlauf beeinträchtigt, wobei ein allmählicher Verlust des Sprachantriebs bei zunächst erhaltenen linguistischen Fähigkeiten im Vordergrund steht (Greck et al, 2000). Die Sprache bzw. das Sprachvermögen ist später auf charakteristische Weise reduziert. Ohne dass Schwierigkeiten bei der Phonation der Wörter bestünden oder der Wortfluss gestört wäre, wirken die Patienten wortkarg und sprechen in knappen, plumpen Sätzen. Hingegen können bekannte Lieder oder Reime oft spontan flüssig und

fehlerfrei mitgesungen oder –gesprochen werden. Dabei besteht die Tendenz zu *Echolie und Perseveration*. Auch bezüglich des Schreibens und Lesens ist dieser starke Kontrast zwischen der Unfähigkeit aktiv zu formulieren und der weitgehend uneingeschränkten passiven Wiedergabefähigkeit zu beobachten.

### 1.3.2.3 Apparative und neuropathologische Befunde

Im MRT des Schädels kann eine häufig asymmetrisch gelagerte Atrophie des inferior- frontalen (Whitwell et al, 2005) und des temporalen Lappen (hier besonders der inferioren und anterioren Anteile (Bocti et al, 2006)), gefunden werden (Hayashida et al, 2006).

Dementsprechend stellen sich in der SPECT- oder PET-Untersuchung, bei der die Durchblutung und die Aktivität des Glucosestoffwechsels beurteilt werden kann, besonders im frontalen Lappen hypometabolische Bereiche unter Aussparung des motorischen Kortex dar (Diehl et al, 2004). Daneben finden sich metabolische Defizite auch im Nucleus caudatus und im Thalamus. Bei Fortschreiten des dementiellen Prozesses sind besonders die subkortikalen Strukturen und die orbitofrontalen Anteile des Frontallappens betroffen (Grimmer et al, 2004). Das EEG bleibt bei Patienten mit frontaler Hirnatrophie lange Zeit normal und dient dem Ausschluss anderer Erkrankungen als Ursache der Klinik sowie der Unterscheidung von einer AD (Förstl et al, 1996).

Bei den meisten Fällen der FTD liegt in der pathologischen Untersuchung eine generelle, atrophiebedingte Gewichtsminderung des Gehirns vor, welches sich dann zwischen 1000g und 1250 g bewegt. Die histopathologischen Veränderungen sind von mehreren Forschergruppen untersucht worden, wobei in früheren Jahren die entstandenen Mikrovakuolen in den in den äußeren kortikalen Schichten als typisch für die FTD bezeichnet worden waren (Brun et al, 1993, 1994; Mann et al, 1993; Neary et al, 1993; Sima et al, 1996; Snowden et al, 1996; Basun et al, 1997; Foster et al, 1997; Heutink et al, 1997). Neure Untersuchungen ließen eine genauere Differenzierung der histopathologischen Befunde zu, machten jedoch auch deutlich, dass sich die histologische Klassifikation nicht mit der Einteilung klinischer Formen in Übereinstimmung bringen lässt, sondern dass vielmehr jedes der histopathologischen Muster mit jedem einzelnen der klinischen Syndrome vergesellschaftet sein kann. Die aktuelle neuropathologische Klassifikation ist in der folgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Neuropathologische Klassifikation der FTLD (modifiziert nach Neumann & Kretschmar, 2004)

1. FTLD mit Tau-Ablagerungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Pick</li> <li>• Typ der kortikobasalen Degeneration</li> <li>• Typ der progressiven supranukleären Blickparese</li> </ul>
2. FTLD mit Einschlüssen vom Motoneuron-Typ
3. FTLD mit Neurofilament - positiven Einschlusskörperchen
4. FTLD ohne distinkte histopathologische Veränderungen

### **1.3.2.4 Risikofaktoren**

Bislang wurde bei der Frage nach den Ursachen und eventuellen Risikofaktoren besonders auf die genetische Komponente der FTD hingewiesen, da sich bei ca. 40% der Patienten mit FTD eine positive Familienanamnese finden lässt (Stevens et al, 1997; Chow et al, 1999). In weniger als 10% der Fälle scheint allerdings ein klarer autosomal-dominanter Erbgang vorzuliegen (Goldman et al, 2004). In etwa 50% der familiären Fälle, sowie bei der Unterform der FTD, die mit Parkinson-Symptomen kombiniert ist, konnten sogar Beziehungen zu genauen Gen-Loci bestimmt werden. So liegt in diesen Fällen eine Beziehung zum Mikrotubuli-assoziierten **Tau-Gen** auf Chromosom 17q21-22 vor (Foster et al, 1997). Zahlreiche krankheitsauslösende Mutationen im Tau-Gen sind inzwischen bekannt (Spillantini et al, 2000). Insbesondere der Haplotyp MAPT H2, bzw. der Genotyp H2H2 scheint in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung zu sein und als Risikofaktor hauptsächlich bei Apo E  $\epsilon$ 4-negativen Fällen von familiärer FTD eine Rolle zu spielen (Ghidoni et al, 2006).

Kürzlich wurde eine Mutation in einer nicht-Tau-Region auf Chromosom 17, dem Progranulin-Gen als Ursache der familiären FTD identifiziert (Baker et al, 2006). Dieser neu gefundene genetische Risikofaktor wurde in jüngster Zeit intensiv beforscht. So scheint nicht nur bei familiär, sondern auch bei sporadisch auftretender FTD ein Zusammenhang mit Mutationen im Progranulin-Gen zu bestehen. Gemeinsam ist diesen Patienten der histopathologische Nachweis von Ubiquitin - positiven Einschlüssen im Gehirn. Diese Veränderungen können, müssen aber wohl nicht gemeinsam mit der oben genannten Tau-Pathologie bestehen. (Leverenz et al, 2007; Le Ber et al, 2007; Mackenzie, 2007; Bronner et al, 2007; Van der Zee et al, 2007)

Desweiteren wurden in zwei Studien Hinweise dafür gefunden, dass ein **Polymorphismus des Apo E-Gens auf Chromosom 19**, ebenso wie bei der AD, einen Einfluss auf das Risiko einer FTLD hat. In einer 2006 veröffentlichten Studie wurde eine genetische Untersuchung bezüglich des Apo E  $\epsilon$ -Allels durchgeführt, wobei 198 FTLD-Patienten, bei denen die oben beschriebene Mutation im Tau-Gen nicht vorhanden war, mit einer Gruppe von 756 gesunden Personen verglichen. Hierbei zeigte sich eine deutlich gesteigerte Frequenz des Apo E  $\epsilon$ 4-Allels und eine verminderte Frequenz des  $\epsilon$ 2-Allels bei Männern mit FTLD. Auch hier scheint also das Vorhandensein der  $\epsilon$ 4-Variante ähnlich wie bei der AD ein erhöhtes Risiko für die FTLD darzustellen. Hingegen konnte dieser Unterschied bei den Frauen nicht festgestellt werden. Auch fanden sich keine Unterschiede bezüglich der verschiedenen Unterformen der FTLD (Srinivasan et al, 2006). Eine andere Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen mit leicht protektiven Effekten von Apo E  $\epsilon$ 2 und risikoerhöhenden Effekten von Apo E  $\epsilon$ 4. Die Variabilität des Tau-Gens (H1 bzw. H2) blieb hier ohne Auswirkung, wobei nicht in sporadische oder familiäre FTD-Fälle unterteilt worden war (Bernardi, 2005).

Diese Ergebnisse stehen in deutlichem Gegensatz zu mehreren früheren Untersuchungen, bei denen kein Zusammenhang zwischen dem  $\epsilon$ 4-Allel und einer FTD gefunden wurde (Schneider et al, 1995; Sjögren et al, 2000; Geschwind et al, 1998; Pickering-Brown et al, 2000; Riemenschneider et al, 2002) oder sogar ein erhöhtes FTD-Risiko mit dem  $\epsilon$ 2-Allel in Verbindung gebracht wurde (Lehmann et al, 2000).

Aufgrund des möglichen Bezugs zum Apo E könnte ähnlich wie bei der Alzheimerschen Erkrankung ein Zusammenhang zwischen **Hypercholesterinämie** und FTD angenommen werden. Dieser konnte jedoch bislang nicht bestätigt werden. In einer 2003 erschienenen niederländischen Studie wurden 80 Patienten mit sporadischer FTD mit 124 gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich mehrerer medizinischer und umweltbedingter Risikofaktoren verglichen. Dabei konnten Vorerkrankungen wie arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Herzinfarkt, Schlaganfall, Meningitis / Enzephalitis, Migräne, Kopfschmerzen, Herpes zoster

und Influenza sowie Rauchen, Alkoholkonsum und Pestizide / Insektizide oder andere chemische Stoffe nicht in Zusammenhang mit der Entwicklung einer FTD gebracht werden.

Lediglich ein **SHT** in der Vorgeschichte war mit einem erhöhten relativen Risiko für die FTD assoziiert (odds ratio 3,3). Schilddrüsenfunktionsstörungen schienen das Krankheitsrisiko ebenfalls zu beeinflussen (2,5-faches relatives Risiko), hierzu waren die Ergebnisse jedoch in dieser Arbeit nicht statistisch signifikant (Rosso et al, 2003).

### ***1.3.3 Die Semantische Demenz***

#### ***1.3.3.1 Epidemiologie***

Im Allgemeinen beginnt die Semantische Demenz im Präsenium zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr. Eine Bevorzugung eines Geschlechts wurde dabei vorerst nicht beobachtet (Snowden et al, 1996), neuere Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass Männer häufiger als Frauen betroffen zu sein scheinen (Johnson et al, 2005). Die Krankheitsdauer liegt ähnlich wie bei der AD von Beginn der Symptomatik bis zum Ableben bei durchschnittlich 11,9 +/- 0,2 Jahren und 5,3 +/- 0,4 Jahren ab Diagnosestellung in einer Klinik (Roberson et al, 2005). Die Erkrankungsdauer bewegt sich in einer weiten Spanne zwischen 3 und 15 Jahren. Die Erkrankung scheint insgesamt recht selten zu sein.

#### ***1.3.3.2 Symptomatik***

Entsprechend der FTD kann auch bei der SD in Kernsymptome und unterstützende Symptome unterschieden werden (Neary et al, 1998). Als **Kernsymptome** gelten:

- Störung der Sprache / des Erkennens (inhaltsarme Spontansprache, Benennungsstörung, ...)
- Intaktes Zuordnen von Bildern und ungestörtes Abzeichnen
- Ungestörtes Nachsprechen einzelner Wörter
- Ungestörtes Vorlesen und Schreiben von Wörtern, die nicht von Rechtschreibregeln abweichen.

Als **unterstützende Symptome** gelten: Sprechdrang, eigenartiger Wortgebrauch, Oberflächendyslexie / -dysgraphie, Verlust von Empathie und Sympathie, Interessenseinengung, übertriebene Sparsamkeit sowie evtl. neurologische Befunde (Rigor/Tremor/Akinese).

Von den betroffenen Patienten wird oft ein global fehlendes Gedächtnis beklagt („Ich kann mich an gar nichts erinnern“). Genauere Untersuchungen ergeben dann aber durchaus die erhaltene Fähigkeit, sich Verabredungen und andere tägliche Ereignisse zu merken. Auch können sich die Patienten gut örtlich und zeitlich orientieren, wodurch sie meist lange unabhängig bleiben. All das wäre unvereinbar mit einer klassischen Amnesie. Das eigentliche Problem liegt vielmehr in der **verloren gegangenen Erinnerung von Bedeutungsinhalten**.

Betrifft die Störung, wie es zumeist der Fall ist, vorwiegend die **Sprache**, so bestehen Schwierigkeiten in der Verwendung und dem Verständnis von Wörtern. Vordergründig wirkt die Sprache oft unauffällig. Sie ist

fließend, grammatikalisch korrekt und ohne phonetische Fehler. Es kommt allerdings zu einem verminderten Wortschatz und zu Verwechslungen von Wörtern (z.B. „Handschuh“ statt „Socken“). Im klinischen Interview mit Verständnis- bzw. Objekt-Benennungs-Tests wird die Störung offensichtlich. Die Patienten können oft alltägliche Gegenstände nicht benennen, selbst wenn mehrere semantisch ähnliche Begriffe zur Auswahl gestellt werden. Außerdem zeigen sie oft Unverständnis bei einfachsten Wörtern („Tiger? Was ist ein Tiger?“). Bemerkenswert ist, dass Teilbereiche verschieden stark gestört sein können, etwa Namen von Tieren und Pflanzen im Vergleich zu Werkzeugen, und dass besonders der für den Patienten im Alltag relevante Wortschatz seiner Semantik nach erhalten bleibt im Gegensatz zu Wörtern, die im täglichen Leben keine große Relevanz haben (Snowden et al 1994, 1995).

Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung vermindert sich das sprachliche Repertoire so weit, dass eine Kommunikation kaum oder nicht mehr möglich ist. Einzelne Themenbereiche, die im Leben des Patienten von außerordentlicher Bedeutung waren können dabei lange isoliert erhalten bleiben. **Echolalie und Perseveration** treten häufig auf, nie hingegen wirkt die Sprache stockend oder angestrengt.

Neben diesen Sprachstörungen findet man auch Schwierigkeiten bei der **Erkennung von Gesichtern und Gegenständen**. Die Problematik liegt auch hier nicht in der Unterscheidung verschiedener Gesichter / Objekte, sondern in der Zuordnung einer Identität / Eigenschaft im Sinne einer Zuordnung des Gesehenen zu Erfahrung- und Wissensinhalten. Kartoffeln werden z. B in ihrer täglich gewohnten Form wieder erkannt, in einer anderen Form oder als Bild hingegen nicht (Snowden et al, 1994).

Obwohl die semantischen Defizite in der Symptomatik hervorstechen, sind begleitend auch **Verhaltensstörungen** zu beobachten. Diese sind in ihrer Wichtigkeit für das Management der Patienten oft stärker von Bedeutung als andere Symptome und bereiten den Pflegenden und Angehörigen die größten Schwierigkeiten. Die Patienten werden als egozentrisch und unflexibel beschrieben, mit einem Verlust der Empathie und der Fähigkeit, sich in den Standpunkt eines anderen hineinzuversetzen. Sie neigen zu Routine und Ritualen, die Aktivitäten reduzieren sich auf eine oder zwei Tätigkeiten und auch die Gedankenwelt der Patienten wird von wenigen oder nur einem Thema dominiert. Hier bestehen Überschneidungen zur FTD. Gefahren werden nicht mehr richtig eingeschätzt, was auf das verloren gegangene Wissen um die Bedeutungsinhalte der Welt zurückgeführt werden kann. Insgesamt haben die Verhaltensänderungen bei der Semantischen Demenz eine Qualität von Besessenheit an sich (Snowden et al, 1996).

Andere kognitive Bereiche sind bei der Semantischen Demenz zu Beginn der Erkrankung kaum beeinträchtigt, so sind die Patienten lange Zeit ohne Schwierigkeiten in der Lage, Dinge korrekt nachzuzeichnen, sie sind zu Ort und Zeit gut orientiert, behalten ihr Zahlenverständnis sowie ihre Rechenfähigkeiten und zeigen kaum Einschränkungen des autobiographischen Gedächtnisses oder bei der Erinnerung von Verabredungen oder sonstigen täglichen Ereignissen. Im weitem Verlauf scheint die SD auch häufig in eine FTD überzugehen.

### ***1.3.3.3 Apparative Befunde***

Auffällig bei der Gehirnsektion, aber auch im MRT, ist wieder die topographische Verteilung der atrophischen Areale des Gehirns. Betroffen sind vorwiegend die Temporalregionen, die teils symmetrisch, oft aber auch asymmetrische Veränderungen zeigen. Besonders häufig ist der Temporallappen der linken Hemisphäre betroffen. Bei der funktionellen **PET- oder SPECT-** Untersuchung tritt eine reduzierte Aktivität der anterioren Hirnanteile, speziell der Temporallappen zu Tage.

### ***1.3.3.4 Risikofaktoren***

Die klinische und pathologische Einordnung der SD als Unterform der FTLD legt nach den Ergebnissen von Untersuchungen zur FTD auch hier hauptsächlich genetische Risikofaktoren nahe. Spezielle Untersuchungen bezüglich der SD liegen bisher nicht vor. Die Familienanamnese kann aufgrund der Schwierigkeiten bei der retrospektiven Zuordnung verschiedener Demenzformen nur geschätzt werden und ist demnach bei etwa 25% der Patienten positiv (Snowden et al, 1996).

## ***1.3.4 Die Progressive Aphasie***

### ***1.3.4.1 Epidemiologie***

Die Erkrankung scheint häufiger bei Männern aufzutreten. Eine 1997 veröffentlichte Betrachtung der bisherigen Literatur erfasste 112 veröffentlichte Fälle (Westbury and Bub, 1997). Demzufolge waren zu zwei Dritteln Männer betroffen und das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug 59 Jahre, wobei eine große Spanne von 17 bis 97 Jahren auffiel. Die Krankheitsdauer scheint etwas länger zu sein als bei degenerativen Prozessen, welche ein größeres

Hirnareal betreffen und auch die Progression der Erkrankung schreitet langsamer voran. Bei der PPA wird von einer Dauer von ca. 12 Jahren bis zur Entwicklung eher globaler Demenzsymptome ausgegangen (Mesulam, 1982). Bei einigen Patienten veränderte sich die Symptomatik sogar 15 Jahre lang nicht (Westbury und Bub, 1997).

### ***1.3.4.2 Symptomatik und Verlauf***

Auch bei der PPA müssen für die Diagnose bestimmte **Kernsymptome** vorhanden sein.

Hierzu zählen zwei klinische Merkmale:

1. Schleichender Beginn und allmähliche Progredienz
2. Nichtflüssige Aphasie mit einem dieser Symptome: Agrammatismus, Paraphasien oder Benennstörung

Als **unterstützende Merkmale** können Störungen der *Sprache und des Sprechens* (Stottern oder Sprechapraxie, Störung des Nachsprechens, Alexie, Agraphie, im frühen Stadium erhaltenes Sprachverständnis auf Wortebene, im späten Stadium Mutismus) aber auch Verhaltensauffälligkeiten (im frühen Stadium noch intaktes Sozialverhalten, im späten Stadium Verhaltensauffälligkeiten ähnlich wie bei der frontotemporalen Verlaufsform) hinzukommen. Im Unterschied zur FTD ist jedoch die Krankheitseinsicht in jedem Stadium vorhanden und das Fortschreiten der Erkrankung wird demnach oft als sehr belastend erlebt.

Trotz des dominanten progressiven Verlusts der Sprache in allen Fällen, sind die gezeigten Symptome der PPA häufig doch recht uneinheitlich. Bei den meisten Patienten wurden Wortfindungsstörungen festgestellt (59 %), bei anderen war hingegen in erster Linie das Verstehen (32 %), in einigen weiteren Fällen vorwiegend das



Benennen (23 %) eingeschränkt (Westbury and Bub, 1997). Obwohl ein schweres Sprachdefizit besteht, sind die meisten Patienten in der Lage sich selbst zu versorgen und ihre Geldangelegenheiten zu regeln. Selbst bei weit fortgeschrittenen Sprachdefiziten, die bis hin zum völligen Sprachverlust gingen, war es Patienten möglich, ein Auto zu fahren und adäquat im Straßenverkehr teilzunehmen.

Die vorhandene Sprachstörung bleibt lang isoliert bestehen. Jedoch geht auch die PPA relativ häufig im weiteren Verlauf in eine FLD über. Die profunde Sprachstörung in Verbindung mit erhaltener sozialer Unabhängigkeit und fehlenden neuropsychiatrischen Symptomen ist allerdings die typischste Konstellation und stellt die wichtigste Diagnosebasis dar.

#### ***1.3.4.3 Apparative Befunde***

In der CT und MRT können Auffälligkeiten in bis zu 84 % der Fälle gefunden werden (Westbury und Bub, 1997). In über der Hälfte der Fälle (56 %) sind die Veränderungen auf die linke Hemisphäre beschränkt. Die am häufigsten vorzufindende Abnormität bei der pathologischen Untersuchung sowie in bildgebenden Verfahren ist die Atrophie des linken Temporallappens und eine Erweiterung des Gebiets um die Sylviusche Furche. Dort wo bilaterale Veränderungen in diesem Bereich vorlagen, war meist auch eine frontale Atrophie vorzufinden, wohingegen in den Fällen mit einseitigen Veränderungen nur halb so oft auch das Frontalhirn in den pathologischen Prozess mit einbezogen wurde.

In der funktionellen Untersuchung mittels **PET** oder **SPECT**, können entsprechende Areale mit vermindertem Metabolismus und reduziertem Blutfluss dargestellt werden.

#### ***1.3.4.4 Risikofaktoren***

Wie bei der SD, so fehlen auch zur PPA als recht seltene Unterform der FTLD bisherige spezielle Untersuchungen zur Erkennung möglicher **Risikofaktoren**. In den Studien, bei denen eine Unterteilung in die Unterformen der FTLD vorgenommen wurde, zeigte sich jedoch kein Unterschied innerhalb der verschiedenen Gruppen, so dass auch hier auf das Wissen zur FTD verwiesen werden kann (Srinivasan et al, 2006).

## **2. Methodik und Patientenrekrutierung**

### **2.1 Entwicklung eines Fragebogens**

Zur Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patienten wurde ein standardisierter Fragebogen (Fragebogen A, siehe Anhang) verwendet, welcher mitsamt einem erklärenden Beiblatt an Angehörige der Patienten verschickt wurde. Entsprechend den Gegebenheiten bei einer Fall-Kontroll-Studie lag eine relativ lange Erkrankungsdauer der Patienten vor (bei den AD-Patienten durchschnittlich 5,2 Jahre, bei den FTLD-Patienten durchschnittlich 5,7 Jahre seit Diagnosestellung). Aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums der Demenzerkrankung waren die Patienten fast durchweg nicht in der Lage, die entsprechenden Informationen selbst zu liefern bzw. wäre die Beantwortung der Fragen nicht zuverlässig gewesen.

Alle befragten Angehörigen wurden darum gebeten, gegebenenfalls Informationen über die Krankheitsgeschichte von anderen Familienmitgliedern, z.B. Geschwistern der Patienten, einzuholen.

In dem Fragebogen wurden in erster Linie solche Vor- bzw. Begleiterkrankungen abgefragt, für die ein möglicher Zusammenhang mit kognitiven Defiziten schon in bisherigen Studien untersucht und nachgewiesen worden war (*Tabelle 2*). Bei den hier abgefragten Erkrankungen handelte es sich um ätiologisch äußerst inhomogene Störungen. So wurden Angaben zu metabolischen oder psychiatrischen Erkrankungen, aber auch zu vegetativen Störungen eingeholt. Daneben wurden traumatische Ereignisse und Faktoren der Lebensführung erfasst.

Im Speziellen wurde in der vorliegenden Arbeit abgefragt, ob jemals von einem Arzt bzw. einer Ärztin eine der folgenden Erkrankungen festgestellt worden war:

- Bluthochdruck (art. Hypertonus)
- Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus Typ 2 (entweder diätetisch oder medikamentös behandelt)
- Rheuma (chronische Arthritis)
- Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hyper- oder Hypothyreose mit konsekutiver Medikation, Operation oder Radio-Jod-Therapie)
- Schädel-Hirn-Trauma (mit Bewusstlosigkeit)
- Depression
- andere psychische Erkrankungen außer Depression ( z.B. Angstzustände, Zwangserkrankungen, Psychosen oder Suchterkrankungen).

Bei den ersten drei genannten Erkrankungen handelt es sich um bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren. Zusätzlich wurden daher auch Erkrankungen erfasst, die Folge bzw. Komplikation dieser Faktoren sein können. Hierzu gehörten die Ereignisse:

- Herzinfarkt
- Schlaganfall

Ferner wurde erhoben, ob der Patient Raucher (mindestens 6 Monate) ist bzw. war und ob er gelegentlich Alkohol trinkt bzw. jemals getrunken hat.

Tabelle 2: Erkrankungen, die u.a. als Risikofaktoren für die Entstehung einer Alzheimer-Krankheit oder FTLD diskutiert werden und entsprechende Studien.

<b>Erkrankungen</b>	<b>Referenzen</b>
Hypertonie	Yoshitake et al, 1995; Skoog et al, 1996; Posner et al, 2002; Bickel, 2003
Hypercholesterinämie	Kivipelto et al, 2001
Diabetes mellitus	Luchsinger et al, 2004
Schilddrüsenfunktionsstörungen	Van Duijn et al, 1991; Volpato et al, 2002; Kalmijn et al, 2000
Schädel-Hirn-Trauma	Huo et al, 2000; Fleminger et al, 2003; Launer et al, 1999
Rheumatische Erkrankungen	McGeer et al, 1996; Mahyar, 2003
Depression	Jorm et al, 1991; Speck et al, 1995; Ownby et al, 2006
Alkoholkonsum	Martin et al, 2001; Deng et al, 2005; Wright et al, 2006

Die erhobenen Daten wurden nur als mögliche Risikofaktoren gewertet, falls der Beginn vor dem ersten Auftreten der Symptome der FTLD datiert werden konnte.

## **2.2 Diagnostik und Patientenrekrutierung**

### **2.2.1 Alzheimerpatienten (N = 133)**

Die Daten der Alzheimerpatienten wurden einer Geschwisterpaarstudie der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität München entliehen, welche im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes / Alzheimer Demenz durchgeführt und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert worden war. In dieser Studie waren zwischen 2003 und 2005 Alzheimerpatienten rekrutiert und deren Daten erhoben worden. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Daten von 133 dieser Alzheimerpatienten ausgewertet.

Die Patienten stellten sich zum Großteil selbst in der Alzheimer-Sprechstunde der Psychiatrischen Abteilung des Klinikum Rechts der Isar vor, wurden jedoch z. T. der Abteilung auch von assoziierten Zentren zugewiesen.

Die Diagnostik richtete sich nach den ICD-10-Kriterien, sowie den NINCDS-ADRDA-Kriterien (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), (McKhann et al, 1984).

Das diagnostische Procedere beinhaltete Anamnese, Fremdanamnese sowie psychiatrische und neurologische Untersuchung. Bei jedem Patienten lagen neuropsychologische Tests sowie eine bildgebende Untersuchung (CCT, MRT oder PET) vor. Hierdurch konnten andere Ursachen einer Demenz, wie z.B. eine Multi-Infarkt-Demenz oder andere intrakranielle Prozesse ausgeschlossen werden.

Die Informationen zu den entsprechenden, in Abschnitt 2.1 genannten Begleiterkrankungen wurden mittels des im Anhang aufgeführten Fragebogens (Fragebogen A) eingeholt. Zur Beantwortung der Fragebögen mussten Angehörige der Patienten herangezogen werden, da die Patienten aus den unter 2.1 genannten Gründen meist ein fortgeschrittenes Demenzstadium erreicht hatten und daher zum Großteil nicht mehr in der Lage waren, die Auskünfte selbst zu erteilen. Bei den befragten Angehörigen handelte es sich zum überwiegenden Teil um Ehepartner, aber auch um Geschwister, seltener Kinder oder andere Verwandte der Patienten.

### **2.2.2 FTLD-Patienten (N = 82)**

Zwischen 1998 und 2005 wurde am Zentrum für kognitive Störungen der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität München bei 122 Patienten die Diagnose einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Frontotemporalen Lobären Degenerationen gestellt. Als Diagnosekriterien wurden die Neary-Kriterien von 1998 zu Grunde gelegt, die in der Literatur auch als überarbeitete Lund-Manchester-Kriterien bezeichnet werden. Entsprechend dieser Kriterien wurde jeder Patient einer der drei diagnostischen Subgruppen der Frontotemporalen Lobären Degenerationen zugeordnet, nämlich der

- Frontotemporalen Demenz (FTD),
- Semantischen Demenz (SD) oder
- Progressiven Aphasie (PA).

Als diagnostische Mittel wurden Anamnese, Fremdanamnese sowie psychiatrische und neurologische Untersuchung eingesetzt. Zusätzlich wurde jeder Patient neuropsychologisch getestet, die deutsche Version des „Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's disease -Neuropsychological battery“ (CERAD-NP) (Thalman et al, 1997), in die der Mini-Mental-Status-Test (MMST) (Folstein et al, 1975) integriert ist, wurde bei allen Patienten angewendet. Zur Erkennung frontal-exekutiver Hirnfunktionsstörungen wurden darüber hinaus diesbezügliche Tests durchgeführt. Hierzu gehörten die Frontal Assessment Battery (FAB) (Dubois et al, 2000), der Color Word Test (CWT)

(Fleischmann et Oswald, 1994) sowie der Trail Making Test A und B (Reitan, 1958) und der BAYER Activities of Daily Living Scale (B-ADL, Hindmarch et al, 1998). Daneben wurden Laboruntersuchungen mit kleinem Blutbild, Serumchemie, TSH, Vitamin B12, Gesamtcholesterin, Folsäure, Lues- und Borrelien-Serologie durchgeführt. Von jedem Patienten lag eine bildgebende Untersuchung vor, also entweder eine kraniale Computertomographie, Kernspintomographie oder auch eine FDG-Positronenemissionstomographie. Das diagnostische Vorgehen war demnach in beiden Patientengruppen relativ vergleichbar.

Aus den Krankenakten der Patienten wurde die Adresse eines Angehörigen bzw. einer Bezugs- oder Pflegeperson ermittelt. Dabei handelte es sich bei 4 Patienten um die leiblichen Kinder, bei 2 Patienten um die Eltern. Bei allen anderen Angehörigen handelte es sich um langjährige Ehepartner. Auch hier wurden die befragten Personen darum ersucht, sich gegebenenfalls weitere Informationen von anderen Familienmitgliedern einzuholen.

Bei drei Patienten konnte keine Krankenakte gefunden und bei neun weiteren Patienten konnte keine Adresse eines Angehörigen aus den Unterlagen ermittelt werden. Diese Patienten wurden ausgeschlossen. Ein Brief mit dem Fragebogen (Fragebogen B, siehe Anhang) wurde dann an die verbleibenden 110 Angehörigen der jeweiligen Patienten verschickt. Eine Rückantwort ging von 89 Angehörigen ein, wovon 3 nicht an der Untersuchung mitwirken wollten. Bei 4 weiteren Patienten war es auch nach telefonischer oder persönlicher Kontaktierung nicht möglich, die erforderlichen Daten zu erheben, was ebenfalls zu einem Ausschluss der Patienten führte. Letztlich gingen somit die Daten von 82 FTLD-Patienten in die Analyse ein.

### **2.2.3 Gesunde Kontrollen (N = 81)**

Für die gesunde Kontrollgruppe wurden kognitiv nicht beeinträchtigte Angehörige - vorwiegend Geschwister - von Alzheimer-Patienten herangezogen.

Die Kontrollpersonen waren, wie die Alzheimerpatienten, im Rahmen der genannten Geschwisterpaarstudie des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Nationalen Genomforschungsnetzes / Alzheimer-Demenz rekrutiert worden. Es flossen die Daten von 81 gesunden Kontrollpersonen in die Analyse mit ein. Bei der überwiegenden Mehrzahl, nämlich bei 69 der befragten Personen handelte es sich um Geschwister der AD-Patienten. Sechs der Befragten standen im Verwandtschaftsgrad eines Neffen bzw. einer Nichte, drei im Verwandtschaftsgrad eines Cousins bzw. einer Cousine zu den AD-Patienten. Bei zweien handelte es sich um Kinder und bei einem der Befragten um die Tante eines AD-Patienten.

Es wurden bei dem Kontrollkollektiv dieselben Inhalte der Krankheitsvorgeschichte abgefragt wie bei den FTLD- und AD-Patienten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass im Gegensatz zu den Patientenkollektiven keine stützenden Laborbefunde (z.B. bei Hypercholesterinämie) oder anderweitige ärztliche Atteste vorlagen. Es musste sich daher auf die glaubhaft gemachten Angaben der befragten Personen verlassen werden.

Die telefonisch durchgeführte Befragung der Kontrollpersonen geschah durch ein 30 Minuten dauerndes Interview, in dem autobiographische Details und Angaben zur derzeitigen Lebenssituation erfasst wurden, sowie aktuelles Tagesgeschehen abgefragt wurde. Zudem beinhaltete das Gespräch den Demenz-Screening-Test namens TICS. Der TICS (Telephone Interview for Cognitive Status, siehe Anhang) (Brandt et al, 1988) ist ein vom Mini-Mental-Status-Test abgeleitetes und zur Erkennung von kognitiven Störungen mit diesem vergleichbar gutes telefonisches Interview, das 21 items bezüglich unterschiedlicher kognitiver Funktionen beinhaltet und Dinge wie Name, Orientierung, Konzentration, Gedächtnis, Rechenfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und konzeptionelles Denken umfasst. Abschließend wird das Gesamtergebnis an die Ausbildungsdauer der befragten Person angepasst. Dieser korrigierte Wert liegt zwischen 0 und 50 Punkten, wobei ein höherer Punktwert eine bessere Leistung belegt. Wird ein Ergebnis von unter 33 Punkten erreicht, was beim MMST einer Punktzahl von unter 27 entspricht, weist das auf das Vorliegen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung hin (Pernecky, 2003). Probanden, die im TICS ein Ergebnis von unter 34 Punkten erzielten, wurden in dieser Studie nicht als gesunde Kontrollen eingeschlossen. Zusätzlich wurden den Personen folgende Fragen gestellt: “Haben Sie Probleme mit dem Gedächtnis?”, “Kam es in den letzten Jahren zu einer Veränderung der Persönlichkeit?”, “Wurde eine Demenzerkrankung diagnostiziert?”. Falls eine dieser Fragen mit “ja” oder “weiß nicht” beantwortet worden war, wurde die Person ebenfalls aus der Gruppe der gesunden Kontrollen ausgeschlossen.

Die Studie wurde von der Ethik – Kommission des Klinikum Rechts der Isar genehmigt.

### ***2.3 Datenauswertung und statistische Verfahren***

Die statistische Auswertung der Daten wurde mittels des Statistikprogramms SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) vorgenommen.

Als Verfahren wurden je nach Fragestellung der Pearson’s Korrelationskoeffizient (lineare Korrelation von nicht kategorisch vorliegenden Parametern), Mehrfeldertafeln (Kontingenztafeln) mit  $\chi^2$ -Test (Zusammenhang von kategorisch vorliegenden Parametern), t-Tests für Parameterverteilungen für 2 Klassen, Varianzanalyse für Parameterverteilungen für mehrere Klassen (F-Test) angewendet.

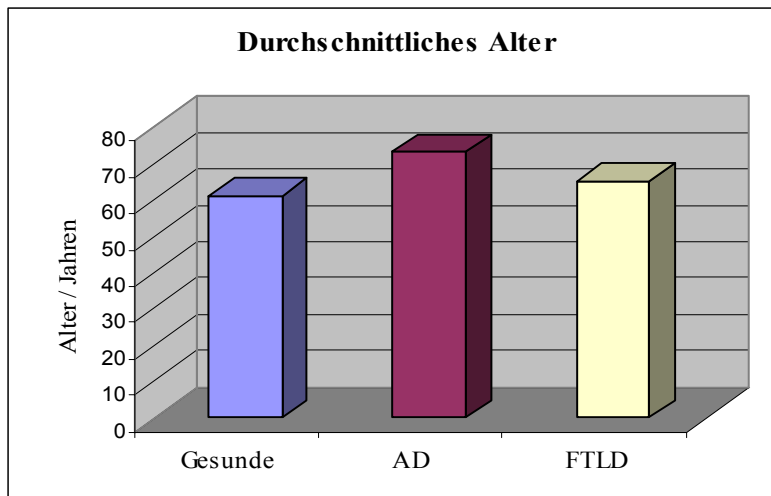
Die Signifikanz wurde auf dem 95% Niveau getestet.

Alle Prozentangaben wurden zur besseren Übersichtlichkeit auf die erste Dezimalstelle gerundet. Alter und Geschlecht wurden als Kovariate berücksichtigt.

## 2.4 Beschreibung der untersuchten Kollektive

### 2.4.1 Altersverteilung innerhalb der 3 untersuchten Kollektive:

Bei der Betrachtung der Altersverteilung innerhalb der Patientenkollektive zeigte sich hinsichtlich des Durchschnittsalters, dass die Gesunden ein geringeres Alter aufwiesen als die Demenzpatienten. Bei den erkrankten Personen waren wiederum die FTLD-Patienten jünger als die Alzheimerpatienten. So fand sich im Kontrollkollektiv ein Durchschnittsalter von 61,1 Jahren ( $\pm 8,02$  (Standardabweichung); 38 Jahre (Minimum) - 78 Jahre (Maximum)), im AD-Kollektiv ein durchschnittliches Alter von 73,2 Jahren ( $\pm 8,34$ ; 51 - 96 Jahre) und innerhalb des FTLD-Kollektivs ein Durchschnittsalter von 65,2 Jahren ( $\pm 8,63$ ; 40 - 86 Jahre).

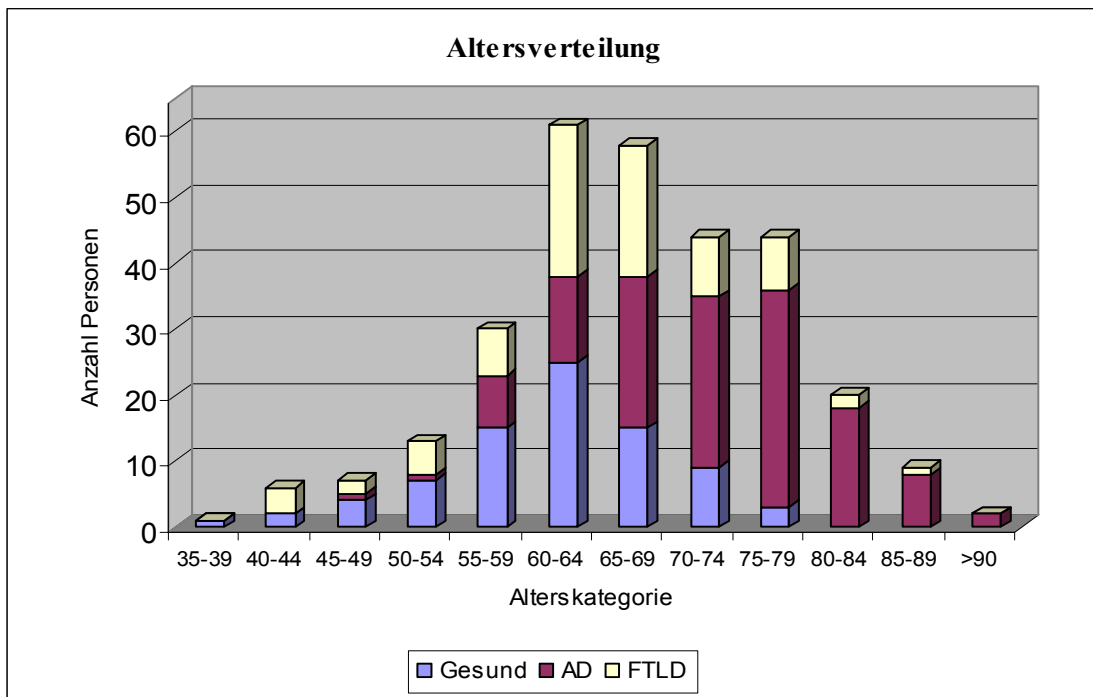


(Abb. 2: stellt das durchschnittliche Alter innerhalb der untersuchten Kollektive dar.)

Beim Vergleich des Durchschnittsalters der einzelnen Kollektive mittels t-Tests (es wurden immer zwei Kollektive miteinander verglichen, insgesamt also drei Tests durchgeführt) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei allen 3 Tests. Alle Kollektive unterschieden sich demnach statistisch signifikant voneinander bezüglich ihres Durchschnittsalters. Die einzelnen Signifikanzniveaus hierzu werden gemeinsam mit denen bezüglich der Geschlechtsverteilung in Tabelle Nr. 3 aufgeführt.

Die bestehenden Altersstrukturen innerhalb der 3 Kollektive werden am besten sichtbar in der Darstellung bestimmter Alterskategorien. So lag der Schwerpunkt (mit mindestens 5 Personen innerhalb einer Alterskategorie) bei den Gesunden zwischen 50 und 74 Jahren, bei den AD-Patienten zwischen 55 und 89 Jahren und bei den FTLD-Patienten zwischen 50 und 79 Jahren.

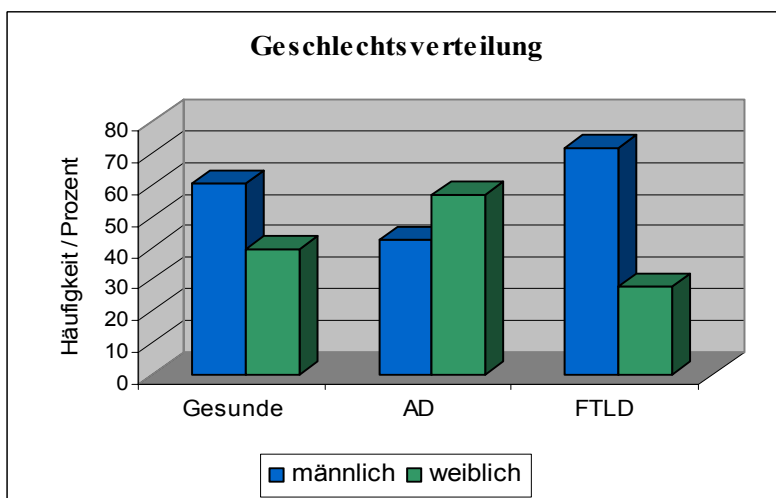
Abbildung Nr. 3 verdeutlicht die gefundene Altersverteilung der befragten Personen innerhalb frei gewählter Intervalle von 5 Jahren. Die farbliche Abstufung verdeutlicht die Unterschiede innerhalb der einzelnen Kollektive.



(Abb. 3: Altersverteilung innerhalb der Altersgruppen)

#### 2.4.2 Geschlechtsverteilung innerhalb der 3 untersuchten Kollektive:

Die Geschlechtsverteilung innerhalb der Hauptdiagnosegruppen unterschied sich dahingehend, dass bei den Gesunden und bei den FTLD-Patienten anteilmäßig mehr Männer vorkamen, bei den Alzheimerpatienten dagegen der Anteil an Frauen höher war. Bei den FTLD-Patienten war eine deutliche Betonung des männlichen Geschlechts mit 72% Männern und lediglich 28% Frauen zu beobachten, innerhalb der gesunden Kontrollen war diese Verschiebung hin zum männlichen Geschlecht mit 60,5% Männer und 39,5% Frauen nicht ganz so ausgeprägt. Innerhalb der 133 Alzheimerpatienten hingegen waren bei Überwiegen des weiblichen Geschlechts lediglich 42,9 % Männer und 57,1 % Frauen zu verzeichnen. Die Geschlechtsverteilung wird in Abbildung 4 dargestellt.



(Abb. 4)



*Tabelle 3: Signifikanzniveaus der untersuchten Variablen innerhalb der Kollektive.*

<i>Variable</i>	<i>Gesunde → AD-Patienten</i>	<i>Gesunde → FTLD-Patienten</i>	<i>AD-Patienten → FTLD-Patienten</i>
<b>Alter</b> in Jahren: Mittelwert (Min - Max)	p < 0,001	p = 0,0023	p < 0,001
<b>Geschlecht</b> in Prozent: (männlich / weiblich)	p = 0,012	p = 0,12	p < 0,001

#### **2.4.3 Alter bei Diagnosestellung innerhalb der 2 untersuchten Patientenkollektive:**

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung der Alzheimerpatienten war mit bei 67,7 Jahren höher als jenes der FTLD-Patienten, bei denen ein Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von 58,5 Jahren errechnet wurde. Der Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4) werden die Daten bezüglich des Alters bei Diagnosestellung mit Signifikanzniveau dargestellt:

*Tabelle 4:*

<i>Variable</i>	<i>AD-Patienten</i>	<i>FTLD-Patienten</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
<b>Alter bei Diagnosestellung</b> in Jahren	67 (34 – 87)	58 (37 – 81)	p < 0,001

**Innerhalb der Unterdiagnosen der FTLD zeigten sich folgende epidemiologischen Daten:**

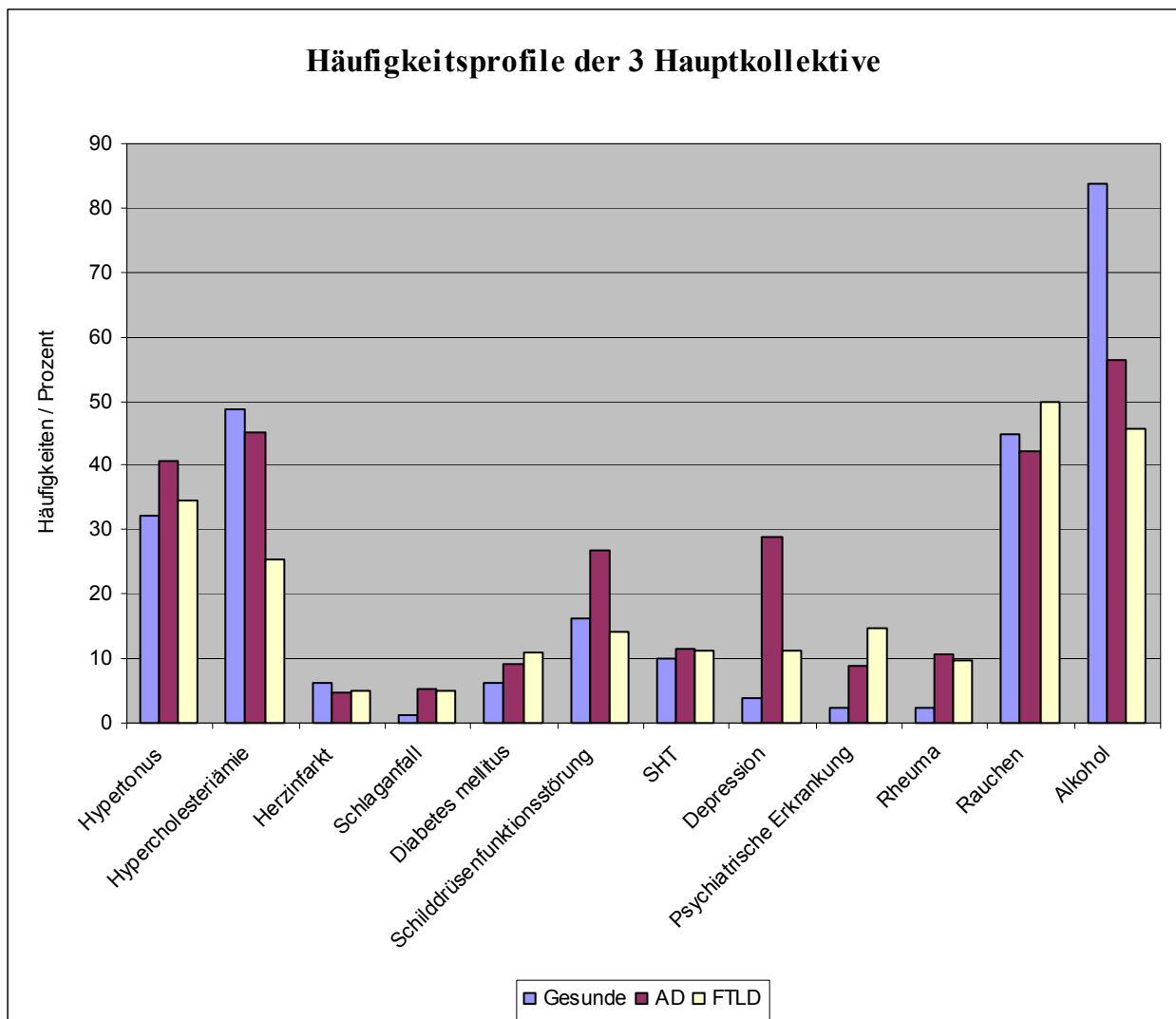
*Tabelle 5:*

<i>Variable</i>	<i>FTD</i>	<i>SD</i>	<i>PPA</i>
<b>Alter</b> in Jahren: Mittelwert (Min - Max)	62,8 (40 – 86)	66,7 (59 – 80)	71,3 (56 – 80)
<b>Alter bei Diagnosestellung</b> in Jahren: Mittelwert (Min - Max)	57 (37 – 81)	60,8 (53 – 74)	66 (54 – 73)
<b>Geschlecht</b> in Prozent: (männlich / weiblich)	74,2 / 25,81	66,7 / 33,3	62,5 / 37,5

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtbetrachtungen:

Die Auftretenshäufigkeiten der erfassten Faktoren wiesen innerhalb der 3 Hauptkollektive (Gesunde, Alzheimerpatienten, FTLD-Patienten) zum Teil einige deutliche Unterschiede auf. In der folgenden Abbildung werden die **prozentualen Häufigkeiten** der untersuchten Faktoren innerhalb der 3 Hauptkollektive dargestellt.

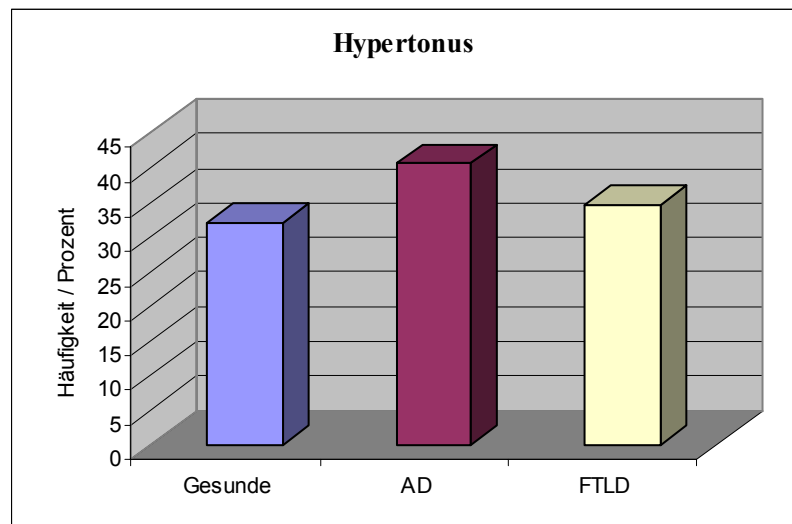


Im Folgenden sollen die Häufigkeiten der untersuchten Faktoren separat dargestellt werden.

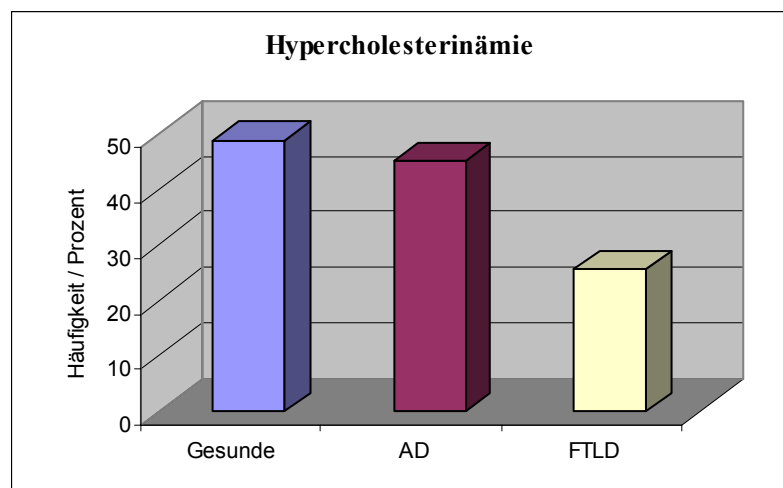
### 3.2 Darstellung der Häufigkeitsunterschiede einzelner Faktoren:

Verglich man den Anteil der Patienten, die zusätzlich einen **Hypertonus** angegeben hatten, so zeigte sich insgesamt eine prozentuale Häufung bei den AD-Patienten (40,6%). Der Unterschied zu den Gesunden (32,1%) erwies sich als gerade nicht mehr statistisch signifikant ( $\chi^2 = 1,54$ ;  $p = 0,055$ ).

Entsprechend war auch der Unterschied zwischen AD- und FTLD-Patienten (34,6%) nicht statistisch signifikant ( $\chi^2 = 0,77$ ;  $p = 0,08$ ). Der Unterschied zwischen den Gesunden und den FTLD-Patienten war, wie aus der Grafik offensichtlich hervorgeht, äußerst gering und ebenfalls nicht statistisch signifikant ( $\chi^2 = 0,11$ ;  $p = 0,13$ ).



Ein statistisch klar signifikantes Ergebnis kristallisierte sich dagegen bei der Untersuchung der Häufigkeiten einer **Hypercholesterinämie** innerhalb der drei Hauptkollektive heraus. Es wurde bei 48,8% der Gesunden und 45,1% der Alzheimerpatienten eine Hypercholesterinämie diagnostiziert. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $\chi^2 = 0,25$ ;  $p = 0,10$ ).



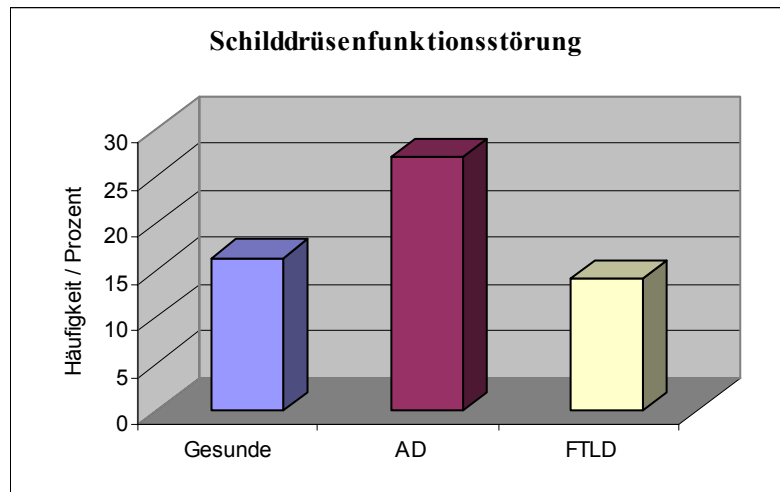
Weit weniger häufig, nämlich lediglich bei 25,4% der befragten Patienten bzw. deren Angehörigen, wurde diese Stoffwechselerkrankung innerhalb der FTLD-Patienten gefunden. Es ergab sich hier ein statistisch klar signifikanter Unterschied sowohl bezogen auf das Kontrollkollektiv ( $\chi^2 = 8,76$ ;  $p = 0,007$ ) als auch auf das Alzheimerkollektiv ( $\chi^2 = 7,28$ ;  $p = 0,03$ ).

---

### Schilddrüsenfunktionsstörungen

konnten bei den Alzheimerpatienten statistisch signifikant häufiger gefunden werden als innerhalb der beiden anderen untersuchten Kollektive. Waren bei immerhin 26,1% der Alzheimer-Patienten Schilddrüsenfunktionsstörungen zu finden, so gaben lediglich 16,3 % der Gesunden ( $\chi^2 = 3,20$ ;  $p = 0,03$ )

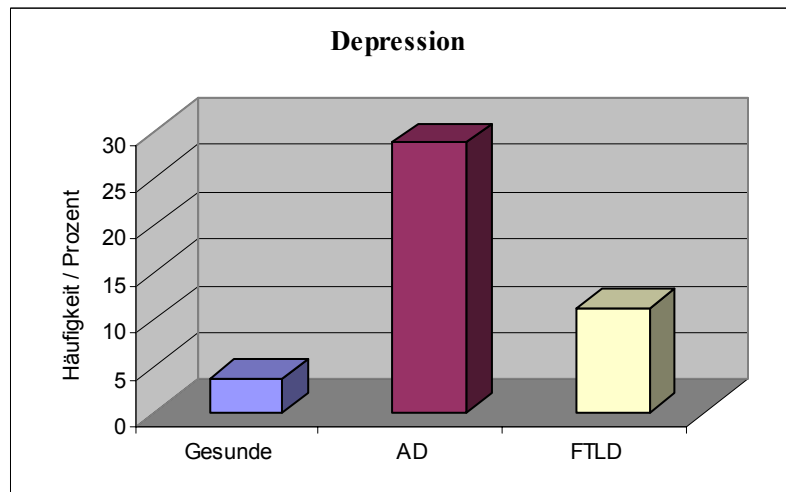
und ein vergleichbarer Anteil der FTLD-Patienten (14,1 %) eine solche Stoffwechselstörung an ( $\chi^2 = 4,65$ ;  $p = 0,01$ ). Der Unterschied zwischen FTLD-Patienten und Gesunden war statistisch nicht signifikant ( $\chi^2 = 0,14$ ;  $p = 0,16$ ).



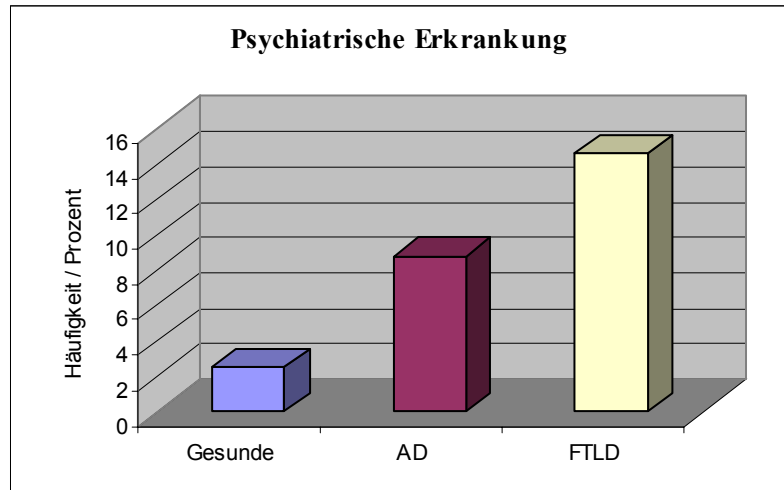
---

Beachtenswert war das Ergebnis bezüglich einer diagnostizierten **Depression**. Diese fanden sich bei den FTLD-Patienten anteilmäßig gut 3-mal häufiger (11,1%), bei den AD-Patienten sogar rund 8-mal häufiger (28,8%) in der Vorgeschichte als bei den gesunden Probanden (3,7%). Diese Unterschiede waren beide Male klar

statistisch signifikant (AD-Patienten verglichen mit Gesunden:  $\chi^2 = 20,17$ ;  $p = < 0,0001$  bzw. FTLD-Patienten verglichen mit Gesunden:  $\chi^2 = 3,24$ ;  $p = 0,04$ ). Auch der Häufigkeitsunterschied zwischen AD- Patienten (28,8%) und FTLD-Patienten (11,1%) erwies sich als statistisch eindeutig signifikant ( $\chi^2 = 9,01$ ;  $p = 0,001$ ).

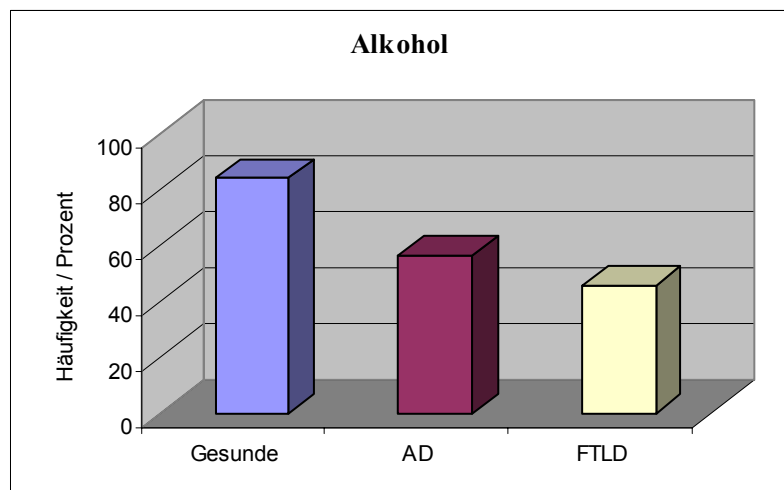


Auch andere **psychiatrische Erkrankungen** als Depressionen, z.B. Angsterkrankungen, Zwangserkrankungen, Psychosen oder Suchterkrankungen erwiesen sich bei den erkrankten Personen als statistisch signifikant häufiger als bei den Gesunden – hier dagegen mit einer Betonung bei den FTLD-Patienten. Lediglich 2,5% der befragten Gesunden gaben solche



psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte an. Die Angehörigen der AD-Patienten hingegen gaben rund 3,5-mal häufiger (8,8%) eine psychiatrische Erkrankung als Begleitdiagnose an ( $\chi^2 = 7,68$ ;  $p = 0,045$ ), bei den FTLD-Patienten fanden sich diese sogar mit 14,6% knapp 6-mal häufiger ( $\chi^2 = 3,33$ ;  $p = 0,004$ ). Der Häufigkeitsunterschied zwischen AD- und FTLD-Patienten war hier jedoch statistisch nicht signifikant ( $\chi^2 = 1,71$ ;  $p = 0,08$ ).

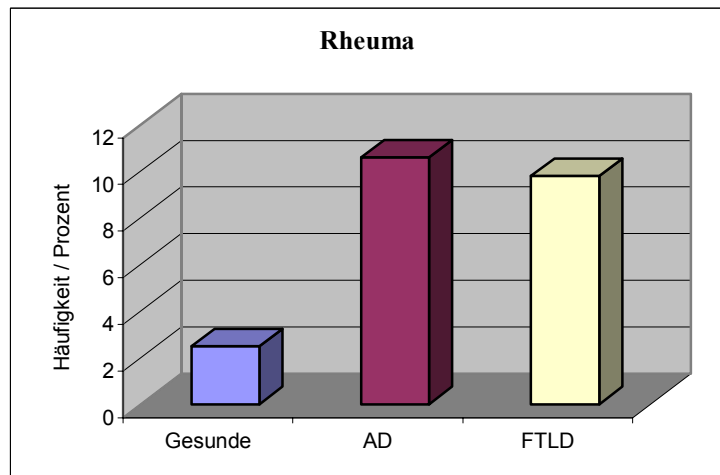
Hinsichtlich des **Alkoholkonsums** zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied beim Vergleich der Gesunden sowohl mit den AD-Patienten ( $\chi^2 = 25,51$ ;  $p < 0,0001$ ) als auch mit den FTLD-Patienten ( $\chi^2 = 16,65$ ;  $p < 0,0001$ ). Deutlich mehr Gesunde (83,8%) gaben regelmäßigen, maßvollen Alkoholkonsum an, als es



bei den AD-Patienten (56,5%) oder auch bei den FTLD-Patienten (45,7%) der Fall war. Auch die Differenz zwischen beiden Demenzgruppen, wonach innerhalb des AD-Kollektivs häufiger Alkoholkonsum angegeben wurde als innerhalb des FTLD-Kollektivs, erwies sich als statistisch signifikant ( $\chi^2 = 2,34$ ;  $p = 0,04$ ).

Bei der Analyse der Häufigkeiten hinsichtlich einer **Rheumaerkrankung** ergab der Vergleich der Gesunden mit beiden

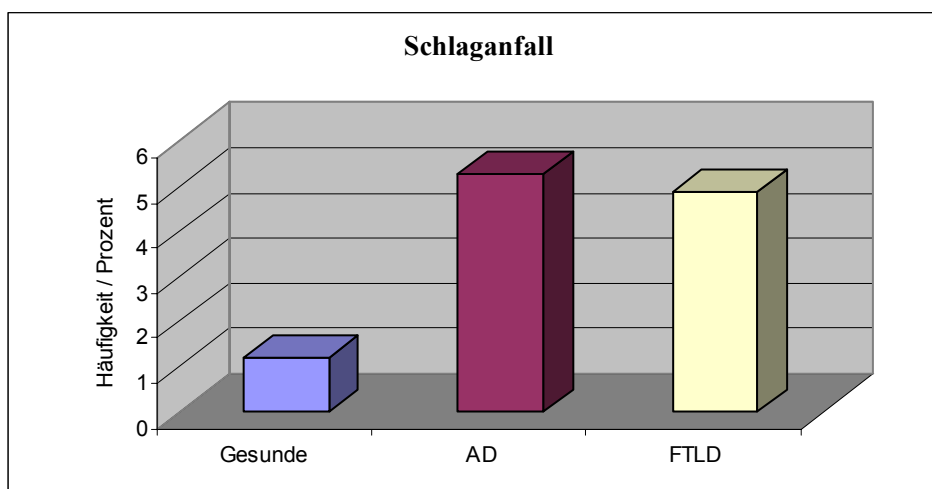
Demenzkollektiven einen deutlichen Unterschied, wobei lediglich jener zwischen AD-Patienten und Gesunden statistisch eindeutig signifikant war (AD-Patienten verglichen mit Gesunden:  $\chi^2 = 4,78$ ;  $p = 0,03$ ; FTLD-Patienten verglichen mit Gesunden:  $\chi^2 = 3,76$ ;  $p = 0,05$ ). Wurde bei gerade einmal 2,5% der gesunden Kontrollen



eine Rheumaerkrankung gefunden, so waren diese bei den AD-Patienten (10,6%) rund 4-mal häufiger und bei den FTLD-Patienten mit 9,8% nur geringfügig seltener. Der Unterschied zwischen AD-Patienten und FTLD-Patienten war bei ähnlichen Häufigkeiten nicht statistisch signifikant ( $\chi^2 = 0,04$ ,  $p = 0,8$ ).

---

Auch **Schlaganfälle** konnten innerhalb der beiden Krankenkollektiven um ein vielfaches häufiger gefunden werden (5,3% der AD-Patienten, 4,9% der FTLD-Patienten) als bei den gesunden Kontrollen (1,2%). Wie die statistische Auswertung ergab, waren die Unterschiede, wohl aufgrund der geringen absoluten Häufigkeiten, statistisch jedoch nicht signifikant (AD-Patienten verglichen mit Gesunden:  $\chi^2 = 1,2$ ;  $p = 0,12$ ; FTLD-Patienten verglichen mit Gesunden:  $\chi^2 = 0,61$ ;  $p = 0,16$ ; AD-Patienten verglichen mit FTLD-Patienten:  $\chi^2 = 0,19$ ;  $p = 0,17$ ).

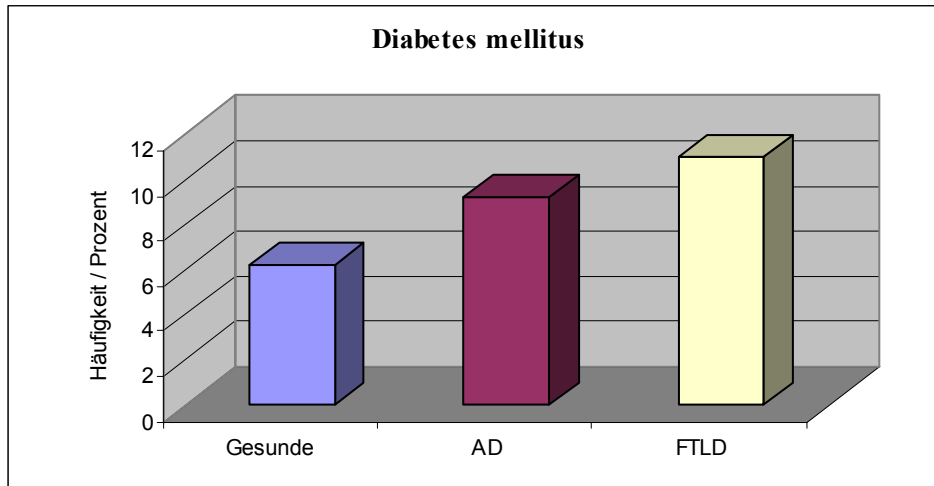


Die leicht erhöhte Frequenz eines **Diabetes mellitus** bei AD-Patienten (9,2%) und FTLD-Patienten (11%) erwies sich im Vergleich zu den Gesunden (6,2 %) ebenso als statistisch nicht signifikant.

AD-Patienten verglichen mit Gesunden:  $\chi^2 = 1,82$ ,  $p = 0,16$ ;

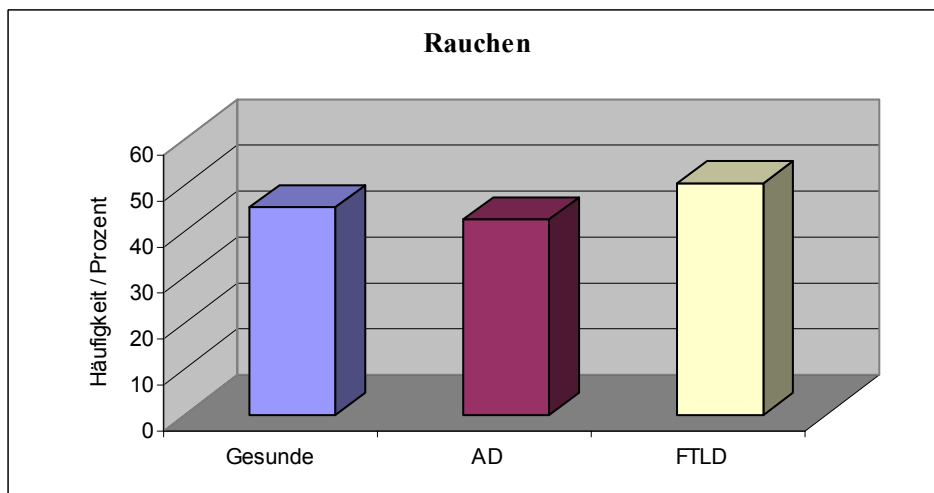
FTLD-Patienten verglichen mit Gesunden:  $\chi^2 = 2,33$ ,  $p = 0,10$ ;

AD-Patienten verglichen mit FTLD-Patienten:  $\chi^2 = 0,02$ ,  $p = 0,25$

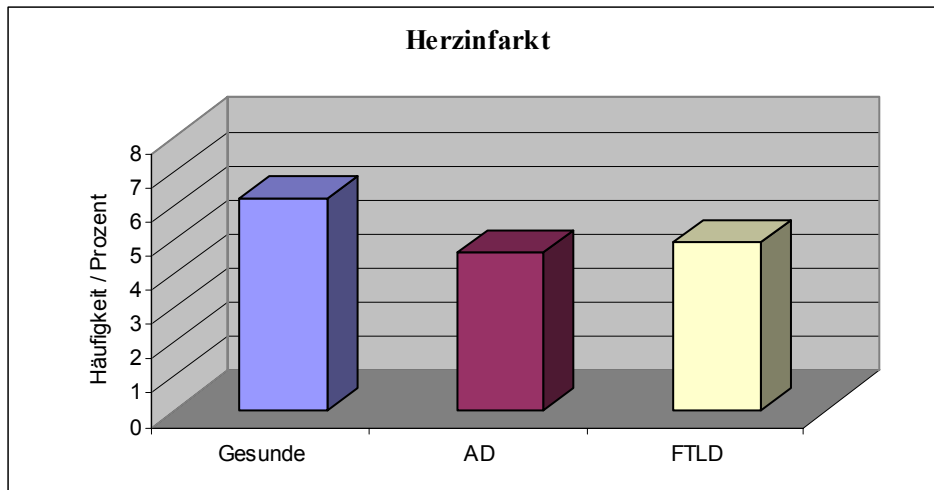


Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand darüber hinaus auch bei den Angaben bezüglich **Nikotinabusus** sowie einem **Herzinfarkt** oder **Schädel-Hirn-Trauma** in der Vorgeschichte.

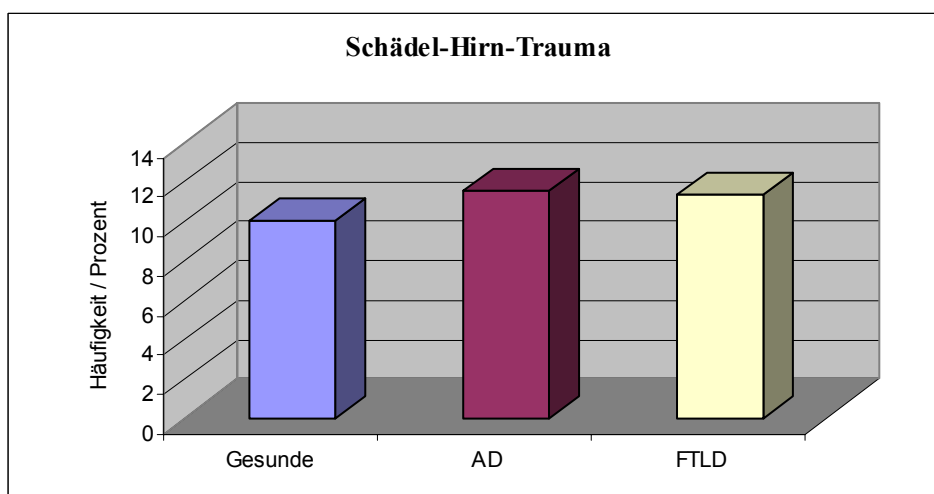
45% der Kontrollpersonen, 42,3% der AD-Patienten und 50% der FTLD-Patienten hatten mehr als 6 Monate am Stück geraucht. Die statistische Berechnung ergab bei dem Vergleich der AD-Patienten mit den Gesunden:  $\chi^2 = 0,41$ ;  $p = 0,1$ , bei dem Vergleich der FTLD-Patienten mit den Gesunden:  $\chi^2 = 0,15$ ;  $p = 0,11$  und bei dem Vergleich der beiden Demenzkollektive:  $\chi^2 = 1,2$ ,  $p = 0,06$ .



Herzinfarkte kamen naturgemäß bei allen Kollektiven seltener vor. Bei den Gesunden hatten 6,2%, bei den AD-Patienten 4,6% und bei den FTLD-Patienten 4,9% schon einen Herzinfarkt erlitten. Hier ergab die statistische Berechnung bei dem Vergleich der AD-Patienten mit den Gesunden:  $\chi^2 = 0,31$ ;  $p = 0,25$ , bei dem Vergleich der FTLD-Patienten mit den Gesunden:  $\chi^2 = 0,25$ ;  $p = 0,22$  und bei dem Vergleich der beiden Demenzkollektive:  $\chi^2 = 0,008$ ,  $p = 0,26$ .



Schädel-Hirn-Traumata mit Bewusstlosigkeit wurden erstaunlich oft und ohne wesentliche Häufigkeitsunterschiede in allen Kollektiven angegeben. Ein entsprechendes Trauma kam demnach bei 10% der Gesunden, bei 11,5% der AD-Patienten und bei 11,3% der FTLD-Patienten vor. Die statistische Berechnung ergab bei dem Vergleich der AD-Patienten mit den Gesunden:  $\chi^2 = 0,064$ ;  $p = 0,2$ , bei dem Vergleich der FTLD-Patienten mit den Gesunden:  $\chi^2 = 0,12$ ;  $p = 0,17$  und bei dem Vergleich der beiden Demenzkollektive:  $\chi^2 = 0,003$ ,  $p = 0,18$ .





In der folgenden Tabelle werden die statistisch signifikanten Ergebnisse nochmals gemeinsam dargestellt.

<i>Vorerkrankung</i>	<i>Gesund</i>	<i>AD</i>	<i>FTLD</i>	<i>Signifikante Unterschiede</i>
<b>Hypercholesterinämie</b>	48,8%	45,1%	25,4%	Gesund > FTLD (p = 0,007) AD > FTLD (p = 0,03)
<b>Schilddrüsen-Funktionsstörung</b>	16,3%	26,1%	14,1%	AD > Gesund (p = 0,03) AD > FTLD (p = 0,01)
<b>Depression</b>	3,7%	28,8%	11,1%	AD > Gesund (p < 0,001) FTLD > Gesund (p = 0,04) AD > FTLD (p = 0,01)
<b>Psychiatrische Erkrankung</b>	2,5%	8,8%	14,6%	AD > Gesund (p = 0,045) FTLD > Gesund (p = 0,004)
<b>Rheuma</b>	2,5%	10,6%	9,8%	AD > Gesund (p = 0,02) FTLD > Gesund (p = 0,04)
<b>Alkoholkonsum</b>	83,8%	56,5%	45,7%	Gesund > AD (p < 0,001) Gesund > FTLD (p < 0,001) AD > FTLD (p = 0,04)

---

Die statistische Auswertung bezüglich der **einzelnen Unterdiagnosen der FTLD** war aufgrund der zu geringen absoluten Fallzahlen an SD- und PPA-Patienten (12 und 8) nicht aussagekräftig. Erwähnt sei lediglich, dass eine statistisch signifikante Häufung von Hypertonus (75%) bei den PPA-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit FTD und SD, aber auch im Vergleich zu den Gesunden vorlag.

## **4. Diskussion**

### ***4.1 Allgemeine Anmerkungen:***

Eine vergleichende Studie zu möglichen Risikofaktoren von AD und FTLD ist bisher noch nicht durchgeführt worden. Eine grundsätzliche Problematik dieser Gegenüberstellung stellen die unterschiedlichen epidemiologischen Gegebenheiten innerhalb beider Patientengruppen dar. Sowohl hinsichtlich des durchschnittlichen Alters der erkrankten Personen, als auch bezüglich der Geschlechtsverteilung bestehen erhebliche Unterschiede innerhalb beider Krankenkollektive. Diese können bei dem Ziel der Abbildung realer Gegebenheiten nicht durch besondere Auswahl der Patienten ausgeglichen werden.

Durch diesen Unterschied, welcher durch eine Betonung des weiblichen Geschlechts und ein um ca. 10 Jahre höheres Durchschnittsalter innerhalb des Alzheimerkollektivs gekennzeichnet ist, ergibt sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit bezüglich exogener Risikofaktoren der beiden Demenzformen, da zu erwarten ist, dass bei den Alzheimerpatienten dementsprechend vermehrt solche Erkrankungen vorkommen, die entweder mit einem höheren Alter oder eben mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert sind. Im Zusammenhang mit dem Alter wäre insbesondere an den Komplex der kardiovaskulären Erkrankungen zu denken, also an Begleiterkrankungen, die entweder mit einem höheren vaskulären Risiko einhergehen (z. B. Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus) oder aber Folge einer vaskulären Komplikation sind (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall). Diese kämen auch bei einer normalen, also der Gesamtbevölkerung entsprechenden Verteilung innerhalb des Alzheimerkollektivs häufiger vor als innerhalb des FTLD-Kollektivs. Die Häufung des weiblichen Geschlechts betreffend, wäre zudem ein erhöhtes Vorkommen von Depressionen, psychiatrischen und auch rheumatischen Erkrankungen innerhalb des Alzheimerkollektivs zu erwarten (WHO, 2002; Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2006). Dementsprechend seltener wäre stattdessen von einem Alkoholkonsum oder Nikotinabusus bei den Alzheimerpatienten auszugehen.

Der Vergleich mit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten gesunden Kontrollgruppe stellt gerade im Hinblick auf die gefundene unterschiedliche Alters- und Geschlechtsverteilung einen Kompromiss dar, weshalb die Ergebnisse bezüglich der erwähnten alters- oder geschlechtsabhängigen Erkrankungen nur vor dem Hintergrund des oben Erwähnten interpretiert werden können.

Daneben wird das Vorhaben, nicht-genetische Risikofaktoren speziell für die FTLD zu identifizieren, durch weitere Probleme erschwert. Einerseits sind aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung prospektive Studien kaum möglich. Retrospektive Untersuchungen, wie die vorliegende Fall-Kontroll-Studie, haben andererseits generell den Nachteil, dass sie sich auf zurückliegende Informationen, und

damit in diesem auf Fall die Erinnerung nahe stehender Angehöriger (medizinischer Laien) stützen. Bei den Patienten selbst ist die Erkrankung häufig schon so weit fortgeschritten, dass es ihnen nicht mehr möglich ist, entsprechende Interviews zu beantworten. Das gilt sowohl für die FTLD- als auch für die AD- Patienten. Es wurden deshalb nur die weitläufig bekanntesten Erkrankungen abgefragt, damit sicher gestellt war, dass die Angehörigen einschätzen konnten, ob eine dieser Diagnosen tatsächlich vorlag. Da sich die befragten Angehörigen zumeist aus langjährigen Ehepartner der Patienten zusammensetzten und häufig diese Ehepartner die Hauptlast bei der Betreuung der demenzkranken Patienten übernehmen und z.B. auch für die regelmäßige Einnahme der verordneten Medikamente sorgen, ist davon auszugehen, dass die Angaben zu bestehenden Begleiterkrankungen relativ verlässlich waren.

Eine weitere, ähnlich gelagerte Problematik erschwert bei der vorliegenden Arbeit die Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich ihrer Stichhaltigkeit. Es ist neben der Annahme, dass fehlerhafte Angaben aufgrund von Erinnerungslücken unbewusst gemacht werden zudem möglich, dass das ungleiche Vorgehen bei Patienten und gesunden Kontrollen hinsichtlich der Datengewinnung – bei den Patienten wurden fremdanamnestiche, bei den gesunden Kontrollpersonen hingegen eigenanamnestiche Angaben eingeholt – eine Quelle von Fehlangaben darstellen könnte. Bei einigen Erkrankungen, wie z.B. Schilddrüsenerkrankungen, Rheuma, psychischen Erkrankungen oder einem Schädel-Hirn-Trauma, dürfte es fraglich sein, ob den befragten Personen ihr eigener Status bewusst war. Bei psychischen Erkrankungen kommt hinzu, dass sie häufig gesellschaftlich negativ besetzt sind und aus diesem Grund ggf. falsch negative Angaben gemacht wurden.

Generell ergibt sich durch dieses unterschiedliche Vorgehen eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten, wobei diese Einschränkung vermutlich für alle Fall-Kontroll-Studien mit vergleichbarem Design zutrifft. Weitere Studien sind in jedem Fall nötig, um die aus der vorliegenden Arbeit hervorgehenden Ergebnisse hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit zu verifizieren.

## ***4.2 Diskussion der epidemiologischen Daten:***

Das **Alter bei Diagnosestellung** liegt mit durchschnittlich 68 Jahren innerhalb des untersuchten Alzheimerkollektivs etwas unter den Angaben in der Literatur, wonach ein Großteil der Alzheimer-Neuerkrankungen zwischen dem 75. und 85. Lebensjahr anzusiedeln ist (Canadian Study of Health and Aging, 2000; Bickel et al, 1999; Letenneur et al, 2000). Die Tatsache, dass die FTLD früher beginnt, bildet sich bei dem untersuchten FTLD-Kollektiv recht gut ab. So entsprach das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung von 58,5 Jahren recht gut den Ergebnissen bisheriger Studien, bei welchen der Beginn einer FTLD durchschnittlich zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr (Neary et al, 1988) eingeordnet wird. Das signifikant unterschiedliche Durchschnittsalter innerhalb der untersuchten Kollektive ließ sich aufgrund des generell höheren Erkrankungsbeginns der AD im Vergleich zur FTLD nicht vermeiden, da bei Angleichung der Altersverteilung durch Ausschließen der älteren AD-Patienten eine zu geringe AD- Fallzahl entstanden wäre.

Auch hinsichtlich der **Geschlechtsverteilung** entsprechen die untersuchten Kollektive in etwa den Angaben der Literatur. Waren innerhalb des Alzheimerkollektivs mit einem prozentualen Anteil von 57% mehr Frauen unter den erkrankten Personen, so fanden sich dagegen innerhalb des FTLD-Kollektivs vermehrt Männer mit einem prozentualen Anteil von über 60%. Eine leichte Betonung des weiblichen Geschlechts bei der AD wurde auch in der Eurodem Inzidenz Studie (Letenneur et al, 2000) beobachtet. Ob dieses Ergebnis jedoch einfach die größere Zahl älterer Frauen widerspiegelt, oder ob es einen wahren Unterschied in der Geschlechtsverteilung beschreibt bleibt unklar, denn eine andere große Studie, die in den USA durchgeführt wurde, konnte diese Differenz nicht bestätigen (Ganguli et al, 2000). Die Geschlechtsverteilung in der vorliegenden Arbeit könnte evtl. die Annahme stützen, wonach Frauen ein höheres Alzheimer – Erkrankungsrisiko haben sollen. Einen verzerrenden Einfluss könnte jedoch auch die Tatsache gehabt haben, dass sich das Gesundenkollektiv zum überwiegenden Teil aus Ehepartnern der erfassten Alzheimerpatienten zusammen setzte und hierdurch einfach ein Spiegelbild der Geschlechterverhältnisse zustande gekommen sein könnte.

Bezüglich der FTLD konnte eine ähnliche Geschlechtsverteilung mit größerem Anteil an Männern unter den FTLD-Patienten gegenüber einem entsprechenden Gesundenkollektiv u. a. schon in einer 2005 veröffentlichten internationalen Studie gefunden werden. Hierbei wurde der prozentuale Anteil der männlichen Patienten mit 63,5% beziffert (Johnson et al, 2005).

### ***4.3 Diskussion der Ergebnisse im Einzelnen:***

#### ***4.3.1. Ergebnisdarstellung:***

Folgende statistisch signifikanten Unterschiede wurden in der vorliegenden Arbeit deutlich und sollen in der folgenden Diskussion bewertet werden.

Die Begleiterkrankungen

- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Depressionen
- Psychiatrische Erkrankungen und
- Rheuma

wurden bei den AD-Patienten häufiger nachgewiesen als bei den gesunden Kontrollen und stellten sich somit als mögliche Risikofaktoren dar.

Seltener als bei den Gesunden wurde hier lediglich ein moderater Alkoholkonsum vorgefunden.

Bei den FTLD-Patienten traten die Begleiterkrankungen

- Depressionen und
- Psychiatrische Erkrankungen

häufiger als bei den Gesunden auf.

Seltener waren hier die Faktoren Alkoholkonsum und Hypercholesterinämien anzutreffen.

Bei dem Vergleich beider Demenzkollektive ergab sich bei den AD-Patienten ein gehäuftes Auftreten von Hypercholesterinämien, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Depressionen und moderatem Alkoholkonsum.

Keine Begleiterkrankung wurde innerhalb der AD-Patienten seltener vorgefunden.

#### **4.3.2 Diskussion der statistisch signifikanten Ergebnisse:**

Überraschend war das Ergebnis zur Auftretenshäufigkeit einer **Hypercholesterinämie**. Es konnte, wie oben beschrieben, eine Häufung bei den Gesunden und mit leichten Einschränkungen auch bei den AD- Patienten im Vergleich zu den FTLD-Patienten festgestellt werden, bei denen eine HCE nur rund halb so häufig diagnostiziert worden war.

Das Ergebnis bei den FTLD-Patienten steht in deutlichem Gegensatz zu der Untersuchung von Rosso et al (2003). In dieser Studie, bei der 80 Patienten mit FTD im Hinblick auf multiple Begleiterkrankungen (u.a. HCE) untersucht worden waren, ließ sich kein Einfluss von Hypercholesterinämie auf die Entwicklung einer FTD feststellen. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, welches durch das seltenere Vorkommen bei den FTLD-Patienten evtl. einen protektiven Effekt einer Hypercholesterinämie bezüglich der Entwicklung einer FTLD nahe legen könnte, verwundert schon aufgrund des fehlenden pathogenetischen Zusammenhangs. Im Gegenteil wird Cholesterin als wesentlicher Faktor bei der Pathogenese der aus hyper-phosphoryliertem Tau bestehenden Neurofibrillen angesehen. Tau ist aber auch histopathologisches Merkmal der meisten FTLD, so dass ein positiver Einfluss des Cholesterins auf diese Erkrankung wenig wahrscheinlich erscheint.

Für die hier vorliegende Situation ist besonders das seltene Vorkommen einer HCE innerhalb des untersuchten FTLD-Kollektivs verantwortlich und nicht etwa eine besondere Häufung bei den gesunden Kontrollen. Die Häufigkeit innerhalb des Gesundenkollektivs (48,8%) entsprach recht gut den epidemiologischen Daten zur Häufigkeit innerhalb der Gesamtbevölkerung (bei HCE = Serumcholesterin > 250 mg/dl). Nach neueren epidemiologischen Daten kommt die Hypercholesterinämie bei ca. 45% der über 50-jährigen vor (Diagnosegrenze: > 250 mg/dl). Nimmt man als Diagnosegrenze einen Wert von > 200 mg/dl dann kommt eine HCE sogar bei ca. 80 % der über 50-Jährigen vor (Hoffmeister et al, 1992; Hoffmeister et al, 1994; Kreuter et al, 1995). Problematisch ist jedoch ein Vergleich mit Studien zur Epidemiologie der Hypercholesterinämie schon deshalb, weil sich die Diagnose dort meist auf genau definierte und bei den Probanden überprüfte Laborwerte stützt, die Daten der vorliegenden Untersuchung jedoch häufig nur auf Angaben der befragten Personen beruhen. Ein direkter Vergleich und eine Bezugnahme sind daher nur eingeschränkt möglich.

Am ehesten lässt sich der höhere Anteil der gesunden Kontrollen mit Hypercholesterinämien wohl damit erklären, dass der Prozentsatz der Frauen in der Kontrollgruppe deutlich höher war, als in der Patientengruppe. Es ist bekannt, dass Frauen ab dem 50. Lebensjahr etwa doppelt so häufig an einer Hypercholesterinämie leiden, als gleichaltrige Männer (Breckenkamp et al, 2002), was sich in der vorliegenden Studie abgebildet haben mag. Innerhalb des FTLD-Kollektivs war die Geschlechterverteilung der Patienten mit HCE in der Vorgeschichte recht ausgeglichen – das Geschlechterverhältnis von 72:28 (Männer zu Frauen) setzte sich also nicht bis zu den Patienten mit HCE fort. Es waren demnach auch bei den FTLD-Patienten eher Frauen von einer HCE betroffen. Daher kann die

geringe Häufigkeit von Hypercholesterinämien hier zumindest zum Teil plausibel auf die Betonung des männlichen Geschlechts innerhalb dieses Kollektivs zurückgeführt werden.

Aber auch das Ergebnis bezüglich der Häufigkeit einer HCE bei der AD steht im Gegensatz zu den Aussagen bisheriger Studien, in denen fast durchweg ein positiver Zusammenhang mit einer Hypercholesterinämie hergestellt werden konnte. Zum Beispiel beschreibt Kivipelto et al (2001) bei vorliegender HCE ein 2,1-faches relatives Risiko an einer AD zu erkranken. Das hiervon differierende, in der vorliegenden Studie als statistisch nicht signifikant errechnete relative Risiko von ca. 1,3 könnte unter anderem auf die kleinere Anzahl an Patienten bzw. gesunden Kontrollen zurückgeführt werden. Ein direkter Vergleich mit der genannten Studie ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da bei Kivipelto et al der Cholesterinspiegel gemessen wurde, während eine HCE in der vorliegenden Arbeit, wie unter 4.1 erörtert, z.T. nur durch anamnestische Angaben erfasst worden ist.

---

Betrachtet man das Ergebnis bezüglich des Einflusses von **Schilddrüsenfunktionsstörungen**, so bestätigte das hier vorhandene statistisch signifikante häufigere Vorkommen bei AD-Patienten das Ergebnis der meisten bisheriger Studien (Kalmijn S et al., 2000; Dobert et al., 2003; van Osch LA et al., 2004).

Waren bei immerhin 26,1 % der Alzheimer-Patienten Schilddrüsenfunktionsstörungen vorzufinden, so gaben lediglich 16,3% der Gesunden und mit 14,1 % ähnlich viele der FTLD-Patienten eine solche Störung an. Es scheint sich also auch in der vorliegenden Studie eine positive Korrelation von Schilddrüsenerkrankungen und Alzheimer-Demenz zu bestätigen. Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass hierbei nicht in Hyper- und Hypothyreose unterteilt wurde und das Ergebnis daher nur bedingt mit zum großen Teil diesbezüglich differenzierenden Studien verglichen werden kann.

Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und FTLD konnten die Resultate von Rosso et al. (2003), der eine signifikante Korrelation beschrieb, in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

Problematisch könnte sich auch hier die Tatsache ausgewirkt haben, dass nicht bei allen Befragten Laborbefunde zur Dokumentation bzw. Bestätigung der Diagnose verwendet werden konnten. Es ist nicht anzunehmen, dass alle Personen ihren Schilddrüsenstatus korrekt einzuschätzen wussten.

---

Beachtenswert war auch das Ergebnis bezüglich einer diagnostizierten **Depression**. Diese fand sich bei den FTLD-Patienten anteilmäßig gut 3-mal häufiger (11,1% der Patienten), bei den AD-Patienten sogar rund 8-mal häufiger (28,8% der Patienten) in der Vorgeschichte als bei den gesunden Probanden (3,7% der Patienten). Der Unterschied war beim Vergleich aller Kollektive untereinander klar

statistisch signifikant.

Auch in bisherigen Studien konnte häufig ein Zusammenhang zwischen vorbestehenden Depressionen und einem erhöhtem AD-Risiko gefunden werden, wenn auch nicht immer in dem sich hier zeigenden Ausmaße (z.B. Wilson et al, 2002; Modrego et al, 2005). Das relative Risiko wurde von 1,7 bei einem zeitlichen Abstand der Depression von > 25 Jahren bis zu 4,6 bei bestehen einer Depression innerhalb eines Jahres vor dem Auftreten einer AD angegeben (Green et al, 2003).

Eine Hypothese für diesen Zusammenhang stellt der bei depressiven Personen meist erhöhte Cortisol-Blutspiegel dar. Es ist immerhin denkbar, dass der Hypocampus, wo sich vermehrt Cortisolrezeptoren nachweisen lassen, hierdurch in seiner Funktion verändert und evtl. eingeschränkt werden könnte.

Gesichert ist diese Hypothese jedoch nicht.

Da in dem für die vorliegende Studie verwendeten Fragebogen keine zeitlichen Einschränkungen zum Auftreten einer Depression gemacht worden sind, ist deren hohe Rate sicherlich zum Teil auf die häufig im Frühstadium einer AD auftretenden dysphorischen Symptome zurückzuführen, die oft zur Diagnose einer Depression führen. Zudem musste man sich auf die Angaben der Angehörigen verlassen, die vermutlich nicht ganz mit den klinischen Diagnosen in Übereinstimmung zu bringen wären (Andersen et al, 2005). Unklar bleibt zudem die Rolle der Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, welchen als Nebenwirkung eine depressive Stimmungslage zugeschrieben wird (Regan et al, 2005) und auf deren Einnahme in dem Fragebogen kein Bezug genommen wurde.

Entsprechend den Ergebnissen von Dal Forno et al (2005), der nach Separierung in geschlechtsbezogene Ergebnisse lediglich bei den Männern mit vorbestehender Depression ein auf das Doppelte erhöhte AD-Risiko beobachtete, bei den Frauen hingegen keinen signifikanten Zusammenhang sah, wurde auch in der vorliegenden Untersuchung eine nach Geschlecht getrennte Betrachtung durchgeführt. Hierbei zeigte sich im Gegensatz zu oben angeführter Studie lediglich bei den Frauen ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Depressionen. Während nur 3,1% der gesunden Frauen Depressionen angaben, waren es bei den AD-Patienten mit 38,4% rund 12 -mal so viele und bei den FTLD-Patienten mit immerhin 13% noch viermal so viele Probanden. Auch bei den Männern war ein vergleichbarer Trend zu verzeichnen, statistisch signifikant waren die Unterschiede hier jedoch nicht.

Die Gründe dafür bleiben letztlich unklar. Möglich wäre ein Einfluss der unterschiedlichen Geschlechtsverteilung innerhalb der 3 Kollektive, wie schon bei der Diskussion zu den Ergebnissen der Hypercholesterinämie dargestellt wurde. Da bekanntlich bei Frauen eine Depression ca. zweimal häufiger auftritt als bei Männern (ca. 10-25 % der Frauen und 5-12 % der Männer leiden an einer Depression) und innerhalb der verschiedenen Altersgruppen kein deutlicher Unterschied der Häufigkeiten besteht (Linden et al, 1998), könnte sich diese Tatsache innerhalb des vermehrt Frauen beinhaltenden Alzheimerkollektivs entsprechend ausgewirkt haben.

Das seltene Vorkommen einer Depression bei den Gesunden (im Vergleich zu epidemiologischen Daten dieser Altersgruppe) resultiert womöglich auch aus der Tatsache, dass viele Depressionen bei



den vermeintlich Gesunden unerkant bleiben, da die betroffenen Personen nicht in entsprechender ärztlicher Behandlung sind. Bei den AD- und FTLD-Patienten ist dagegen davon auszugehen, dass die Diagnosen von psychiatrischen Fachärzten gestellt wurden und daher auch eine Depression, welche evtl. zusätzlich bestand, kaum unerkant geblieben sein dürfte.

---

Auch andere **psychiatrische Erkrankungen**, wie Angsterkrankungen, Zwangsstörungen, Suchtkrankheiten oder Psychosen traten bei beiden Demenzkollektiven statistisch signifikant häufiger auf als bei den Gesunden – hier dagegen mit einer Betonung bei den FTLD-Patienten. Gaben lediglich 2,5% der Gesunden psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte an, so waren es bei den Alzheimerpatienten mit 8,8% rund 3,5-mal und bei den FTLD-Patienten sogar mit 14,6% knapp 6-mal so viele.

Dieses Ergebnis entspricht in etwa den Aussagen von Cooper et al (1998), welcher bei ca. 12,5% von insgesamt 559 untersuchten Demenzpatienten psychiatrische Diagnosen in der Vorgeschichte fand. Das relative Risiko lag hier bei ca. 3,6. Die Ergebnisse sind jedoch mit der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt vergleichbar, da bei Cooper et al nicht in verschiedene Demenztypen unterteilt wurde und Depressionen nicht, wie in der vorliegenden Arbeit, separat betrachtet wurden.

Interessanterweise konnte im Rahmen von anderen Untersuchungen zu Hirnmorphologie und -durchblutung bei schizophrenen Patienten häufig eine Dysfunktion und z. T. auch Atrophie der frontalen Hirnanteile gefunden werden (Kimura et al, 2004). Bei dem Versuch bestimmte mit MRI festgestellte morphologische Hirnveränderungen mit klinischen Symptomen bei schizophrenen Patienten in Einklang zu bringen, konnte eine Atrophie des rechten Frontallappens und linken Temporallappens mit bestimmten, z. T. auch bei der FTLD auftretenden Symptomen korreliert werden (Turetsky et al, 1995). Dieser Übereinstimmung pathologischer Befunde bei im Grunde vollkommen unterschiedlich eingereichten Erkrankungen (Schizophrenie / FTLD) wurde bisher kaum Aufmerksamkeit gewidmet. Größere Studien zur möglichen Koexistenz von Schizophrenie und FTLD fehlen. Eine Hypothese bezüglich dieser morphologischen Gemeinsamkeiten mit der FTLD stellt die bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen häufig auftretende lobäre (insbesondere frontale) Atrophie mit späterer Entwicklung entsprechender Demenzformen als pathophysiologische Folge der im Rahmen der psychiatrischen Grunderkrankung funktionell ablaufenden Deafferenzierung einzelner Hirnareale dar (Luauté et al, 1994). Die Häufung von psychiatrischen Erkrankungen bei den FTLD-Patienten könnte möglicherweise aufgrund der bei einigen Patienten als Grunderkrankung vorliegenden Schizophrenie mit konsekutiver frontotemporaler Demenz zustande gekommen sein, eine konkrete Aussage hierzu ist jedoch nicht möglich, da nicht explizit nach der Art der psychiatrischen Erkrankung gefragt wurde und so nicht erfasst war, welche spezielle Erkrankung den Schwerpunkt innerhalb des FTLD-Kollektivs darstellte.

Eine enge Beziehung von FTLD und psychiatrischen Erkrankungen scheint nach den vorliegenden Ergebnissen jedenfalls zu bestehen, weitere Studien sind jedoch nötig, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu prüfen und die hierbei vorliegenden pathophysiologischen Zusammenhänge zu klären. Als weiteren Grund für die gefundene Häufung sind mögliche Fehldiagnosen aufzuführen. Während bei den Alzheimerpatienten grundsätzlich eher depressive Symptome unter den „nichtkognitiven Störungen“ vorzufinden sind, wodurch die Häufung bei den AD-Patienten miterklärt werden könnte, so stehen zu Beginn einer FTLD als Symptome häufig neben einer dysphorischen Stimmungslage multiple Änderungen des Verhaltens und der Persönlichkeit im Vordergrund. Es ist daher denkbar, dass im Frühstadium nicht nur Depressionen diagnostiziert werden, sondern diese z. T. selektiven Verhaltensänderungen auch zu anderen psychiatrischen Diagnosen führen. Zu einer Häufung innerhalb der FTLD-Patienten könnte also eine unklare Unterscheidung zwischen echter psychiatrischer Erkrankung und möglicherweise fehl gedeutetem (Früh-) Symptom der Grunderkrankung beigetragen haben. Es ist bekannt, dass eine FTLD besonders im Frühstadium oft zu Fehldiagnosen führt (Passant et al, 2005), welche häufig erst relativ spät zu einer adäquaten Diagnostik mit Erkennung der Grunderkrankung führen.

---

Auffallend war die Häufung von **rheumatischen Erkrankungen** innerhalb beider Krankenkollektive. Rheumatische Erkrankungen wurden von 9,8% der FTLD-Patienten und 10,6% der Alzheimerpatienten angegeben, während bei den gesunden Kontrollen lediglich 2,5% der Befragten rheumatische Erkrankungen angaben. Der Unterschied zwischen dem Alzheimerkollektiv und den Gesunden war statistisch klar signifikant, der Unterschied zwischen FTLD-Kollektiv und Gesunden gerade nicht mehr.

Die Häufung innerhalb der Alzheimerpatienten steht in deutlichem Widerspruch zu Ergebnissen bisheriger Untersuchungen, die verhältnismäßig selten Patienten mit rheumatoider Arthritis unter den AD-Patienten fanden. So konnte z.B. Mcgeer et al schon 1996 eine Halbierung des Risikos für eine AD bei Personen mit rheumatischen Erkrankungen unter anti-inflammatorischer Behandlung mit NSAR und/oder Steroiden nachweisen. Eine Metaanalyse, die ca. 15000 Patienten betrachtete, konnte dann später abhängig von der Dauer der anti-inflammatorischen Behandlung sogar ein fast auf ein Viertel reduziertes relatives AD-Risiko bei einer Behandlungsdauer von über 2 Jahren belegen (Eminan Mahyar et al, 2003). Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die Tatsache sein, dass in der durchgeführten Befragung lediglich nach dem Vorhandensein des Faktors „Rheuma“ gefragt wurde und völlig unklar bleibt, ob oder wie eine Behandlung durchgeführt wurde. Weder wurde explizit nach einer Behandlung und den entsprechenden Medikamenten gefragt, noch wurde die Frequenz bzw. Dauer einer anti-inflammatorischen Therapie (z. B. mit NSAR oder Steroiden) eindeutig erfasst. Hinzu kommt, dass die Diagnose Rheuma (bzw. „chronische Arthritis“, wie in den

Fragebogen zusätzlich erklärend hinzugefügt worden war) angesichts der verschiedenen unter dem Begriff „Rheuma“ subsummierten Krankheitsbilder von den Angehörigen möglicherweise nicht richtig eingeschätzt werden konnte. Wahrscheinlich würde wohl kaum ein Patient seine seit Jahren mit NSAR behandelten und daher ggf. für die Prognose einer AD bedeutsamen Rückenschmerzen oder seine Hüft- oder Kniearthrose als „Rheuma“ bezeichnen. Die gezielte Frage nach chronischen Gelenk- oder Rückenschmerzen sowie der Art einer evtl. vorliegenden dauerhaften bzw. intermittierenden anti-inflammatorischen oder analgetischen Therapie wäre hier vorteilhafter gewesen.

Bei den FTLD-Patienten war die Häufung von rheumatischen Erkrankungen wie gesagt statistisch nicht signifikant. Dies entspricht dem Ergebnis der schon weiter oben genannten Studie von Rosso et al (2003), in der ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen FTD und Rheumapatienten beschrieben worden war.

---

Interessant war auch das Ergebnis hinsichtlich eines gelegentlichen **Alkoholkonsums**.

Es fanden sich innerhalb beider Demenzkollektive deutlich weniger Personen, welche nach Angaben der Angehörigen gelegentlichen Alkohol konsumierten, als innerhalb des Gesundenkollektivs.

Während 83,8% der gesunden Personen einen gelegentlichen Alkoholkonsum für sich angaben, waren es lt. Angaben der Angehörigen bei den AD-Patienten 56,5% und bei den FTLD-Patienten lediglich 45,7%. Nicht nur der Unterschied zwischen den demenzkranken Patienten und den Gesunden erwies sich als statistisch signifikant, sondern auch der Unterschied zwischen AD- und FTLD-Patienten. Dieses Ergebnis könnte einen (wenn auch verglichen mit der AD geringeren) protektiven Effekt von gelegentlichem Alkoholkonsum bei FTLD nahe legen.

Die Angaben der Kontrollgruppe entsprechen in etwa den Daten einer Repräsentativbefragung der Bevölkerung (Kraus et al, 1998), wonach 9,6% der Männer und 14,9% der Frauen angaben in den letzten 12 Monaten keinen Alkohol getrunken zu haben. Die Tatsache, dass der Prozentsatz der Demenz-Patienten, bei denen regelmäßiger Alkoholkonsum angegeben wurde, deutlich unter dem Anteil der gesunden Personen (und dem der Gesamtbevölkerung) lag, mag zum Beispiel mit der Befürchtung der Patienten bzw. deren Angehöriger zusammenhängen, die Erkrankung würde vom Arzt auf den Alkoholkonsum zurückgeführt, was zu einer Beschönigung der Angaben geführt haben könnte. Letztlich könnten auch hier die unterschiedlichen Informationsquellen ein Problem bezüglich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse darstellen.

Kritisch muss angemerkt werden, dass in dem verwendeten Fragebogen in der Gegenwart nach Alkoholkonsum gefragt wurde („Trinken Sie gelegentlich Alkohol“), also nur erfasst worden ist, ob derzeit Alkohol konsumiert wird. Es ist allerdings fraglich, ob Patienten, die sich in einem derart fortgeschrittenen Stadium einer Demenzerkrankung befinden, überhaupt Zugang zu alkoholischen Getränken haben. Dies wäre theoretisch nur denkbar, wenn der Alkoholkonsum von den Pflegenden

/Angehörigen unterstützt würde. Eine sichere Aussage über das Verhalten bezüglich des Alkoholkonsums vor Entwicklung der Demenz oder in ihren frühen Stadien kann aus der Fragestellung heraus nicht abgeleitet werden. Gerade dies hätte jedoch entscheidende Bedeutung für die Frage bezüglich eines tatsächlich protektiven Effektes des Alkohols.

In mehreren Studien, die zur Rolle des Alkoholkonsums bei AD in letzter Zeit durchgeführt wurden, konnte ein entsprechender Zusammenhang zumindest mit der Demenz vom Alzheimer-Typ bestätigt werden. Eine Untersuchung hierzu von Anttila et al (2004) unterschied dabei zusätzlich in genetisch mehr oder weniger vorbelastete Personen, da sich unterschiedliche Resultate ergeben hatten, je nachdem ob gleichzeitig ein Apo E ε4-Allel nachweisbar war oder nicht. Während bei ersteren ein direkter Zusammenhang zwischen vermehrtem Alkoholkonsum und dem Demenzrisiko zu beobachten war, das Demenzrisiko also bei steigendem Alkoholkonsum kontinuierlich zunahm, zeigte sich bei letzteren ein U-förmiger Zusammenhang, wobei sowohl die Personen mit völliger Alkoholabstinenz, als auch jene mit stärkerem regelmäßigem Alkoholkonsum ein doppelt so hohes Risiko hatten, eine Demenz im Alter zu entwickeln, als solche Personen, die nur gelegentlich Alkohol tranken.

Eine andere, 2 Jahre dauernde prospektive Studie konnte die positive Wirkung eines leichten Alkoholgenusses generell nachweisen, wobei hier unterschieden wurde in Wein- und Bierkonsum. Während gemäßigter Weinkonsum einen positiven Effekt zeigte – die kognitive Leistung wurde anhand des Ergebnisses im MMST und DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ermittelt – fehlte dieser bei Bierkonsum (Deng et al, 2005).

Es konnte dem mäßigen Alkoholkonsum also ein protektiver Effekt zugesprochen werden, entweder generell, was sich pathogenetisch durchaus aufgrund des bekannten positiven Einflusses eines gemäßigten Alkoholkonsums auf vaskuläre Erkrankungen (Martin et al, 2001) und deren Rolle wiederum für die Entwicklung einer AD erklären lässt, oder unter bestimmten Voraussetzungen wie das Fehlen einer genetischen Vorbelastung oder der Art des konsumierten Getränks. In einer im April 2006 erschienenen amerikanischen Studie, die den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und vaskulärem Risiko auf das Demenzrisiko genauer untersuchte, ergaben sich jedoch Hinweise auf eine unabhängig vom vaskulären Status bestehende Protektion eines mäßigen Alkoholkonsums im Hinblick auf die kognitive Leistung, gemessen durch den Mini-mental Status Test. Bei dieser Untersuchung an 2215 Probanden, welche in 5 Gruppen unterschiedlichen Alkoholkonsumverhaltens eingeteilt worden waren (1. nie, 2. nur früher, 3. weniger als ein Glas pro Woche, 4. ein Glas pro Woche bis höchstens 2 Gläser/d und 5. mehr als 2 Gläser/d), konnte in der Gruppe „ein Glas pro Woche bis höchstens 2 Gläser/d“ ein signifikant besseres Abschneiden im MMST gefunden werden. Bei allen Personen waren Carotisplaques festgestellt worden – die Ausprägung der vaskulären Schädigung korrelierte jedoch nicht mit dem Alkoholkonsum oder der kognitiven Leistung. Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass sich der positive Effekt eines gemäßigten Alkoholkonsums hier lediglich bei den Frauen nachweisen ließ (Wright et al, 2006). In bisherigen Studien konnten protektive Effekte für eine FTLD nicht nachgewiesen werden. Hierzu sind sicherlich weitere, groß angelegte Studien notwendig.

#### **4.3.1 Diskussion statistisch nicht signifikanter Ergebnisse:**

Die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie kam zu dem Ergebnis, dass nur wenige der untersuchten Vorerkrankungen bei Patienten mit AD oder FTLD häufiger vorkommen als bei damit vergleichbaren gesunden Kontrollen. Insbesondere konnten die Faktoren Hypertonus, Diabetes, Schlaganfall, Herzinfarkt, SHT und Nikotinabusus nicht gehäuft innerhalb der entsprechenden Patientenkollektive gefunden werden.

Das Ergebnis zur Häufigkeit eines **Hypertonus** weist sowohl bezüglich der Korrelation mit der Alzheimer-Demenz als auch mit der FTLD eine vergleichbare Tendenz wie die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen auf. Ein Zusammenhang zwischen Hypertonus und AD konnte schon mehrfach festgestellt werden (z.B. Kivipelto et al, 2001). Die Korrelation blieb in der vorliegenden Untersuchung jedoch deutlich hinter der von Kivipelto et al. zurück, in welcher kardiovaskuläre Erkrankungen im Rahmen einer longitudinalen Studie an 1449 Patienten hinsichtlich des damit verbundenen Risikos, später an einer Demenz zu erkranken untersucht wurden. Während in dieser umfangreichen Studie für Patienten mit Hypertonus ein relatives Risiko (odds ratio) von 2,3, also von mehr als dem Doppelten, hinsichtlich der Entwicklung einer AD beschrieben wurde, ergibt sich in der vorliegenden Untersuchung lediglich ein relatives Risiko von 1,3. Die geringere (und daher auch statistisch nicht signifikante) Ausprägung des Zusammenhangs könnte einerseits wiederum durch den schon erwähnten Unterschied der Datengewinnung (bei Kivipelto et al: Blutdruckmessung und Dokumentation der Werte; bei der vorliegenden Untersuchung: anamnestische Angaben) erklärt werden. Andererseits könnte auch die vergleichbar geringe Patientenzahl eine Rolle gespielt haben, wodurch die statistische Aussagekraft abnimmt und leichter Abweichungen von Ergebnissen größerer Studien vorkommen können.

Bei den FTLD-Patienten zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein statistisch signifikant häufigeres Vorkommen einer Hypertonie (32,1 % der Gesunden, 34,6 % der FTLD-Patienten), was dem Ergebnis einer 2003 veröffentlichten, ähnlich durchgeführten Studie an 80 FTLD-Patienten entspricht. Diese Patienten, die an einer sporadischen FTD litten, wurden mit 124 gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich mehrerer medizinischer und umweltbedingter Risikofaktoren verglichen. Eine Hypertonie erwies sich auch hierbei für das Erkrankungsrisiko nicht von Bedeutung. (Rosso et al, 2003).

---

**Schlaganfälle** konnten bei beiden Krankenkollektiven deutlich häufiger gefunden werden (5,3% bei AD, 4,9% bei FTLD) als bei den Gesunden (1,2%). Bei den FTLD-Patienten waren Schlaganfälle damit knapp 4-mal, bei den AD-Patienten sogar über 4-mal häufiger zu finden. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant, zudem handelte es sich insbesondere bei den Gesunden um äußerst geringe absolute Häufigkeiten.

---

Auch die Häufigkeiten von **Diabetes mellitus** und **Herzinfarkt** waren statistisch weder innerhalb des FTLD- noch des AD-Kollektivs signifikant erhöht. Dies entspricht hinsichtlich der FTLD den Ergebnissen der Untersuchung von Rosso et al (2003), bei der diese Begleiterkrankungen ebenso nicht in einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer FTD gebracht werden konnten.

Bezüglich der AD und Diabetes mellitus 2 steht das Ergebnis jedoch im Gegensatz zu den Resultaten der meisten bisheriger Studien (Ott et al, 1999; Arvanitakis et al, 2006). Die vorliegende Studie konnte zwar keinen statistisch signifikanten Zusammenhang bestätigen, fand aber doch eine leicht erhöhte Frequenz eines **Diabetes mellitus** bei AD-Patienten (9,2%) im Vergleich zu den Gesunden (6,2 %). Ott et al (1999) fand dagegen ein deutlich erhöhtes AD-Risiko bei vorbestehendem Diabetes mellitus Typ 2. In dieser prospektiven Untersuchung an 6370 Personen, von denen 126 eine Demenz und 89 speziell eine AD entwickelten, zeigte sich ein geschätztes relatives AD-Risiko von 1,9 bei vorbestehendem Diabetes mellitus. Wurde dieser mit Insulin behandelt und bestand demnach ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung, war das Risiko an einer AD zu erkranken sogar auf mehr als das 4-fache erhöht (relatives Risiko 4,3). Auch das Ergebnis einer an 3264 Patienten durchgeführten Untersuchung, wonach ein Diabetes mellitus Typ 2 besonders bei Frauen ein erhöhtes AD-Risiko zur Folge hatte (Hayden et al, 2006), konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Im Gegenteil fanden sich eher bei den männlichen Probanden vermehrt Diabetiker unter den AD-Patienten (10,5%) im Vergleich zu den Gesunden (4,1%), während bei den Frauen kein erwähnenswerter Unterschied gefunden werden konnte (AD: 8,1%, Gesund: 9,4%).

Es finden sich jedoch auch entgegen gesetzte Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen AD und Diabetes. So konnte in einer 2005 erschienenen, an 385 verstorbenen Personen durchgeführten Untersuchung gezeigt werden, dass die Häufigkeit alzheimerartiger neuropathologischer Veränderungen negativ mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus assoziiert war (Beeri et al, 2005). Die Autoren schließen daraus, dass die bisher nachgewiesenen positiven Korrelationen möglicherweise lediglich bei Subgruppen von Diabetikern oder Demenzpatienten bestehen, oder nur bei jüngeren Patienten nachzuweisen sein könnten.

Auch das Ergebnis bezüglich eines **Herzinfarktes** entspricht nicht den überwiegenden Resultaten anderer Untersuchungen. Luchsinger et al (2005) konnten z.B. einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen AD und einer koronaren Herzerkrankung nachweisen.

---

Ein **Schädel-Hirn-Trauma** mit konsekutiver Bewusstlosigkeit in der Vorgeschichte wurde innerhalb der 3 untersuchten Kollektive mit in etwa vergleichbarer Häufigkeit angegeben. Ein entsprechendes

Trauma wurde bei 10 % der gesunden Probanden, bei 11,3% der AD- und bei 11,4% der FTLD-Patienten in der Vorgeschichte gefunden. Mehta et al (1999) konnten bei der Auswertung der Daten von 6645 Probanden nach Angleichung von Alter, Geschlecht und Bildung ebenso kein erhöhtes Risiko für eine AD nach SHT finden. Auch die Anzahl von Schädel-Hirn-Traumata bei einem Patienten, die Dauer der Bewusstlosigkeit und die Zeit seit dem SHT hatten keinen Einfluss auf das Risiko einer AD. Im Gegensatz dazu konnte im Rahmen der EURODEM Collaborative Study (Van Dajjn et al, 1991) und der Canadian Study of Health and Aging (1994) durchaus eine positive Korrelation zwischen einem SHT in der Vorgeschichte und einer AD aufgezeigt werden. Das relative Risiko wurde hier mit 1,8 bzw. 1,7 angegeben.

Auch das Ergebnis bezüglich der FTLD differiert von bisherigen Studienresultaten. Aufgeführt sei die Untersuchung von Rosso et al (2003), bei der ein SHT in der Vorgeschichte statistisch signifikant häufiger bei FTD-Patienten gefunden wurde und daher für entsprechende Personen mit einem erhöhten relativen Risiko von 3,3 assoziiert war.

---

Ein **Nikotinabusus** über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten erwies sich in der vorliegenden Studie für das Erkrankungsrisiko sowohl hinsichtlich einer AD als auch einer FTLD als statistisch nicht signifikant. 45% der Gesunden, 42,3 % der AD-Patienten und 50 % der FTLD-Patienten gaben entsprechende Rauchgewohnheiten an. Die bisherige Studienlage zum Einfluss von Nikotinabusus ist widersprüchlich (siehe Einleitung, 1.2.4). Eine eingeschränkte Beurteilbarkeit ergibt sich bei der vorliegenden Untersuchung dadurch, dass nicht in verschiedene Gruppen unterschiedlichen Rauchverhaltens eingeteilt wurde und somit Personen mit stark differierenden Nikotinbelastungen unter einer Gruppe subsumiert wurden. So spielte es z.B. keine Rolle, ob ein Proband vor 30 Jahren einmal gute 6 Monate geraucht hatte, oder aber seit 50 Jahren durchwegs 2 Schachteln pro Tag konsumierte. Hier wäre eine Angabe der allgemein anerkannten pack years (eine Schachtel Zigaretten pro Tag über den Zeitraum von einem Jahr = 1 pack year) genauer und aussagekräftiger gewesen.

**Zusammenfassend** lässt sich festhalten, dass für die AD in der vorliegenden Untersuchung trotz verhältnismäßig kleiner Stichprobe, die aus anderen Studien bekannten Risikofaktoren im Großen und Ganzen wieder nachgewiesen werden konnten. Für die FTLD spielen hingegen somatische Vorerkrankungen als Risikofaktoren wohl kaum eine Rolle. Hingegen konnten Depressionen und andere psychiatrische Erkrankungen durchaus in einen Zusammenhang mit der FTLD gebracht werden. Es bleibt jedoch die Frage offen, ob es sich hierbei um eingeständige Krankheitsbilder oder lediglich um Frühsymptome der beginnenden Demenzerkrankung handelt.

Die Unterschiede zwischen AD und FTLD hinsichtlich der verschiedenen somatischen Risikofaktoren könnten durchaus für unterschiedliche pathogenetische Mechanismen sprechen. Während bei der AD

wohl eher eine multifaktorielle Genese vorliegt, scheinen bei der FLTD die genetischen Risikofaktoren im Vordergrund zu stehen. Therapeutische bzw. präventive Strategien durch Reduktion der Risikofaktoren, wie sie für die AD durchaus sinnvoll erscheinen, sind daher auf die FTLD wohl nicht anzuwenden. Anzumerken sei lediglich, dass Trainingsmechanismen, wie z.B. eine hohe Vorbildung oder hohe sprachliche Aktivität, welche für die AD als protektiv angesehen werden, für die FTLD in der vorliegenden Arbeit nicht abgefragt wurden, und daher keine Aussage über eine mögliche protektive Wirkung von vorbestehenden, fest internalisierter Normen oder erlernter sozialer Kompetenz getroffen werden kann. Hiefür wären weitere, anders strukturierte Studien nötig.

#### ***4.4 Schwierigkeiten der vorliegenden Untersuchung:***

Da die gesunde **Kontrollgruppe keine zufällige Stichprobe aus der Bevölkerung** darstellte, sondern sich ausschließlich aus Geschwistern von bereits an AD erkrankten Patienten zusammensetzte, können die Alzheimer-Patienten und die gesunden Kontrollen nicht als vollkommen voneinander unabhängig betrachtet werden. Dies könnte einen Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit darstellen. Es ist anzunehmen, dass die als gesund bezeichneten Personen, verglichen mit einer ebenso strukturierten, jedoch absolut zufällig gewonnenen Stichprobe aus der Bevölkerung, mit einem höheren Risiko behaftet waren, selbst in Zukunft an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Die Literatur spricht hier wie in der Einleitung ausgeführt von einem absoluten Risiko von 5% bis zu einem Alter von 70 Jahren, 16% bis zu einem Alter von 80 Jahren und 33% bis zu einem Alter von 90 Jahren (Lautenschlager et al, 1996). In einer anderen Studie wird generell ein 3,5-fach höheres relatives Risiko von familiär belasteten Personen an AD zu erkranken im Vergleich zu Personen mit negativer Familienanamnese angegeben (van Duijn, 1991). Da die befragten gesunden Personen ein recht fortgeschrittenes Alter erreicht hatten ohne an einer Demenz zu erkranken, könnte allerdings bei diesem Kollektiv entweder von einer geringeren genetischen Prädisposition, oder von einem gehäuften Vorliegen protektiver Faktoren ausgegangen werden.

Aufgrund der aus statistischer Sicht relativ geringen Patientenzahl und der sich daraus ergebenden eingeschränkten Aussagekraft statischer Auswertungen, sollten bei der vorliegenden Arbeit hauptsächlich Trends und besonders auffällige Korrelationen oder Unterschiede im Risikoprofil der entsprechenden Krankheitsbilder beschrieben werden. Dementsprechend war diese Untersuchung als Pilotstudie an einem, aufgrund des insgesamt doch seltenen Vorkommens von Erkrankungen aus dem Formenkreis der Frontotemporalen Lobären Degeneration, relativ kleinen Patientenkollektiv zu werten, die ausschließlich besonders auffällige Zusammenhänge nachweisen und im Übrigen lediglich eindeutige Trends beschreiben sollte und konnte.



## **5. Zusammenfassung**

Die Prävalenz von Demenzerkrankungen nimmt in den letzten Jahrzehnten rasant zu. Ein Grund dafür ist die steigende Lebenserwartung in den Industrieländern und damit die veränderte Altersverteilung innerhalb der Bevölkerung. Das Bestreben der Wissenschaft pathogenetische Mechanismen aufzudecken, führte bei zunehmendem Wissen über genetische Risikofaktoren, in den letzten Jahren auch zu vermehrtem Interesse an exogenen Risikofaktoren, insbesondere hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte und den Faktoren der allgemeinen Lebensführung. Von besonderem medizinischem Interesse dürften hierbei solche Faktoren sein, auf die eine gezielte Einflussnahme möglich ist – sei es z.B. medikamentös oder durch Veränderungen des Lebensstils – und von deren Kenntnis neue Anstöße für therapeutische Ansätze und auch volkswirtschaftlich immer wichtiger werdende präventive Maßnahmen abgeleitet werden können. Die vorliegende Arbeit nahm sich zweier verbreiteter Demenzerkrankungen an: der Alzheimerdemenz (AD) und der Demenz im Rahmen einer Frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) mit den Unterformen frontotemporale Demenz, semantische Demenz und primär progressive Aphasie. Einerseits sollte durch Literaturrecherche ein Überblick über bisheriges Wissen bezüglich der Risikofaktoren einer Alzheimerdemenz und FTLD gegeben werden. Andererseits sollte im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie anhand der Krankheitsvorgeschichte zweier Patientenkollektive (Alzheimerpatienten und FTLD-Patienten), welche jeweils mit einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden, eine Analyse der Häufigkeitsverteilung nicht-genetischer Einflüsse vorgenommen werden, um schließlich eine Aussage über Unterschiede bezüglich der Auftretenshäufigkeiten exogener Risikofaktoren bei beiden Demenzformen treffen zu können. Durch die Erstellung von Risikoprofilen für beide Patientengruppen sollten zudem Hinweise auf unterschiedliche pathogenetische Mechanismen beider Demenzen gefunden werden.

Hierzu wurden 133 AD-Patienten und 82 FTLD-Patienten mit 81 gesunden Kontrollpersonen verglichen, nachdem sie bezüglich verschiedener in bisherigen Studien als Risikofaktoren eingestufte Vorerkrankungen oder Lebensgewohnheiten mittels Fragebogen, telefonischem Interview oder in Einzelfällen auch persönlicher Kontaktierung befragt worden waren. Untersucht und mittels statistischer Verfahren ausgewertet wurde die Häufigkeit der Faktoren Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Herzinfarkt, Schlaganfall, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstlosigkeit, Depression, andere psychiatrische Erkrankungen, Rheuma (chronische Arthritis), sowie die Lebensgewohnheiten bezüglich Nikotinabusus (mindestens 6 Monate) und Alkoholkonsum (gelegentlich).

Die Ergebnisse der Datenanalyse führten zu drei unterschiedlichen Risikoprofilen. Innerhalb des AD-Kollektivs konnten Schilddrüsenerkrankungen, Depressionen und andere psychiatrischen Erkrankungen sowie Rheuma statistisch signifikant häufiger gefunden werden. Während die 3 erstgenannten Erkrankungen auch in bisherigen Studien als Risikofaktoren erkannt worden sind, gilt dies für rheumatische Erkrankungen nicht, welche im Gegensatz dazu eher seltener bei demenzkranken Personen gefunden werden konnten, wodurch sich die mehrfach bestätigte Ansicht entwickelte, die bei diesem Krankheitsbild durchgeführte dauerhafte anti-inflammatorische Behandlung wirke protektiv und verringere somit das AD-Risiko. Das differierende Ergebnis kam wohl am ehesten durch diesbezügliche Besonderheiten der untersuchten Kollektive, insbesondere der geringen Häufigkeit von Rheumatikern innerhalb der gesunden Kontrollen zu Stande.

Abweichend von bisherigen Studien konnte das Vorliegen eines Hypertonus, eines Diabetes mellitus Typ 2,

einer Hypercholesterinämie oder eines Schädel-Hirn-Traumas nicht gehäuft bei den AD-Patienten gefunden werden. Ebenso stellte sich ein Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte und auch ein mindestens 6 Monate andauernder Nikotinabusus nicht als Risikofaktoren heraus.

Als womöglich protektiv wirkenden Faktor führen bisherige Untersuchungen einen regelmäßigen, aber maßvollen Alkoholkonsum ins Feld. Dies konnte durch die vorliegende Arbeit sowohl für die AD als auch, und das ist neu, für die FTLD bestätigt werden, da fast doppelt so viele Gesunde gelegentlichen Alkoholkonsum angaben als dies innerhalb der beiden Patientenkollektive der Fall gewesen ist. Weitere Studien sind jedoch zur Bewertung der Rolle eines Alkoholkonsums insbesondere bei der FTLD nötig.

Bei den FTLD-Patienten fand sich eine signifikante Häufung von Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen sowie einer Hypercholesterinämie. Das Ergebnis bezüglich der Hypercholesterinämie muss jedoch allein aufgrund pathophysiologischer Überlegungen angezweifelt werden. Depressionen und andere psychiatrische Erkrankungen könnten auch als Frühsymptome der beginnenden Demenzerkrankung gewertet werden.

Nicht bestätigt werden konnten bisherige Hinweise für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Schilddrüsenerkrankungen oder einem stattgehabten Schädel-Hirn-Trauma. Die Erkrankungen Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzinfarkt, Schlaganfall und Nikotinabusus waren bei dieser Arbeit, wie auch in bisherigen Untersuchungen nicht signifikant mit einer FTLD korreliert. Somatische Erkrankungen scheinen daher, anders als bei der AD, keine wesentliche Rolle für die Entwicklung einer FLTD zu spielen.

Die Unterschiede zwischen AD und FTLD hinsichtlich der verschiedenen somatischen Risikofaktoren sprechen für unterschiedliche pathogenetische Mechanismen. Während bei der AD wohl eher eine multifaktorielle Genese vorliegt, stehen bei der FLTD die genetischen Risikofaktoren im Vordergrund. Therapeutische bzw. präventive Strategien, wie sie für die AD durchaus sinnvoll erscheinen, sind daher nicht im selben Maße auf die FTLD anzuwenden. Ein Vergleich von AD und FTLD gestaltet sich jedoch aufgrund der unterschiedlichen epidemiologischen Gegebenheiten als schwierig, da verglichen mit der FTLD ein höheres Erkrankungsalter sowie ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei der AD gefunden wird. Dies hat zur Folge, dass Erkrankungen, die mit steigendem Lebensalter oder bei Frauen vermehrt auftreten, innerhalb des AD-Kollektivs naturgemäß häufiger vorkommen als innerhalb des FTLD-Kollektivs.

Die Erforschung exogener Risikofaktoren einer FTLD ist darüber hinaus generell schwierig, da prospektive Studien aufgrund der geringen Prävalenz kaum durchzuführen sind und man bei der Datenerhebung gezwungen ist, auf die Erinnerung der Patienten bzw. deren Angehöriger zurückzugreifen.

Eine Schwierigkeit der vorliegenden Untersuchung lag in der Auswahl der Kontrollgruppe. Diese stellte keine zufällige Stichprobe aus der Bevölkerung dar, sondern setzte sich aus Geschwistern bzw. nahen Verwandten von bereits an AD erkrankten Patienten zusammensetzte, wodurch die Alzheimer-Patienten und die Gesunden Kontrollen nicht als vollkommen voneinander unabhängig betrachtet werden können. Es ist laut bisherigen Untersuchungen davon auszugehen, dass die verwendeten kognitiv gesunden Personen, verglichen mit einer ebenso strukturierten, zufällig gewonnenen Stichprobe aus der Bevölkerung, mit einem höheren Risiko behaftet waren, selbst in Zukunft an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Möglicherweise lagen daher auch die als Risikofaktoren bekannten somatischen Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Diabestes mellitus bei dieser Gruppe vermehrt vor, was erklären würde, warum diese in bisherigen Studien als Risikofaktoren gefundenen Erkrankungen bei der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden konnten.

## **6. Danksagung**

Mein Dank gilt allen Patienten und Angehörigen, die durch ihr zum Teil bewundernswertes Engagement in oder nach schweren persönlichen Schicksalen meist bereitwillig an der Entstehung der vorliegenden Untersuchung mitgewirkt haben.

Darüber hinaus möchte ich dem Team der BmBF-Studie und hier vor allem Frau Dr. Petra Belcredi für die von ihr zur Verfügung gestellten Daten sowie ihre hilfreichen Auskünfte danken.

Zu danken habe ich vor allem auch Frau Dipl. Math. Uta Jütting, die mir bei den Besuchen in ihrem Büro der GSF mit ihrem herzlichen Entgegenkommen und unerschütterlichen Optimismus jede Beschäftigung mit etwaigen statistischen Hürden zu einem wenn auch nicht immer vollkommen problemlosen Spaziergang geebnet hat.

Einen besonderen Dank möchte ich meinen betreuenden Wissenschaftlern, Herrn Prof. Dr. Alexander Kurz und Frau Dr. Janine Diehl-Schmid aussprechen, bei welchen ich mir auch nach zeitweiligen Holprigkeiten im Fluss der Fertigstellung einer unverdrossenen, anhaltenden Unterstützung sicher sein konnte, ohne welche diese Arbeit kaum hätte entstehen können.

## 7. Literaturverzeichnis

- Annerbo S, Wahlund LO, Lökk J (2005) The relation between homocysteine levels and development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients, *Dementia and geriatric cognitive disorders* **20(4)**, 209-14
- Anttila T, Helkala EL, Miettinen M, Kareholt I, Fratiglioni L, Bengt W, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A, Kivipelto M (2004) Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study, *British Medical Journal* **329(7465)**, 539
- Arendt T (1999) Pathologische Anatomie der Alzheimer-Krankheit. In: *Alzheimer-Demenz – Grundlagen, Klinik und Therapie*. Förstl H, Bickel H, Kurz A (Hrsg.), Springer Verlag, Heidelberg, 9-32
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bennett DA (2006) Diabetes mellitus, dementia and cognitive function in older persons, *J Nutr Health Aging* **10(4)**, 287-91
- Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Linkholm C, Snowden J, Adamson J, Sadvnick AD, Rollinson S, Cannon A, Dwosh E, Meary D, Melquist S, Rickardson A, Dickson D, Berger Z, Eriksen J, Robinson T, Zehr C, Dickey CA, Crook R, McGowan E, Mann D, Boeve B, Feldman H, Hutton M (2006) Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17, *Nature* **442(7105)**, 916-9
- Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch D, Buch K, Willoch F, Mösch D, Schad D, Schwaiger M, Kurz A (1997) Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT, *Journal of Nuclear Medicine* **38**, 1095-101
- Basun H, Almkvist O, Axelman K et al (1997) Clinical characteristics of a chromosome 17-linked rapidly progressive familial Frontotemporal dementia. *Archives of Neurology* **54**, 539-44
- Beri MS, Silverman JM, Davis KL, Marin D, Grossman HZ, Schmeidler J, Purohit DP, Perl DP, Davidson M, Mohs RC, Haroutunian V (2005) Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology, *J Geontol A Biol Sci Med Sci* **60(4)**, 471-5
- Benson DF: Parkinsonia dementia: Cortical or subcortical? In Hassler RB, Christ JF, *Advances in Neurology*. Raven, New York 1984
- Benson F, Davis J und Snyder BD (1988) Posterior cortical atrophy, *Archives of Neurology* **45**, 789-93
- Bernardi L, Maletta RG, Tomaino C, Smirne N, Di Natale M, Perry M, Longo T, Colao R, Curcio SA, Puccio G, Mirabelli M, Kawarai T, Rogaeva E, St George Hyslop PH, Passarino G, De Benedictis G, Bruni AC (2005) The effects of APOE and tau gene variability on risk of frontotemporal dementia, *Neurobiology of Aging*, Epub ahead of print.
- Bickel H (1999) Epidemiologie, In: *Alzheimer-Demenz – Grundlagen, Klinik und Therapie*, Förstl H, Bickel H, Kurz A (Hrsg.), Springer Verlag, Heidelberg, 9-32
- Bickel H (2003) Beeinflussbare Risikofaktoren und Prävention. In: Förstl H, editor, *Antidementiva*, München, Jena: Urban & Fischer, 231-72
- Bocti C, Rockel C, Roy P, Gao F, Black SE (2006) Topographical patterns of lobar atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease, *Dement Geriatr Cogn Disord* **21(5-6)**, 364-72
- Boothy LA, Doering PL (2005) Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease, *The annals of Pharmacotherapy* **39 (12)**, 2073-80
- Boyd Eric (2000) *British Medical Journal* **321 (7257)**, 378
- Brandt J, Spender M, Folstein M (1988) The telephone interview for cognitive status, *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* **1**, 111-17

- Breckenkamp J, Seydel J, Wagner M, Laaser U (2002) Schlaganfallrisiko und Lebensalter, *Fortschritte der Medizin* **120 (II-III)**, 79-84
- Breteler MBB, de Groot RRM, van Romunde LKJ und Hofman A (1995) Risk of dementia in patients with Parkinson's disease, epilepsy, and severe head-trauma: a register-based follow-up study, *American Journal of Epidemiology* **142**, 1300-05
- Briones TL (Feb 2006) Environment, physical activity, and neurogenesis: implications for prevention and treatment of Alzheimer's disease, *Curr Alzheimer Res.* **3 (1)**, 49-54
- Bronner IF, Rizzu P, Seelaar H, van Mil SE, Anar B, Azmani A, Kaat LD, Rosso S, Heutink P, van Swieten JC (2007) Progranulin mutations in Dutch familial frontotemporal lobar degeneration, *Eur J Hum Genet* **15(3)**, 369-74
- Brun A (1987) Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type, Neuropathology, *Archives of Gerontology and Geriatrics* **6**, 193-208
- Brun A, Englund E, und Gustafson L (1993) Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type revisited, *Dementia* **4**, 126-31
- Brun A, Englund B, Gustafson L, Passant U, Mann DMA, Neary D und Snowden J (1994) Consensus statement, Clinical and neuropathological criteria for Frontotemporal dementia, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **4**, 416-18
- Cairns NJ, Atkinson PF, Hanger KP, Anderton BH, Daniel SE, Lantos P (1997) Tau protein in the glial cytoplasmic inclusions of multiple system atrophy can be distinguished from abnormal tau in Alzheimer's disease, *Neuroscience letters* **230**, 49-52
- Canadian Study of Health and Aging (1994) Risk factors for Alzheimer's disease in Canada, *Neurology* **44**, 2078-80
- Canadian Study of Health and Aging (1994) The incidence of dementia in Canada, *Neurology* **55**, 66-73
- Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, Geschwind DH (1999) Inheritance of Frontotemporal dementia, *Arch Neurol* **56**, 817-22
- Cooper PN, Siddons CA und Mann DMA (1996) Patterns of glial cell activity in Frontotemporal dementia (lobar atrophy), *Neuropathology and Applied Neurobiology* **22**, 17-22
- Cummings JL (1993) Frontal-subcortical circuits and human behavior, *Arch. Neurol* **50**, 873-80
- Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagios H, Zonderman AB, Kawas CH (2005) Depressive symptoms, sex and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **57 (3)**, 381-87
- Delacourte A, Buée L, David JP, Sergeant N, Watzel A, Vermersch P (1998) Lack of continuum between cerebral aging and Alzheimer's disease as revealed by PHF-tau and A $\beta$ - Biochemistry, *Alzheimer's Reports* **1**, 101-10
- Deng J, Zhou DH, Li J, John Wang Y, Gao C, Chen M (2005) A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, [Epub ahead of print]
- De Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, de Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, Breteler MM (2006) Thyroid hormones, dementia and atrophy of the medial temporal lobe, *J Clin Endocrinol Metab*, [Epub ahead of print]
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2006) Frauen von Rheuma häufiger betroffen aber schlechter versorgt, Pressemitteilung des 34 Kongress DGRh, veröffentlicht von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in *Informationsdienst Wissenschaft*
- Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, Riemenschneider M, Forstl H, Kurz A (2004) Cerebral metabolic patterns at early stages of Frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study, *Neurobiol Aging*, **25(8)**, 1051-56

- Diehl J, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A (2003) Frontotemporal dementia. Results from “Frontotemporal Demential and Pick’s Disease Conference”, *Nervenarzt*, 74(9), 785-7
- Doberst N, Hamscho N, Menzel C, Peters J, Frolich L, Tsolakis A, Zaplatnikov K, Kratzsch T, Diener J, Maurer K, Grundwald F (2003) Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index in FDG-PET, *Acta Med Austriaca*, **30** (5), 130-3
- Doullas R (1998) Alzheimer’s disease, drinking water and aluminium content, *Australasian Journal on Ageing* **17**, 2-3
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside, *Neurology* **55** (11), 621-26.
- Van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A (1991) Familial aggregation of Alzheimer’s disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies, *International Journal of Epidemiology* **20**, 13-20
- Etminan M, Gill S und Samii A (2003) *British Medical Journal* **327** (7407), 128
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JK Hyman B, Kukuli WA, Mayeux R (1997) Effects of age, sex and ethnicity on the association between Apolipoprotein E genotypes and Alzheimer disease, *Journal of the American Medicine Association* **278**, 1349-56
- Fleischschmann U, Oswald W (1994) Farb-Wort-Test. Göttingen: Hogrefe und Huber Verlagsgruppe.
- Fleminger S, Oliver D, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora S (2003) Head injury as a risk factor for Alzheimer’s disease: the evidence 10 years on; a partial replication, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**, 857-62
- Förstl H, Besthorn C, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Schreiter-Gasser U (1993) Psychotic features and the course of Alzheimer’s disease: volumetric discrimination and clinical correlation, *British Journal of Psychiatry* **167**, 739-46
- Förstl H und Hewer W (1993) Medical morbidity in Alzheimer’s disease, In: Burns A (ed.) *Ageing and Dementia*. London: Edward Arnold, 275-84
- Förstl H, Besthorn Ch, Hentschel F, Geiger-Gabisch C, Sattler H, Schreiter-Gasser U (1996) Frontal lobe degeneration and Alzheimer’s disease: a controlled study on clinical findings, volumetric brain changes and quantitative electroencephalographic data, *Dementia* **7**, 27-34
- Förstl H, Demenzen in Theorie und Praxis, Thieme-Verlag (2001), 46-8
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) “Mini Mental State”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiat Res* **12**, 189-98
- Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, Jones MZ, D’Amato CJ, Gilman S (1997) Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference, *Annals of Neurology* **41**, 706-15
- Francheschi F (1908) Gliosi perivascolare in un caso di demenza afasica, *Annali di Neurologia Naples* **26**, 281-90
- Ganguli M, Dodge J, Chen P, Belle S, De Kosky S (2000) Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population – The MoVIES Project, *Neurology* **54**(5), 1109-16
- Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL (2006) Role of genes and environments for explaining Alzheimer’s disease. *Archives of General Psychiatry* **63**(2), 168-74
- Geschwind D, Karrim J, Nelson SF, Miller B (1998) the apolipoprotein E e4 allele is not a significant risk factor for Frontotemporal dementia, *Ann Neurol* **44**, 134-38
- Ghidoni R, Signorini S, Barbiero L, Sina E, Cominelli P, Villa A, Benussi L, Binetti G (2006) The H2 MAPT haplotype is associated with familial frontotemporal dementia, *Neurobiology of Disease*, 9. Jan 2006; [Epub]

- Goldman J, Farmer J, Deerlin VV, Wilhelmsen KC, Miller BL, Grossman M (2004) Frontotemporal Dementia: Genetics and genetic counseling dilemmas, *Neurologist* **10**, 227-34
- Greck J, Lautenschlager N, Kurz A (2000) Clinical aspects of Frontotemporal dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr* **68**(10), 447-57
- Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T, Griffith PA, Friedland RP, Bachman D, Farrer L (2003) Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* **60**(5), 753-59
- Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, Green RC (2000) Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study, *Neurology* **54**, 1316-23
- Gustafson L (1993) Clinical picture of frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type, *Dementia* **4**, 143-48
- Hanger DP, Brion JP, Gallo JM et al (1991) Tau in Alzheimer's disease and Down's syndrome is insoluble and abnormally phosphorylated, *Biochemical Journal* **275**, 99-104
- Harmanci H, Emre M, Gurvit H, Bilgic B, Hanagasi H, Gurol E, Sahin H, Tinaz S (2003) Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey, *Alzheimer Dis Assoc Disord* **17**(3), 137-38
- Haupt M, Pollmann S und Kurz A (1991) Disoriented behaviour in familiar surroundings is strongly associated with perceptual impairment in mild Alzheimer's disease, *Dementia* **2**, 259-61
- Haupt M, und Kurz A (1993) Predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease, *International Journal of Geriatric Psychiatry* **8**, 741-46
- Hayashida Y, Hirai T, Korogi Y, Kimura T, Ishizuka K, Kawanaka K, Yamura M, Kitajima M, Ikushima I, Yamashita Y (2006) Usefulness of measurement of the temporal stem on magnetic resonance imaging in the diagnosis of frontotemporal dementia, *Acta Radiol* **47**(6), 603-8
- Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G, Tschanz JT, Norton MC, Pieper CF, Munger RG, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA, Cache County Investigators (2006) Vascular risk factors for incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the Cache County study, *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(2), 93-100
- Hendrie HC (1998) Indianapolis-Ibadan dementia project, *Neurobiology of Aging* **19**, 65
- Heutink P, Stevens M, Rizzu P, Bakker E, Kros JM, Tibben A, Niermeijer MR (1997) Hereditary frontotemporal dementia is linked to chromosome 17q21-q22, A genetic and clinicopathological study of three Cutch families, *Annals of Neurology* **41**, 150-59
- Hindmarch I, Leffeld H, de Jongh P, Erzigkeit H (1998) The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL), *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **9 suppl 2**, 20-6
- Hoffmeister H, Mensink GBM, Stolzenberg H (1994), National trends in risk factors for cardiovascular disease in germany, *Preventive medicine* **23**, 197-205
- Hoffmeister H, Thefeld W, Stolzenberg H, Schön D (Hrsg.) (1992) Untersuchungsbefunde und Laborwerte, Gesundheitsberichterstattung, Kapitel Gesamtcholesterin, BGA-Schrift 34-6
- Kreuter H, Klaes L, Hoffmeister H, Laaser U (1995) Prävention von Herz-Kreislaufkrankheiten. Ergebnisse und Konsequenzen der deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie, Juventa Verlag Weinheim und München
- Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, Chute DJ, Roberson ED, Pace-Savitsky C, Neumann M, Chow TW, Rosen HJ, Förstl J, Kurz A, Miller BL (2005) frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients, *Arch Neurol* **62** (6), 925-30
- Jorm AF, Duijn CMV, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A (1991) Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative reanalysis of case-control studies. *Inf J Epidemiol* **20**(2)

- Jorm AF und Jolly D (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis, *Neurology* **51**, 728-33
- Jost BC und Grossberg GT (1995) The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study, *Journal of the American Geriatrics Society* **43**, 1179-83
- Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM (2000), Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia, The Rotterdam study, *Clin Endocrinol (Oxf)*. **53 (6)**, 733-7
- Kapaki E, Ilias I, Paraskevas GP, Theotoka I, Christakopoulou I (2003) Thyroid function in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Acta neurobiol Exp (Wars)* **63 (4)**, 389-92
- Katzman R (1993) Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease, *Neurology* **43**, 13-20
- Kimura N, Inayama Y, Shigenobu K, Kakiuchi Y, Tabushi K (2004) MRI findings in schizophrenic patient with frontal lobe atrophy, *Seishin Shinkeigaku Zasshi* **106 (2)**, 152-60
- Kiuchi A, Otsuka N, Namba Y (1991) Presenile appearance of abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy, *Acta Neuropathologica* **82**, 1-8
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Missinen A (2001) midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study, *BMJ*, **322(7300)**, 1447-51.
- Kivipelto M, Helkala EL (2002) Apolipoprotein E4 allele, elevated middle total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late life Alzheimer's disease, *Ann Intern Med* **137**, 149-55
- Knopman KS, Mastri AR, Frey WH, Sung, JH und Rustan T (1990) Dementia lacking distinctive histological features: a common non-Alzheimer degenerative dementia, *Neurology* **40**, 251-56
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA (1999) Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses, EURODEM Incidence Research Group and Work Groups, European Studies of Dementia, *Neurology* **52**, 78-84
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W (Jan 2006) Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older, *Ann Intern Med* **144 (2)**, 73-81
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K (2001) Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons, *Arch Neurol* **58 (3)**, 498-504.
- Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Becker R, Burke J, Chui H, Duara R, Farrer LA (1996) Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old?, *Neurology* **46**, 641-50
- Le Ber I, van der Zee J, Hannequin D, Gijselinck I, Campion D, Puel M, Laquerriere A, De Pooter T, Camzat A, Van den Broeck M, Dubois B, Sellal F, Lacomblez L, Vercelletto M, Thomas-Anterion C, Michel BF, Goldfier V, Didic M, Salachas F, Duyckaerts C, Cruts M, Verpillat P, Van Broeckhoven C, Brice A (2007) Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia, *Hum Mutat*, Epub ahead of print
- Lendon CL, Ashall F und Goate AM (1997) Exploring the aetiology of Alzheimer's disease using molecular genetics, *Journal of the American Medical Association* **277**, 825-31
- Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JRM, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Marinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A (2000) Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURDEM Incidence Research Group and Work Groups. European studies of Dementia. *Neurology* **52(1)**, 78-84
- Leverenz JB, Yu CE, Montine TJ, Steinbart E, Bekris LM, Zabetian C, Kwong LK, Lee VM, Schellenberg GD, Bird TD (2007) A novel progranulin mutation associated with variable clinical presentation and tau, TDP43 and alpha-synuclein pathology, *Brain*, Epub ahead of print



- Linden M, Kurtz G, Balthes MM, Geiselman B, Lang FR, Reischies FM, Helmchen H (1998) Depression bei Hochbetagten, Ergebnisse der Berliner Altersstudie (BASE), *Der Nervenarzt* **69(1)**, 27-37
- Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I (2002) Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging, *Am J Epidemiol* **156(5)**, 445-53
- Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belnager AJ, Kaplan EF, D'Agostino RB (1995) The "preclinical phase" of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort, *Arch Neurol* **52 (5)**, 485-90
- Locascio JH, Growdon JH and Corkin S (1995) Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease, *Archives of Neurology* **52**, 1087-109
- Luaute JP, Favel P, Remy C, Sanabria E, Bidault E (1994) Affective disorders and dementia of the frontal lobe type, Hypothesis of a pathogenic relationship, *Encephale* **20(1)**, 27-36.
- Luchsinger J, Tang m; Shea S, Mayeux R (2004) Hyperinsulinaemia and risk of Alzheimer's disease, *Neurology* **12**, 1187-92
- Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R (2005) Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease, *Neurology* **65(4)**, 545-51
- Mackenzie IR (2007) The neuropathology and clinical phenotype of FTD with Progranulin mutations, *Acta Neuropathol*, Epub ahead of print
- Mann DMA, South PW, Snowden JS und Neary D (1993) Dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunohistochemistry, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **56**, 605-14
- Martin S, Diebolt M, Andriantsitohaina R (2001) Moderate alcohol consumption and cardiovascular diseases, *Pathologie-Biologie (Paris)* **49(9)**, 769-74
- McGeer PL, McGeer E, Rogers J und Sibley J (1990) Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease, *Lancet* **335**, 103
- McGeer PL, Schulzer M und McGeer EG (1996) Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies, *Neurology* **47**, 425-32
- McMurdo MET, Grant DJ, Kennedy NSJ (1994) The value of HMPAO SPECT scanning in the diagnosis of early Alzheimer's disease in patients attending a memory clinic, *Nuclear Medicine Communications* **15**, 405-9
- Mehta KM, Ott A, Kalmijn S, Slooter AJ, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM (1999) Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: The Rotterdam Study, *Neurology* **52(9)**, 1959-62
- Mesulam MM (1982) slowly progressive aphasia without generalized dementia, *Annals of Neurology* **11**, 582-8
- Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, Boone K, Mehringer CM, Lesser IM, Mena I (1991) Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Neurology* **41**, 1374-82
- Moore V and Wyke MA (1984) Drawing disability in patients with senile dementia, *Psychological Medicine* **14**, 97-105
- Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, Fatiglion L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Kocco WA (1991) Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies, *International Journal of Epidemiology* **20 suppl 2**, 28-35
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF (1998) Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria, *Neurology* **51**, 1546-54
- Neary D, Snowden JS, Northen B und Goulding PJ (1988) Dementia of frontal lobe type, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **51**, 353-61

- Nicoll JA, Roberts GW und Graham DI (1995) Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury, *Nature Medicine* **1**, 135-37
- Van Osch LA, Hogersorst E, Combrinck M, Smith AD (2004) Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease, *Neurology* **6(11)**, 1967-71
- Owaby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis, *Arch Gen Psychiatry* **62(5)**, 530-8
- Passant U, Elfgrén C, Englund E, Gustafson L (2005) Psychiatric symptoms and their psychosocial consequences in frontotemporal dementia, *Alzheimer Dis Assoc Disord* **19(1)**, 15-18
- Patel NS, Paris D, Mathura V, Quadros AN, Crawford FC und Mullan MJ (2005) *J Neuroinflammation*, Published online 2005 March 11. doi: 10.1186/1742-2094-2-9.
- Patterson KE, Marshall JC und Coltheart M (1995) *Surface Dyslexia: Neuropsychological and cognitive Studies of Pathological Reading*, Hove, London: Erlbaum
- Perneckzy R (2003) Die Eignung einfacher klinischer Tests für die Erkennung der leichten kognitiven Störung und der leichtgradigen Demenz, *Akt Neurol* **30**, 114-17
- Perry EK, Kerwin J, Perry RH, Blessed G und Fairbairn AF (1990) Visual hallucinations and the cholinergic system in dementia, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **53**, 88
- Pick A (1904) Zur Symptomatologie der linksseitigen Schläfenlappenatrophie, *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* **14**, 115-30
- Pickering-Brown S, Owen F, Isaacs A, Snowden J, Varma A, Neary D, Furlong R, Daniel SE, Cairns NJ, Mann DMA (2000) Apolipoprotein E ε4 allele has no effect on age at onset or duration of disease in cases with frontotemporal dementia with Pick- or microvacuolar-Type histology, *Exp Neurol* **163**, 452-56
- Posner H, Tang M, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R (2002) The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia and cognitive function, *Neurology* **58**, 1175-81
- Purandare N, Burns A, Craig S, Faragher B, Scott K (2001) Depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease, *Int J Geriatr Psychiatry* **16(10)**, 960-4
- Ratanavilli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002) The prevalence of frontotemporal dementia, *Neurology* **58**, 1615-21
- Regan C, Katona C, Walker Z, Liningston G (2005) Relationship of exercise and other risk factors to depression of Alzheimer's disease: the LASER-AD study, *Int J Geriatr Psychiatry* **20(3)**, 261-8
- Reitan RM (1958) Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage, *Percept Mot Skills* **8**, 271-76
- Rigaud AS, Traykov L, Caputo L, Coste J, Latour F, Couderc R, Moulin F, Boller F, Forette F (2001) Association of the apolipoprotein E ε4 allele with late-onset depression, *Neuroepidemiology* **20(4)**, 268-72
- Rosso S, Landwehr E, Houterman M, Donker K, van Duijn CM, van Swieten JC (2003) Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-Control study, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **74**, 1574-76
- Rossor MN, Ryrrell PJ, Warrington EK, Thompson PD, Marsden CD und Lantos P (1999) Progressive frontal gait disturbance with atypical Alzheimer's disease and corticobasal degeneration, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **67**, 345-52
- Riemenschneider M, Diehl J, Müller U, Förstl H, Kurz A (2002) Apolipoprotein E polymorphism in German patients with frontotemporal degeneration *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **69**, 404-5
- Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, Forman MS, Miller CA, Trojanowski JQ, Kramer JH, Miller BL (2005) Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease, *Neurology* **65(5)**, 719-25

- Rothschild D (1937) Pathologic changes in senile psychosis and their psychobiologic significance, *American Journal of Psychiatry*, 775-88
- Schneider JA, Gearing M, Robbins RS, de l'Aaune W, Mirra SS (1995) Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders, *Ann Neurol* **38**, 131-35
- Schofield P (1999) Alzheimer's disease and brain reserve, *Australasian Journal on Ageing* **18**, 10-14
- Sima AAF, Defendini R, Keohane C, Foster NL, Parchi P, Gambetti P, Lynch T, Wilhelmsen KC (1996) The neuropathology of chromosome 17-linked dementia, *Annals of Neurology* **39**, 734-43
- Sjögren M, Minthon L, Davidson P (2000) CSF levels of tau, beta-amyloid 1-42 and GAP-34 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging, *J Neurol Transm* **107**, 563-79
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Swanborg A (1996) 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia, *Lancet* **347**, 1141-45
- Snowden JS, Griffiths HL und Neary D (1994) Semantic dementia: autobiographical contribution to preservation of meaning, *Cognitive Neuropsychology* **11**, 265-88
- Snowden JS, Griffiths HL und Neary D (1995) Autobiographical experience and word meaning, *Memory* **3**, 225-46
- Snowden JS, Neary D und Mann DMA (1996) Frontotemporal Lobar Degeneration: Frontotemporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia, London: Churchill Livingstone: Edinburgh, 1-227
- Speck C, Kukull W, Brenner D, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, Thompson JD, Larson EB (1995) History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease, *Epidemiology* 1995, 366-96
- Spillantini MG, Giedert M (2000) Tau mutations in familial frontotemporal dementia, *Brain* **123**, 857-59
- Srinivasan R, Davidson Y, Gibbon L, Payton A, Richardson AM, Varma A, Julien C, Stopford C, Thompson J, Horan MA, Pendleton N, Pickering-Brown SM, Neary D, Snowden JS, Mann DM (2006) The apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele selectively increases the risk of frontotemporal lobar degeneration in males, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **77(2)**, 154-58.
- Steele C, Rovner B, Chase GA und Fostein M (1990) Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease, *American Journal of Psychiatry* **147**, 1049-51
- Stern Y, Fang MX, Albert MS (1997) Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer's disease, *Journal of the American Medical Association* **277(10)**, 806-12
- Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I und Mayeux R (1992) Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease, *Annals of Neurology* **32**, 371-75
- Stevens M, van-Dyjn CM, de-Kniff P et al (1997) Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia, *Neurology* **48**, 1526-29
- Stevens M, Van Duijn CM, Kamphorst W et al (1998) Familial aggregation in frontotemporal dementia, *Neurology* **50**, 1541-44
- Stoppe G, Schütze R, Kögler A (1995) Cerebrovascular reactivity to acetazolamide in (senile) dementia of Alzheimer's Type: relationship to disease severity, *Dementia* **6**, 73-82
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M, Weisgraber KH, Dong LM, Jakes R, Huang DY, Pericak-Vance M, Schmechel D und Roses AD (1994) Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease, *Proc Natl Acad Sci* **91(23)**, 11183-86
- Tabaton M, Cammarata S, Mancardi G, Manetto V, Autilio-Gambetti L, Perry G, Gambetti P (1991) Ultrastructural localization of  $\beta$ -Amyloid, tau, and ubiquitin epitopes in extracellular neurofibrillary tangles, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **88**, 2098-102
- Thalman B, Monsch AU (1997) CERAD, The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease, Neuropsychologische Testbatterie, Basel: Memory Clinic Basel

- Thomas T, Nadachal GT, Thomas K (2003) Aspirin and diabetes: inhibition of amylin aggregation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **111(1)**, 8-11
- Trobe JD, Waller PF, Cook-Flannagan CA, Techima SM und Bieliaskas LA (1996) Crashes and violations among drivers with Alzheimer's disease, *Archives of Neurology* **54**, 411-16
- Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE (1995) Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia, Relationship to symptoms and clinical subtype, *Arch Gen Psychiatry* **52(12)**, 1061-70
- Tyrrell PJ (1994) Apraxia of gait or higher level gait disorders: review and description of two cases of progressive gait disturbance due to frontal lobe degeneration, *Journal of the Royal Society of Medicine* **87**, 445-56
- Tyrrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RSJ und Rossor MN (1990) Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy, A clinical and PET study, *Brain* **113**, 1321-36
- Tyrrell PJ, Warrington EK, Rackowiak RSJ und Rossor MN (1990) Progressive degeneration of the right temporal lobe studied with positron emission tomography, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **53**, 1046-50
- Tyrrell PJ, Kartsounis LD, Frackowiak RS, Findley LJ und Rossor MN (1991) Progressive loss of speech output and orofacial dyspraxia associated with frontal lobe hypometabolism, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **54**, 351-57
- Vogel T, Verreault R, Kaltenbach G, Berthel M (2005) Hypertension and Alzheimer's disease, *Presse Medicale* **34(11)**, 809-12
- Volpato S, Guralnik J, Fried L (2002) Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older woman, *Neurology* **58**, 1055-61
- Watanabe T, Miyazaki A, Katagiri T, Yamamoto H, Idei T, Iguchi T (2005) Relationship between serum insulin-like growth factor-1 levels and Alzheimer's disease and vascular dementia, *Journal of the American Geriatrics Society* **53(10)**, 1748-53.
- Westbury C und Bub D (1997) Primary progressive Aphasia: a review of 112 cases, *Brain and Language* **60**, 381-406
- Whitwell JL, Josephs KA, Rossor MN, Stevens JM, Reversz T, Holton JL, Al-Sarraj S, Godbolt AK, Fox NC, Warren JD (2005) Magnetic resonance imaging signatures of tissue pathology in frontotemporal dementia, *Arch Neurol* **62(9)**, 1402-8
- World health organization (2002) in: Gender and mental health
- Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, Pilat J, Beckett LA, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA (2002) Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons, *Neurology* **59(3)**, 364-70
- Wright CB, Elkind MS, Rundek T, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL (2006) Alcohol Intake, Carotid Plaque, and Cognition. The Northern Manhattan Study, *Stroke-a journal of cerebral circulation* [Epub ahead of print]
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I (1995) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study, *Neurology* **45**, 1161-68
- Van der Zee J, Le Ber I, Maurer-Stroh S, Engelborghs S, Gijselink I, Camuzat A, Brouwers N, Vandenberghe R, Slegers K, Hannequin D, Dermaut B, Schymkowitz J, Campion D, Santens P, Marin JJ, Lacomblez L, De Pooter T, Peeters K, Mattheijssens M, Vercelletto M, Van den Broeck M, Cruts M, De Deyn PP, Rousseau F, Brice A, Van Broeckhoven C (2007) Mutations other than null mutations producing a pathogenic loss of Progranulin in frontotemporal dementia, *Hum Mutat* **28(4)**, 416