

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

Stabilität der Klassifikation von MCI im 2-Jahresverlauf
einer Hochrisikostichprobe für Alzheimer Demenz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jeske (geb. Buchwald), Carolin Stefanie

2017

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. J. Fallgatter

2. Berichterstatter:

Professor Dr. T. Gasser

Tag der Disputation:

24.03.2017

Meiner Familie
und meinem Ehemann
gewidmet.
In großer Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund	10
1.2. Demenz	11
1.2.1. <i>Epidemiologie Demenz</i>	11
1.2.2. <i>Diagnosekriterien einer Demenz</i>	12
1.2.3. <i>Alzheimer-Demenz</i>	14
1.3. MCI – mild cognitive impairment	16
1.3.1. <i>MCI – Klassifikation nach Petersen</i>	17
1.3.2. <i>Auftretenswahrscheinlichkeit einer MCI und ihrer Subgruppen</i>	20
1.4. Risikofaktoren zur Entwicklung einer MCI bzw. Demenz	21
1.5. Drop-out-Analyse – Ergebnisse verschiedener Studien	29
1.6. Fragestellung	31
2. Methode	32
2.1. <i>Die TREND-Studie</i>	32
2.2. <i>CERAD - Neuropsychologische Testbatterie</i>	37
2.3. <i>Diagnose der MCI</i>	39
2.4. <i>Drop-out-Analyse</i>	45
3. Ergebnisse	47
3.1. <i>Stichprobenbeschreibung</i>	47
3.2. <i>Demographische Eigenschaften der aMCI-Converter</i>	51
3.3. <i>Risikoprofile der aMCI-Converter</i>	54
3.4. <i>Drop-out Analyse – Ergebnisse der TREND-Studie</i>	59
3.4.1. <i>Nähere Analyse der Gründe für die Nichtteilnahme beim 1.FU</i>	73
3.5. <i>Stabilität der MCI-Diagnose</i>	77
3.5.1. <i>MCI - Diagnose</i>	78
3.5.2. <i>Subgruppen MCI</i>	79
4. Diskussion	83
5. Zusammenfassung	103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien einer Demenz nach ICD-10.....	13
Tabelle 2: Subtypen einer MCI	18
Tabelle 3: erfasste Domänen zur Diagnosedstellung einer MCI.....	39
Tabelle 4: Depressionskriterien nach ICD-10 und DSM-IV.....	44
Tabelle 5: Übersicht der Probandenteilnahme an der Studie.....	47
Tabelle 6: Demographische Daten der Einzelstichproben zum 1.FU	49
Tabelle 7: Überblick Personen mit einer MCI zur BL bzw. 1.FU.....	50
Tabelle 8: aMCI im Verlauf von BL zu 1.FU ($SD \leq -1,0$).....	50
Tabelle 9 : Übersicht Converter - Non-Converter hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildung	52
Tabelle 10: Converter aMCI - Nikotinkonsum	54
Tabelle 11: Converter aMCI - Alkoholkonsum	55
Tabelle 12: Converter aMCI - REM-Schlafstörung.....	56
Tabelle 13: Converter aMCI - Hyposmie.....	56
Tabelle 14: Converter aMCI - Depression	57
Tabelle 15: Depressionseinteilung und aMCI	58
Tabelle 16: Drop-outs vs. Completer - Ausbildungsstand.....	59
Tabelle 17: Drop-outs vs. Completer - Bildungsjahre	60
Tabelle 18: Drop-outs vs. Completer - Nikotinkonsum	60
Tabelle 19: Drop-outs vs. Completer - subjektiv örtliches Orientierungsdefizit .	61
Tabelle 20: Drop-outs vs. Completer - MCI zur BL ($SD \leq -1,0$).....	62
Tabelle 21: Drop-outs vs. Completer - MCI zur BL ($SD \leq -1,5$).....	62
Tabelle 22: Drop-outs vs. Completer - Subgruppen der MCI	63
Tabelle 23: Drop-outs vs. Completer - Schweregrad der aMCI zur BL.....	63
Tabelle 24: aMCI zur BL bei Rauchern	63
Tabelle 25: aMCI multiple domain ($SD \leq -1,0$) zur BL bei Rauchern.....	64

Tabelle 26: aMCI multiple domain ($SD \leq -1,5$) zur BL bei Rauchern.....	64
Tabelle 27: Drop-outs - Zusammenhang Rauchen und MCI.....	65
Tabelle 28: Drop-outs - Zusammenhang Rauchen und Erkrankungen	66
Tabelle 29: Drop-outs vs. Completer - Zusammenhänge untersuchter Variablen	66
Tabelle 30: Drop-outs vs. Completer - Altersvergleich zusätzlich getrennt nach Geschlechtern	67
Tabelle 31: Drop-outs vs. Completer - Alkoholkonsum	67
Tabelle 32: Drop-outs vs. Completer - Hyposmie.....	68
Tabelle 33: Drop-outs vs. Completer - Familienanamnese Demenz.....	68
Tabelle 34: Drop-outs vs. Completer - subjectiv memory impairment	69
Tabelle 35: Drop-outs vs. Completer - Antriebsschwäche.....	70
Tabelle 36: Drop-outs vs. Completer - Hypertonie	70
Tabelle 37: Drop-outs vs. Completer - Depressionsdiagnose.....	71
Tabelle 38: Drop-outs vs. Completer - Einteilung Depression aktuell vs. lebensgeschichtlich	72
Tabelle 39: Drop-outs vs. Completer - Unterteilung Depression aktuelle depressive Episode	73
Tabelle 40: Gründe der Drop-outs für die Nichtteilnahme am 1.FU.....	74
Tabelle 41: Gründe der Drop-outs für die Ablehnung der weiteren Teilnahme an der Studie.....	75
Tabelle 42: Drop-outs - Erkrankungen	75
Tabelle 43: Probanden mit einer MCI in BL oder 1.FU.....	77
Tabelle 44: MCI im Verlauf von BL zu 1.FU	78
Tabelle 45: Vorkommen von MCI in der BL und im 1.FU ($SD \leq -1,0$ und $SD \leq -1,5$)	79
Tabelle 46: Subgruppen MCI und deren Entwicklung von BL zu 1.FU.....	81

Abkürzungsverzeichnis

AAMI: age-associated memory impairment

AD: Alzheimer Demenz

ADS-L: allgemeine Depressions-Skala- lang

aMCI: amnestic mild cognitive impairment

ANOVA: Analysis of variance - Varianzanalyse

BDI: Beck`s Depressions-Inventar

BL: Baseline

CA: Karzinom

CERAD: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease

CIND: cognitive impairment-no dementia

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG: Elektroenzephalographie

FU: Follow-up

GDS: Geriatrische Depressions Skala

HR: hazard ratio

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

ICSD: International Classification of Sleep Disorders

KI: Konfidenzintervall

LKB: leichte kognitive Beeinträchtigung

M: Mittelwert

m: männlich

MCI: mild cognitive impairment

MMST: Mini-Mental-Status-Test

N: Anzahl

naMCI: non amnestic mild cognitive impairment

OR: odds ratio

PD: Parkinsonsche Erkrankung

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PRIPS-Studie: Prospective Validation of Risk Factors for the Development of Parkinsonian Syndromes

RBD-SQ: REM Sleep Behaviour Disorder - Screening Questionnaire

RR: relatives Risiko

SD: Standardabweichung

SMI: subjectiv memory impairment

SPECT: single-photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)

TDI: threshold, discrimination and identification, Summenscore aus Messparametern beim Sniffin-Sticks-Test

TREND: Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration

vs: versus

w: weiblich

1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

„Honig im Kopf“ lautet der Titel des im Dezember 2014 erschienenen Films von Til Schweiger, in dem die Alltagsproblematik einer Familie aufgezeigt wird, bei der ein Familienmitglied an einer Alzheimer Demenz (AD) erkrankt ist. Eindrucksvoll sorgt sich Enkeltochter Tilda um ihren an Alzheimer erkrankten Großvater Amandus und fürchtet, dass dieser in ein Pflegeheim abgeschoben werden könnte, da ihre Eltern mit der Situation hoffnungslos überfordert zu sein scheinen.

Als eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen nimmt die AD, bedingt durch die überalternde Gesellschaft, einen immer größeren Stellenwert ein. Viele Familien sind betroffen und haben entweder in der eigenen Familie oder im Freundes- oder Bekanntenkreis mindestens eine Person, die von einer AD betroffen ist. In dem Film „Honig im Kopf“ wird die Situation und Perspektive der einzelnen Familienmitglieder aufgezeigt und deren Umgang mit der diagnostizierten Demenz des Großvaters. Trauer, Angst und Überforderung gehören oft zum Alltag betroffener Familien. Schön kommt in dem Film der Umgang der Enkeltochter Tilda zum Ausdruck, die aus Angst, dass ihr Großvater ins Pflegeheim abgeschoben werden könnte, mit ihm nach Venedig entflieht. Diese zeigt auch eine neue Art, wie mit der Erkrankung umgegangen werden kann, nämlich die Missgeschicke des betroffenen Großvaters mit Humor zu nehmen, anstatt ihn für etwas zu rügen, für das er krankheitsbedingt nichts kann.

Da für eine AD bis heute keine suffizienten Therapien bestehen und sich viele Familien in ähnlichen Situationen wie in dem oben genannten Film befinden, kommt der Früherkennung und den zu identifizierenden Risikofaktoren von Alzheimer eine enorme Bedeutung zu, um genau diesen Situationen durch Prävention entgegen wirken zu können und therapeutische Möglichkeiten zu verbessern. Eine frühzeitige präklinische Diagnostik ist Voraussetzung für eine Therapie, welche möglichst früh den Untergang der Nervenzellen verhindern kann.

1.2. Demenz

Das Wort „Demenz“ kommt aus dem Lateinischen und setzt sich zusammen aus „de“ (weg von) und „mens“ (Geist) und bedeutet somit „weg vom Geist“ oder anders ausgedrückt: das Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten.

1.2.1. Epidemiologie Demenz

Laut einer deutschen Studie aus dem Jahre 2000 gab es in Deutschland bereits über 900000 Demenzerkrankte. Mehr als zwei Drittel davon litten an der Alzheimer Erkrankung (Bickel, 2000). Pro Jahr geht die Studie von einer Inzidenz in Deutschland von mehr als 200000 aus. Davon sind wiederum etwa 60 Prozent Personen, die an einer Alzheimer-Demenz erkrankt sind.

Durch immer bessere medizinische Versorgung und höheren Lebensstandard nimmt auch die Lebenserwartung immer weiter zu. Da Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere Lebenserwartung haben und die Studie auch zeigen konnte, dass die Alzheimer-Demenz eine Erkrankung des höheren Alters ist, sind etwa 70% der Erkrankten weiblichen Geschlechts. Nur 3% der an Alzheimer erkrankten Menschen sind unter 65 Jahre alt. Durch die immer älter werdende Gesellschaft werden daher die Demenzerkrankungen auch in Zukunft eine immer größer werdende und wichtigere Rolle einnehmen, die es heißt zu erforschen und nach Möglichkeit zu therapieren oder besser noch präventiv anzugehen.

Inzwischen leben in Deutschland bereits mehr als eine Million an einer Demenz erkrankte Personen, wobei statistisch gesehen unter 65 Jahren nur eine von 12 Personen erkrankt ist, bei den über 90-jährigen aber bereits jeder Dritte (Eschweiler, Leyhe, Kloppel, & Hull, 2010). Man geht davon aus, dass sich die Prävalenz für eine Demenzerkrankung ab dem 65. Lebensjahr alle fünf Jahre verdoppelt (Eschweiler et al., 2010).

In einem aufwändigen Review zur Literatur der Prävalenz von AD weltweit kamen Prince et al. (2013) auf folgende Angaben: Bei den über 60-jährigen variierte die Prävalenz der an Demenzerkrankten zwischen 5-7% mit einer

höheren Prävalenz in Lateinamerika von 8,5% (Prince et al., 2013). Für 2010 sind bereits über 35,6 Millionen Demenzerkrankte weltweit angegeben mit einer voraussichtlichen Verdopplung alle 20 Jahre. Für 2030 wird von 65,7 Millionen Demenzerkrankten ausgegangen und 2050 bereits von 115,4 Millionen. 2010 lebten 58% aller Demenzerkrankten in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen. Auch dieser Anteil wird in den kommenden Jahren voraussichtlich zunehmen (Prince et al., 2013). Weltweit wird die Prävalenz der an Alzheimer erkrankten Menschen nach Mayeux auf etwa 24 Millionen geschätzt und es wird von einer Verdopplung der Zahl alle 20 Jahre bis mindestens zum Jahr 2040 ausgegangen (Mayeux & Stern, 2012).

Allerdings gibt es auch aktuelle Studien, welche von einer geringeren Zunahme, bis hin zu einer abnehmenden Prävalenz an Demenzerkrankungen berichten. So verglichen Wu und Kollegen (Wu et al., 2016) das Auftreten von Demenzerkrankungen zu bestimmten Zeitpunkten in verschiedenen europäischen Ländern und stellten hierbei fest, dass sich teilweise sogar geringere Zunahmen der Prävalenz verzeichnen ließen als bislang angenommen. Für Großbritannien wurde beispielsweise eine Abnahme der Prävalenz beschrieben. Wu und Kollegen gehen dabei davon aus, dass durch einen verbesserten Lebensstil, höhere Bildung, vermehrtes Screening und frühere Diagnosestellung, sowie durch Prävention die Entwicklung einer Demenz positiv beeinflusst werden kann.

1.2.2. Diagnosekriterien einer Demenz

Im Folgenden werden die Diagnosekriterien einer Demenz nach DSM-IV und ICD-10 in Kürze dargestellt ((WHO), 2011):

Das ICD-10 unterscheidet unter anderem folgende Arten von Demenz:

- F00 Demenz bei Alzheimer-Krankheit
- F01 Vaskuläre Demenz
- F02 Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
- F03 Nicht näher bezeichnete Demenz

Folgende Symptome müssen vorliegen, damit nach ICD-10 von einer Demenz gesprochen werden kann. Diese sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1: Diagnosekriterien einer Demenz modifiziert nach ICD-10

<p>Störungen des Gedächtnisses:</p> <p>Aufnahme, Speichern und Wiedergabe neuer Information. Verlust von früher gelerntem und vertrautem Material.</p>
<p>Die Beeinträchtigung des Denkvermögens hat Einfluss auf:</p> <p>Störung der Fähigkeit zum vernünftigen Urteilen. Verminderung des Ideenflusses. Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung.</p>
<p>Eine damit verbundene alltagsrelevante Einschränkung der Lebensführung.</p>
<p>Die Symptome müssen über mindestens 6 Monate bestehen.</p>

Tabelle 1: modifiziert nach ICD-10 ((WHO), 2011); www.demenz-leitlinie.de/aerzte/Diagnostik/ICD10.html

Eine diagnostizierte Demenz zeichnet sich nach DSM-IV (Sass, 2003) durch Vorliegen einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses und zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien aus:

- Aphasie
- Apraxie
- Agnosie
- Störungen der Exekutivfunktion

Die Störung darf nicht einer anderen primären psychischen Erkrankung zugeschrieben werden können, wie zum Beispiel einer Depression, Schizophrenie, Substanzmissbrauch, Delir, einer anderen Erkrankung des Gehirns oder einem Trauma, welches die entsprechenden Symptome ebenfalls hervorrufen kann (Eschweiler et al., 2010). Da in der Arbeit die Diagnostik nach DSM-IV erfolgt, wird auf das neu gültige DSM-5 nicht näher eingegangen.

1.2.3. Alzheimer-Demenz

Unter den Demenzen ist die AD mit etwa 50-75% die weitaus häufigste Demenz des höheren Lebensalters, gefolgt von vaskulären Demenzen mit etwa 20%. Weitere Demenzformen, wie die Lewy-Körper-Demenz und die frontotemporale Demenz machen jeweils circa 5% der Demenzformen aus (Cunningham, McGuinness, Herron, & Passmore, 2015).

Erstmals beschrieben wurde die AD von Alois Alzheimer 1906 bei seiner Patientin Auguste Deter. Morbus Alzheimer zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen und hat neben Zeichen der Hirnatrophie auch amyloide Plaques aus fehlgefalteten β -Amyloid-Peptiden und pathologische Neurofibrillenveränderungen (sog. neurofibrilläre Tangles) beschrieben.

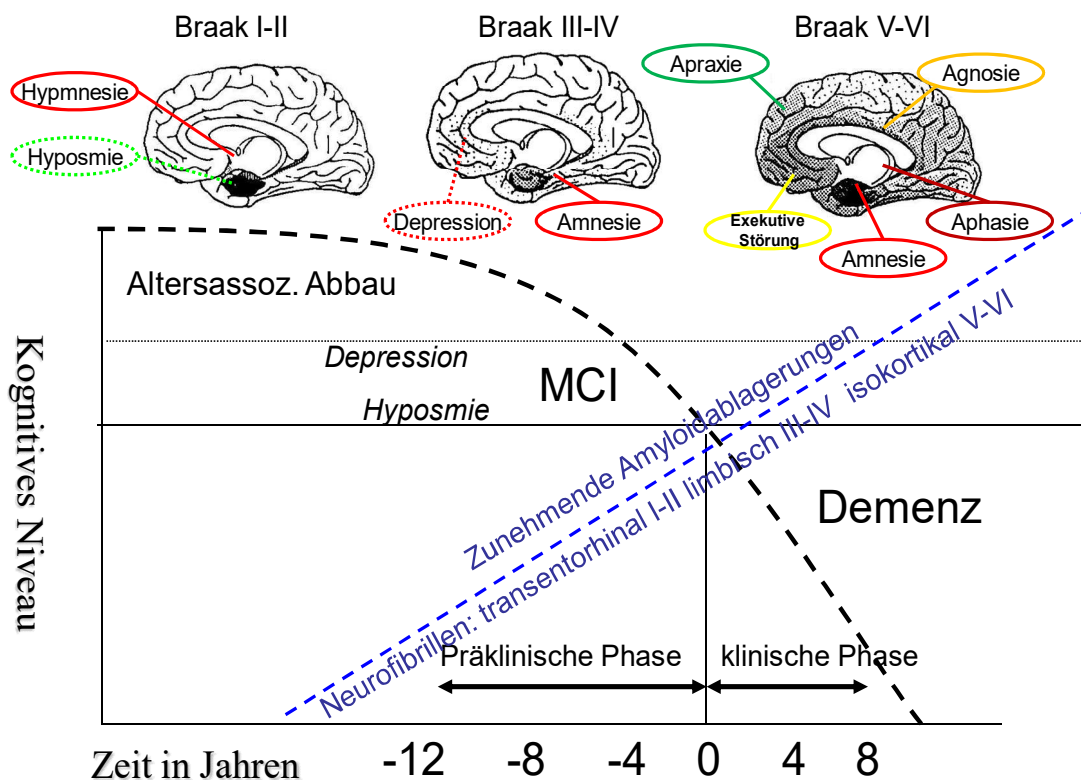


Abbildung 1: Modellhafter Verlauf und Stadieneinteilung der AD mit Zunahme und Lokalisation der Neurofibrilleneinlagerung: (Eschweiler et al., 2010) modifiziert nach (Braak & Braak, 1991)

Das Schaubild zeigt eine modellhafte Darstellung der Entwicklung einer Demenz. Der Frankfurter Neuroanatom Braak analysierte die Gehirne

verstorbenen Patienten und entwickelte daraufhin eine Stadieneinteilung zur Alzheimer-Erkrankung. Später wurde diese Stadieneinteilung auch für das idiopathische Parkinsonsyndrom erarbeitet. Dabei werden sechs Stadien der Alzheimer-Erkrankung entsprechend der Lokalisation der Neurofibrilleneinlagerung unterschieden. Im Stadium I und II finden sich Neurofibrillen im transentorhinalen Kortex bei klinisch noch unauffälligem Verlauf. Im Stadium III und IV erreichen die Neurofibrillen bereits das limbische System. Klinisch zeigen sich bereits erste Anzeichen einer AD. In Stadium V und VI betreffen die Neurofibrillen den gesamten Neokortex bei klinisch voll ausgeprägter AD (Braak & Braak, 1998).

Im Schaubild ist dargestellt, dass die Einlagerung von Neurofibrillen zunimmt - meist noch in einer präklinischen Phase ohne oder mit nur leichten kognitiven Veränderungen. Mit weiterer Zunahme der eingelagerten Neurofibrillen nehmen auch die zuvor noch unauffälligen kognitiven Funktionen so weit zu, dass es das Ausmaß einer mild cognitive impairment (MCI) oder sogar Demenz erreicht. Deutlich wird in dem Schaubild, wie auch in vielen Studien bereits beschrieben, dass es vor Diagnosestellung einer Demenz eine lange präklinische Phase gibt (Forlenza, Diniz, & Gattaz, 2010), in der neuropathologische Veränderungen wie die Einlagerung von Neurofibrillen vorhanden sein können und evtl. auch weiter fortschreiten und akkumulieren, bei der sich ein kognitiver Abbau jedoch noch nicht oder noch nicht so stark nachweisen lässt, dass eine Demenz diagnostiziert werden kann.

Bereits in einer präklinischen Phase, in der bislang nur geringe kognitive Beeinträchtigungen auftreten, sind meist schon neuropathologische Veränderungen nachweisbar, die Stadium III bei Braak oder sogar noch höher entsprechen (Riley, Snowden, & Markesbery, 2002).

So können sich bereits Hinweise auf eine MCI bzw. eine beginnende oder drohende Demenzerkrankung ergeben.

Da bislang keine kausale Therapie verfügbar ist, ist es umso wichtiger, entsprechende Risikofaktoren zu identifizieren sowie Hinweise auf eine dementielle Entwicklung frühzeitig zu erkennen oder besser noch diese ganz zu verhindern.

1.3. MCI – mild cognitive impairment

Die so genannte MCI (mild cognitive impairment) oder zu Deutsch auch LKB (leichte kognitive Beeinträchtigung) bezieht sich auf eine kognitive Beeinträchtigung, die sich zwischen unauffälligen, dem Alter entsprechenden Gedächtnisleistungen und dem frühen Stadium der Demenz befindet (Petersen & Negash, 2008).

Bevor der Begriff der MCI erstmals beschrieben und gebräuchlich wurde, gab es aber bereits mehrere Versuche die kognitiven Verschlechterungen zu beschreiben.

Viktor Kral versuchte bereits 1962 die kognitiven „Altersveränderungen“ als „senescent forgetfulness“ (Altersvergesslichkeit) zu charakterisieren und zu beschreiben (Kral, 1962). Er stellte damals bereits einen Unterschied der kognitiven Leistungen entsprechend dem Alter fest, der mit einer Abnahme der Merkfähigkeit und Erinnerungsfähigkeit mit zunehmendem Alter einhergeht. Er beschreibt und unterscheidet dabei zwei verschiedene Typen der kognitiven Veränderung und bezeichnet diese als „benign senescent dysfunction“ und „malignant dysfunction“.

Zwischen den beiden beschriebenen Formen der kognitiven Veränderung findet Kral einen signifikanten Unterschied in der weiteren Lebenserwartung.

1986 wurde von einer Arbeitsgruppe des „National Institute of Mental Health“ der Begriff „age-associated memory impairment“ (AAMI) als Begriff vorgeschlagen, um Gedächtnisdefizite zu beschreiben, die nicht mehr der Altersnorm entsprechen, die aber auch noch nicht die Kriterien einer Demenz erfüllen (Crook, 1986). Zwar konnten kognitive Defizite festgestellt werden, dennoch konnte leider nicht unterschieden werden, ob es Menschen waren, die ein Risiko für eine pathologische Entwicklung zu einer Demenz hatten oder ob es sich lediglich um eine altersassoziierte Verschlechterung des Gedächtnisses gehandelt hatte.

Eine kanadische Studie (Study of Health and Aging) beschrieb den Begriff „cognitive impairment - no dementia“ (CIND). CIND erfasst aber weit mehr Menschen, da die kognitive Beeinträchtigung sich hierbei nicht nur auf

Demenzen bezieht, sondern auch beispielsweise Lernbehinderungen mit einschließt (Graham et al., 1997).

Bereits in den späten 1980er Jahren wurde erstmals der Begriff der MCI von Reisberg und seinen Mitarbeitern verwendet. 1991 findet man den Begriff der MCI bei Flicker und seiner Arbeitsgruppe (Flicker, Ferris, & Reisberg, 1991). Petersen übernahm ebenfalls mit seiner Arbeitsgruppe 1999 den Begriff der MCI (Petersen et al., 1999). Bis heute hat sich der Begriff der MCI gehalten und wird oftmals als Synonym zum deutschen Begriff der LKB verwendet.

1.3.1. MCI – Klassifikation nach Petersen

Petersen fasste 2008 folgende Kriterien als MCI zusammen (Petersen & Negash, 2008):

- Gedächtnisbeschwerden, die vorzugsweise auch von außenstehenden Personen bemerkt werden
- kognitive Verschlechterung im Verhältnis zur altersentsprechenden Leistung
- Allgemeine kognitive Funktionen sind noch erhalten
- Die Aktivitäten des täglichen Lebens sind nicht beeinträchtigt
- Keine vorhandene Demenz

Die MCI selbst kann in weitere Untergruppen unterteilt werden, wobei der Algorithmus zur Bestimmung dieser Subgruppen in Abbildung 2 gezeigt wird.

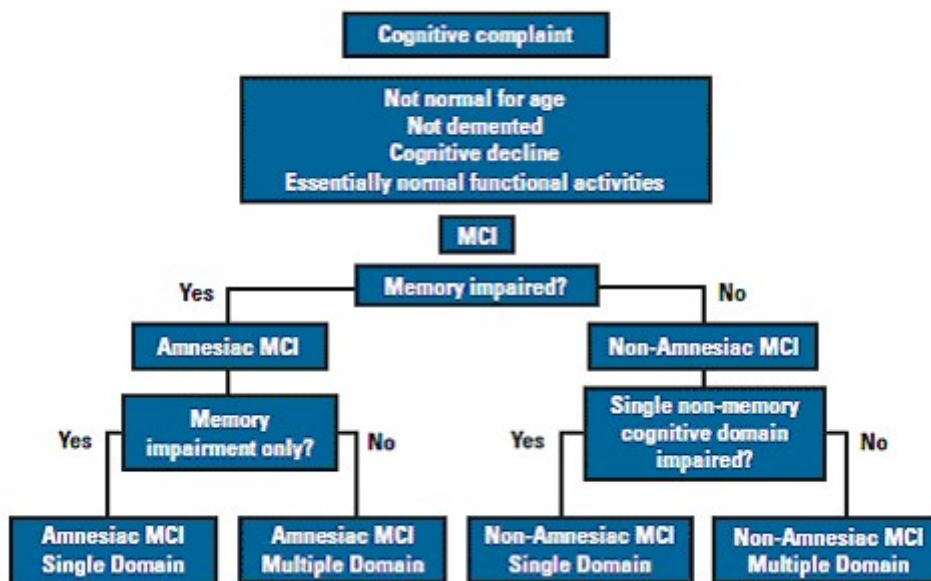


Abbildung 2: Diagnosealgorithmus für MCI und deren Subtypen nach Petersen: Abbildung aus (Petersen & Negash, 2008) mit freundlicher Genehmigung von Ron Petersen.

Unterschieden werden folgende MCI-Subtypen zwischen amnestisch und non-amnestisch MCI (also das Gedächtnis betreffend oder nicht) und jeweils zwischen single und multiple domain (jeweils nur eine oder mehrere Domänen betreffend). In Tabelle 2 ist dies nochmals übersichtlich dargestellt.

Tabelle 2: Subtypen einer MCI

amnesic MCI, single domain	Ausschließlich Gedächtnisdefizite
amnesic MCI, multiple domain	Gedächtnisdefizite und kognitive Defizite in mindestens einer anderen Domäne
non amnesic MCI, multiple domain	Keine Gedächtnisdefizite, aber kognitive Defizite in mehreren anderen Domänen
non amnesic MCI, single domain	Keine Gedächtnisdefizite, aber ein kognitives Defizit in einer anderen Domäne

Die Diagnose einer MCI wird dabei anhand von altersentsprechenden Normwerten getroffen, wie sie z.B. für die CERAD-Testbatterie existieren.

Fraglich ist jedoch, inwieweit eine diagnostizierte MCI auch immer in eine dementielle Entwicklung übergeht. Denn nicht alle Personen mit einer MCI entwickeln im Verlauf auch eine dementielle Erkrankung (Winblad et al., 2004). Kognitive Defizite schreiten nicht bei allen Personen fort. Ganguli und Kollegen beschreiben in ihrer Studie aus dem Jahr 2011 eben diese möglichen Entwicklungen (Ganguli et al., 2011). So können Personen mit einer diagnostizierten MCI entweder stabil bleiben hinsichtlich ihrer Subgruppe der MCI und dem Fortschreiten zu einer Demenz oder sich verschlechtern hinsichtlich der Gruppeneinteilung einer MCI mit beispielsweise einem Übergang von einer MCI single domain in eine MCI multiple domain. Weiter kann es auch vorkommen, dass Personen mit einer diagnostizierten MCI diese im Verlauf nicht mehr aufweisen oder eine Verbesserung hinsichtlich der Gruppeneinteilung erfahren. Hierbei ist beispielsweise ein Übergang von einer multiple domain zu einer single domain möglich.

Ganguli et al. (2011) stellten in ihrer Studie fest, dass das Vorhandensein einer aMCI mit mehreren betroffenen Domänen zu geringeren Verbesserungen im zeitlichen Verlauf führt als bei nicht betroffenen Personen, sowie einer erhöhten Rate an Personen, bei denen die MCI in Richtung einer dementiellen Entwicklung fortschreitet (Ganguli et al., 2011).

Petersen et al. (1999) stellten fest, dass Menschen mit einer MCI häufiger eine AD entwickeln. So entwickelten 12 % der von ihm und seiner Arbeitsgruppe untersuchten Menschen mit MCI pro Jahr eine AD. Die Kontrollgruppe seiner gesunden Probanden entwickelte im Vergleich dazu nur zu 1-2 % jährlich eine MCI oder AD (Petersen et al., 1999).

Hieraus ergibt sich die Fragestellung, inwieweit die Zuordnungen zu einer MCI-Subgruppe stabil sind, also ob und welche Wechsel innerhalb der verschiedenen Subgruppen einer MCI stattfinden und ob sich die Probanden im Verlauf durch Übergang z.B. von einer single zu einer multiple domain eher verschlechtern oder ob auch Verbesserungen möglich sind.

1.3.2. Auftretenswahrscheinlichkeit einer MCI und ihrer Subgruppen

Petersen untersuchte mit seinen Kollegen von 2004 bis zum Jahr 2007 2050 Probanden im Alter von 70 bis 89 Jahren hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit einer MCI. Weitere 669 Personen wurden telefonisch befragt. Als MCI wurde dabei definiert, wer eine Standardabweichung (SD) oder mehr unterhalb des altersspezifischen Durchschnitts lag. Von den untersuchten Probanden waren 1640 (80,0%) kognitiv unauffällig. 329 (16,0%) hatten eine MCI. Eine aMCI lag dabei am Häufigsten vor (N=237; 11,6%). 145 Probanden (7,1%) wiesen dabei eine aMCI single domain auf, 92 Probanden (4,5%) eine multiple domain.

Die naMCI war dabei die seltenere Form der MCI mit 92 Personen (4,5%), wovon 69 Probanden (3,4%) eine single domain aufwiesen und 23 Probanden (1,1%) eine multiple domain (Petersen et al., 2010).

1.4. Risikofaktoren zur Entwicklung einer MCI bzw. Demenz

Es wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, um potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer MCI bzw. AD festzustellen. Dennoch herrscht, auch bedingt durch die nicht einheitlichen Messverfahren und die Unterschiede in der Definition einer MCI, oftmals Uneinigkeit über die Risikofaktoren einer MCI.

Mehrere Faktoren stehen aber im Verdacht, an der Entwicklung einer MCI bzw. Demenz einen begünstigenden Einfluss zu haben.

In Abbildung 3 sind die möglichen Ursachen einer dementiellen Entwicklung in Form einer MCI verschiedener klinischer Ausprägungen dargestellt.

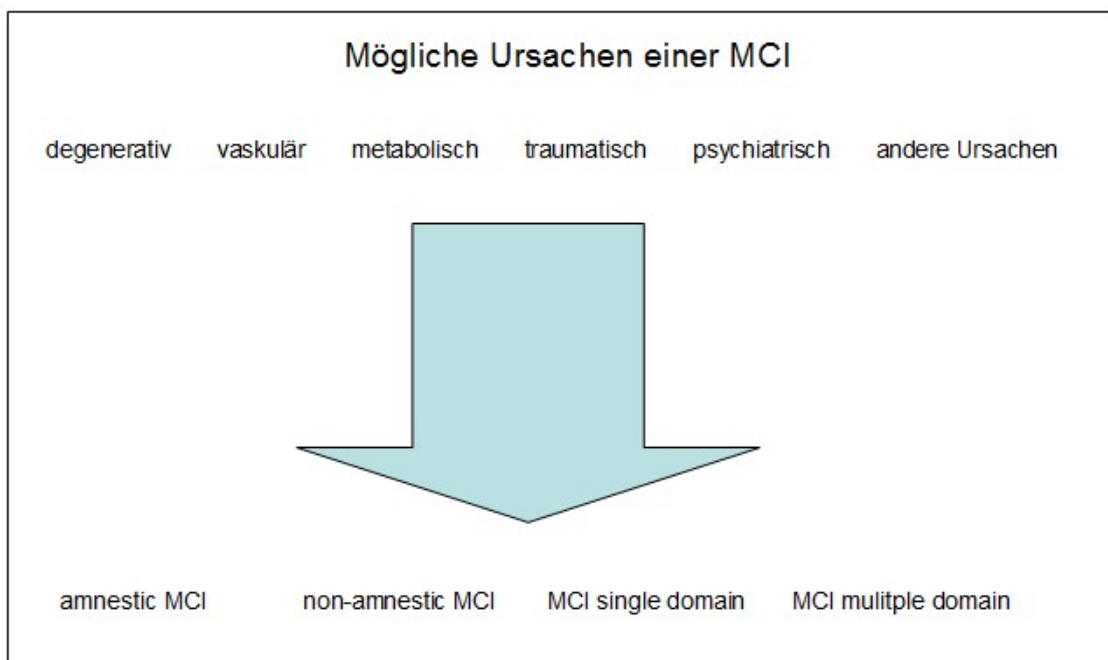


Abbildung 3: mögliche Ursachen einer MCI und deren klinische Ausprägungen; Abbildung nach (Winblad et al., 2004)

Da die Demenz vorwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen ist, ist das zunehmende Alter auch einer der Hauptrisikofaktoren zur Entwicklung einer Demenz. Da gegen das Älterwerden aber nicht präventiv angegangen werden kann, richtet sich das Hauptaugenmerk auf andere mögliche Risikofaktoren wie:

- vaskuläre Risikofaktoren (darunter arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus)
- Schlafstörungen
- Hyposmie
- Depression
- Neuropsychologische Beeinträchtigung
- Familiäre Vorbelastung, genetische Faktoren und Vulnerabilität

Einige dieser möglichen Risikofaktoren wurden bereits ausgiebig in Studien untersucht und werden nachfolgend näher beschrieben.

Risikofaktor Geschlecht

2004 untersuchten Roberts und Kollegen 1640 Personen von 70 bis 89 Jahren, die zur Baseline (BL) unauffällig hinsichtlich einer MCI waren. Von diesen entwickelten im Verlauf 296 Personen eine MCI, wobei Männer deutlich häufiger betroffen waren als Frauen (Roberts et al., 2012).

Auch Petersen und Kollegen kamen auf das Ergebnis, dass die Prävalenz der MCI mit dem Alter zunimmt und bei Männern häufiger auftritt als bei Frauen OR= 1,54 (95% KI: 1,21-1,96) (Petersen et al., 2010). Von den untersuchten 1969 Probanden (ausgenommen demente Probanden), hatten 329 Personen (16%) eine MCI (95% KI: 14,4-17,5). Davon waren 192 Personen männlich (58,4% aller Personen mit MCI) und lediglich 137 Personen weiblich (41,6%). Bei den Probanden ohne MCI waren von den verbleibenden 1640 Personen 810 (49,4%) männlich und 830 (50,6%) weiblich. Bei der Alzheimer Demenz hingegen sind laut einer Metaanalyse von Niu und Kollegen die Frauen in Europa deutlich häufiger von einer Alzheimer Demenz betroffen als die Männer. Die Prävalenz von Männern war mit 3,31% (95% KI: 2,85-3,80) deutlich niedriger als bei den Frauen mit 7,13% (95% KI: 6,56-7,72) (Niu, Alvarez-Alvarez, Guillen-Grima, & Aguinaga-Ontoso, 2016). Hierbei könnte der Bildungsstand der Geschlechter eine Erklärung bieten. In der älteren

Generation waren überwiegend die Männer beruflich tätig und absolvierten eine Lehre oder ein Studium und hatten somit meist mehr Bildungsjahre zu verzeichnen als die überwiegend im häuslichen Bereich tätigen Frauen. Somit könnten die Männer mehr kognitive Reserve haben und daher zwar häufiger in die Gruppe der MCI fallen, allerdings seltener von der Diagnose AD betroffen sein als die Frauen, welche womöglich wegen weniger kognitiver Reserve früher die Diagnose der AD erlangen.

Risikofaktor Alter

Solfrizzi und Kollegen identifizierten in ihrer Studie mit 2963 Personen zwischen 65 und 84 Jahren das Alter als signifikanten Risikofaktor zur Entwicklung einer MCI RR= 5,93 (95% KI: 3,17-11,10) (Solfrizzi et al., 2004).

Protektiver Faktor Bildung

Einige Studien konnten bereits zeigen, dass eine höhere Bildung ein protektiver Faktor zur Entwicklung einer MCI bzw. einer AD sein kann.

Tervo und Kollegen (2004) kamen in ihrer Studie auf ein sehr interessantes Ergebnis, denn von N=549 Probanden hatten im 1.FU nach drei Jahren 66 Probanden eine MCI. Die Probanden, die zum FU eine MCI entwickelt hatten, unterschieden sich hochsignifikant ($p < 0.001$) zu den Non-Convertern durch ihre niedrigere Bildung (Ausbildung in Jahren 7.4 ± 2.4 vs. 9.6 ± 3.4) (Tervo et al., 2004). Tervo und Kollegen gehen dabei von einer kognitiven Reserve der höher Gebildeten aus, weswegen bei diesen die klinischen Symptome einer Demenz vermutlich erst später auftreten (Tervo et al., 2004). Laut Stern und Kollegen sei dann aber der kognitive Abbau bei höher Gebildeten, sobald diese symptomatisch werden, deutlich schneller ($p = 0.057$) (Stern, Albert, Tang, & Tsai, 1999).

Auch Solfrizzi und Kollegen bestätigen in ihrer Studie den Zusammenhang, dass Bildung ein protektiver Faktor hinsichtlich der Entwicklung einer MCI bzw. einer AD ist RR= 0,06 (95% KI: 0,03-0,10) (Solfrizzi et al., 2004).

Ebenso konnten Petersen und Kollegen zeigen, dass die Prävalenz der MCI mit steigender Zahl der Bildungsjahre sinkt. So wiesen 30,2% der Probanden mit weniger als neun Bildungsjahren die Kriterien einer MCI auf, wohingegen nur 11% der Probanden mit mehr als 16 Bildungsjahren eine MCI aufwiesen (Petersen et al., 2010).

Hypertonie als Risikofaktor

Tervo und Kollegen untersuchten in ihrer Studie, ob arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für eine MCI darstellen könnte. Die Hypertonie wurde dabei definiert als ein systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder ein diastolischen Wert von ≥ 95 mmHg. Dabei stellte die medikamentös behandelte Hypertonie tatsächlich einen signifikanten Risikofaktor zur Entwicklung einer MCI dar OR=1,86 (95% KI: 1,05-3,29) (Tervo et al., 2004).

Risikofaktor Nikotin

In der Honolulu-Asia-Aging-Studie (Tyas et al., 2003) wurden über mehrere Jahrzehnte (N=3734) Männer untersucht, wobei ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und der Entwicklung einer AD in höherem Alter nachgewiesen werden konnte. Das Risiko für neuropathologische Veränderungen (Amyloid-Plaques) bei Nikotinabusus korrelierte in der Studie mit den pack years an gerauchten Zigaretten. Bei mittelmäßigem Nikotinabusus ergab sich eine OR= 2,18 (95% KI: 1,07-4,69) und bei schwerem Nikotinabusus eine OR= 2,40 (95% KI: 1,16-5,17) (Tyas et al., 2003).

Reitz und Kollegen untersuchten verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung einer AD bei älteren Personen. Sie untersuchten 1051 Personen in 18 Monatsabständen zwischen 1999 und 2007. Als Raucher wurde dabei deklariert, wer mindestens eine Zigarette pro Tag über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr geraucht hat. Die Raucher wurden dabei weiter unterteilt in Ex-Raucher und aktuell noch Rauchende. Von den 1051 Personen, die untersucht wurden, waren noch 91 (8,7%) Personen aktuell Raucher. Die

aktuell noch Rauchenden wiesen dabei eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, eine AD zu entwickeln OR= 2,52 (95% KI: 1,03-6,19); $p \leq 0.04$ (Reitz et al., 2010).

Allerdings finden sich auch Studien, in denen versucht wurde, die amnestic MCI mit transdermalem Nikotinplaster (15 mg täglich) zu therapieren. So konnte Newhouse mit seinen Kollegen 2012 in einer doppelblinden Studie mit 67 Probanden zeigen, dass sich bei den 34 Probanden, bei welchen das Nikotinplaster angewendet wurde, signifikante Verbesserungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und psychomotorischer Reaktionszeit auftraten (Newhouse et al., 2012).

Risikofaktor Alkoholkonsum

2004 untersuchte Letenneur den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dessen Auswirkung auf die Entwicklung einer Demenz. Bei den Personen, welche einen bis drei alkoholische Drinks am Tag tranken, zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko zur Entwicklung einer Demenz HR: 0,58 (95% KI: 0,38-0,90) (Letenneur, 2004).

Xu untersuchte mit seiner Arbeitsgruppe 2009 176 Patienten, bei denen bereits eine MCI festgestellt wurde. Nach zwei Jahren wurden diese wieder untersucht. Signifikant zeigte sich, dass Personen mit leichtem bis moderatem Alkoholkonsum (auf die Lebenszeit gesehen ≤ 300 kg Alkohol) im MMS-Test besser abschnitten als Personen, die keinen Alkohol ($p \leq 0.05$) oder > 300 kg Alkohol tranken ($p \leq 0.01$). Allerdings wiesen die Personen, die > 300 kg Alkohol in ihrem Leben tranken, nach zwei Jahren ein höheres Demenzrisiko auf, als die Personen, die keinen oder wenig Alkohol tranken ($p \leq 0.05$). Ein moderater Lifetime-Alkoholkonsum dürfte daher mit einem verminderten Risiko einhergehen, aus einer MCI eine Demenz zu entwickeln (Xu et al., 2009).

Risikofaktor Schlafstörung

McKinnon und Kollegen untersuchten und befragten 158 Personen mit MCI hinsichtlich ihrer Schlafqualität und konnten zeigen, dass Personen mit MCI

signifikant häufiger auch unter Schlafstörungen litten ($\chi^2=8,77$; $p\leq 0.003$) als Personen ohne MCI (McKinnon et al., 2014).

Auch Dlugaj und Kollegen kamen 2014 zu dem Ergebnis, dass schlechte Schlafqualität mit dem Auftreten einer MCI assoziiert ist OR= 1,40 (95% KI: 1,02-2,03). Ebenso waren Durchschlafstörungen mit einer MCI assoziiert OR= 2,23 (95% KI: 1,27-4,63). Schwere Einschlafstörungen sowie frühes morgendliches Erwachen waren hingegen hauptsächlich mit dem Subtyp der amnestic MCI assoziiert, wohingegen Durchschlafstörungen mit dem Subtyp der non amnestic MCI assoziiert waren (Dlugaj et al., 2014).

Risikofaktor Hyposmie

Hyp- bzw. Anosmie, also eine verminderte oder fehlende Geruchswahrnehmung, ist oftmals für die Parkinsonerkrankung untersucht und beschrieben. Aber bereits im Jahre 2000 untersuchten Devanand und Kollegen den Geruchssinn bei Personen mit einer MCI. Ausgewählt wurden hierbei 77 Personen mit einer MCI, welche halbjährlich bis jährlich untersucht wurden. Von diesen 77 Personen mit MCI wiesen nach 2 Jahren bereits 19 Personen eine AD auf. Auffallend in dieser Studie ist, dass vor allem jene Personen, die in ihrem Geruchssinn gemindert sind, sich diesem aber nicht bewusst waren, vermehrt in eine AD konvertierten (Devanand et al., 2000).

Olichney und Kollegen untersuchten in ihrer Studie das Vorliegen von Anosmie bei Demenzpatienten. Sie unterschieden dabei zwischen der Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ und der Alzheimer Demenz ohne Lewy-Körperchen. 11 von 17 Probanden mit Lewy-Körperchen-Demenz (64,7%) wiesen dabei eine Anosmie auf. Getestet wurde die Butanol-Geruchsschwelle. Als Anosmiker wurde dabei bezeichnet, wer auf einer Skala von 0-9 Punkten ≤ 1 Punkt hatte. Von den Probanden mit reiner AD erfüllten 20 von 89 Probanden (22,5%) die Kriterien einer Anosmie (Olichney et al., 2005).

Auch Roberts und Kollegen veröffentlichten im Jahr 2016 eine Studie, in der 1630 Probanden in den Jahren 2010 bis 2014 alle 15 Monate untersucht wurden. Zur Testung der olfaktorischen Leistung wurde der Brief-Smell-

Identification-Test angewendet. Roberts und seine Arbeitsgruppe konnten hierbei zeigen, dass eine olfaktorische Beeinträchtigung vermehrt in Zusammenhang mit der Entwicklung einer aMCI und dem Übergang einer MCI zur AD steht $HR=1,10$ (95% KI: 1,04-1,16); $p \leq 0.001$ (Roberts et al., 2016).

Risikofaktor Depression

Modrego und Ferrandez fanden in ihrer Studie bereits 2004 heraus, dass Patienten mit aMCI und Depression mehr als zweimal so häufig eine AD entwickeln als Patienten mit aMCI ohne Depression. Sie untersuchten hierzu 114 Personen mit aMCI und verfolgten deren weitere Entwicklung über einen Zeitraum von etwa drei Jahren. Zur Baseline (BL) lag bei 36% (N=41) der Probanden eine aMCI mit Depression vor. Nach drei Jahren lag bei 51,7% (N=59) eine AD vor. Von den Personen mit Depression entwickelten 85% (N=35) eine Demenz. Vergleichsweise dazu entwickelten nur 32% (N=24) der Personen ohne Depression eine Demenz $RR= 2,6$ (95% KI: 1,8-3,6). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Personen mit aMCI und Depression früher eine Demenz entwickelten (Modrego & Ferrandez, 2004).

Panza und Kollegen analysierten 2010 mehrere Studien hinsichtlich des Auftretens einer Depression bei Personen mit MCI. Die Inzidenz von depressiven Symptomen variierte dabei von 11,7 bis 26,6/100 Personen pro Jahr. Die Ergebnisse waren nicht eindeutig hinsichtlich der Frage, ob eine bei MCI vorliegende Depression ein Risikofaktor zur schnelleren Progression in eine Demenz ist oder ob die depressiven Symptome eher eine frühe Manifestation der Demenz darstellen, zumal die Neuropathologie, die MCI oder Demenz verursacht ebenso für depressive Symptome verantwortlich sein könnte (Panza et al., 2010).

Risikofaktor subjektive Gedächtnisstörungen

Luck und Kollegen untersuchten 2015 in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen subjektiv angegebenen Gedächtnisbeschwerden bei Personen über 75 Jahren und dem Auftreten einer Demenz. Von 443 gesunden Probanden

entwickelten 13,1% (N=58) zum Follow-up (FU) nach etwa 5 Jahren eine Demenz. Signifikant häufiger entwickelten die Personen eine Demenz, welche bereits vorab subjektive Gedächtnisschwierigkeiten äußerten (18,5% vs. 10,0%; $p \leq 0.01$) (Luck et al., 2015). Auch dies könnte ein frühzeitiger Indikator für eine beginnende Demenz sein.

Auch Mitchell kam mit seiner Arbeitsgruppe auf das Ergebnis, dass Personen mit subjektiven Orientierungsstörungen vermehrt eine MCI oder eine Demenz entwickeln. Nach 4 Jahren wiesen 14,1% der Probanden mit subjektiven Gedächtnisproblemen eine Demenz auf. 26,6% erfüllten sogar die Kriterien einer MCI (95% KI: 5,3-39,7). Schlussfolgernd kamen Mitchell und Kollegen zu dem Ergebnis, dass etwa 2,3% der Personen mit subjektiven Gedächtnisschwierigkeiten im Verlauf von einem Jahr eine Demenz entwickeln und circa 6,6% der Probanden eine MCI (Mitchell, Beaumont, Ferguson, Yadegarfar, & Stubbs, 2014).

Jacus und Kollegen verglichen 2014 verschiedene Studien und Reviews hinsichtlich der subjektiven Gedächtnisschwierigkeiten und möglicher Einflüsse auf die Entwicklung einer MCI oder AD. Sie konnten dabei auf die sehr kontroversen Ergebnisse der verschiedenen Studien hinweisen. So war es in der Praxis jedoch kaum möglich, die Komplexität und die ganzen Unterschiede der subjektiv angegebenen Gedächtnisstörungen zu erfassen und diese standardisiert nachweisbar oder gar messbar zu machen. Die Diagnose der AD wird immer noch vorherrschend gestellt über das Verlernen bzw. den Verlust einer Fähigkeit, welche zuvor vorhanden war.

Einige Studien konnten nachweisen, dass keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Demenzausprägung und dem Bewusstsein der Beschwerden besteht (Jacus et al., 2014). Hier könnten weitere Studien durchaus sinnvoll sein.

1.5. Drop-out-Analyse – Ergebnisse verschiedener Studien

Die Drop-out-Analyse dient der näheren Betrachtung all jener Probanden, die am FU nicht mehr teilgenommen haben. Dies wirft die Fragestellung auf, ob es systematische Gründe für deren Ausscheiden aus der Studie bzw. die Nichtteilnahme am FU geben könnte. Womöglich weisen Personen, die nicht mehr am FU teilgenommen haben, ein erhöhtes Risikoprofil für Neurodegeneration auf. Möglicherweise gibt es Unterschiede in demographischen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Bildung, die sie von den Completern unterscheiden. Eventuell könnte man durch Identifizierung von Risikofaktoren auch dem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie entgegenwirken.

Tervo et al. untersuchten zur BL (Oktober 1997 bis November 1998) 1150 Personen hinsichtlich verschiedener möglicher Risikofaktoren einer MCI. Von den 1150 Probanden waren zur BL 747 Probanden kognitiv unauffällig und eigneten sich daher zur weiteren Untersuchung im 1.FU (März 2000 bis Mai 2002). Zum 1.FU konnten 550 der ursprünglich 747 Probanden erneut untersucht werden.

Die Analyse der Drop-outs und der Vergleich mit den Completern ergab, dass die Probanden, die weiterhin an der Studie teilnahmen, eine höhere Bildung aufwiesen als die Dropouts (9.3 ± 3.4 vs. 8.7 ± 3.4 , $p=0.031$) und weniger häufig die Diagnose eines Diabetes gestellt wurde (6.5 vs. 12.2%, $p \leq 0.021$) (Tervo et al., 2004). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für das Alter, das Geschlecht, Hypertonie und die Prävalenz von kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen, sowie auch nicht für den ApoE $\epsilon 4$ Trägerstatus (Tervo et al., 2004).

In der Studie von Roberts und seinen Kollegen nahmen zur BL 1640 Probanden teil, welche hinsichtlich ihrer Entwicklung einer MCI untersucht wurden. 151 Personen (9,2%) nahmen am FU nicht wieder teil. Von diesen nahmen 26 Personen auf Grund eines örtlichen Umzugs nicht mehr teil, die anderen 125 Personen verweigerten aus anderen Gründen die weitere Studienteilnahme. Diese Drop-outs hatten im Vergleich zu den Completern weniger Bildungsjahre

(55% der Drop-outs hatten ≤ 12 Bildungsjahre, wohingegen von den Completern nur 43,2% ≤ 12 Bildungsjahre aufwiesen). Die Drop-outs dieser Studie unterschieden sich hinsichtlich ihrer Bildungsjahre signifikant von den Completern ($p \leq 0.006$). Hinsichtlich Alter und Geschlecht gab es aber keine bedeutenden Unterschiede (Roberts et al., 2012).

Bei beiden Studien hatten die Drop-outs eine geringere Anzahl an Bildungsjahren als die Completer, wohingegen Faktoren wie das Alter oder das Geschlecht keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich von Drop-outs und Completer lieferten. Dies wirft die Fragestellung auf, ob mehr Bildungsjahre auch mehr Interesse an der Fortführung der Studienteilnahme bewirken.

1.6. Fragestellung

Die MCI ist als Übergangsphase zu einer möglichen dementiellen Erkrankung vom Gesunden zum Dementen unumstritten. Trotzdem sind noch verschiedene Fragen offen:

Wie unterscheiden sich Probanden, die eine MCI entwickeln, im Vergleich zu den Nicht-Betroffenen anhand demographischer Variablen und der Ausprägung von Risikofaktoren? Wie stabil ist die MCI-Kategorisierung in einer Hochrisikostichprobe für Neurodegeneration?

Folgende konkrete Fragen sollen untersucht werden:

- I. Unterscheiden sich Personen, welche im 2-Jahresverlauf eine amnestic MCI entwickelt haben, hinsichtlich **demographischer Eigenschaften** (Geschlecht, Alter, Bildung) von Personen, die keine aMCI entwickelt haben?
- II. Unterscheiden sich Personen, welche im 2-Jahresverlauf eine amnestic MCI entwickelt haben, hinsichtlich der **Risikofaktoren für eine Alzheimer Demenz** (vaskuläres Risiko, Hyposmie, Depression) von Personen, die keine aMCI entwickelt haben?
- III. Weisen Personen, die nicht mehr an der Folgeuntersuchung teilgenommen haben, ein erhöhtes Risikoprofil für Neurodegeneration auf?
- IV. Wie stabil ist die Diagnose und Kategorisierung in MCI-Subgruppen im 2-Jahresverlauf? Welche Wechsel lassen sich bei der Diagnose (z.B. Remission) und der Eingruppierung (z.B. single zu multiple domain und umgekehrt) feststellen?

2. Methode

Nachfolgend wird näher auf die TREND-Studie, deren Ziele und deren Ablauf eingegangen. Von besonderer Bedeutung zur Erhebung der Daten und anschließender Datenanalyse war für die Fragestellungen vor allem die Anamnese sowie der CERAD-PLUS, welcher als neuropsychologische Testbatterie zum Einsatz kam. Die Inhalte des CERAD-PLUS werden nachfolgend genauer beschrieben. Der CERAD-PLUS als neuropsychologische Testbatterie kam zum Einsatz, da dieser im deutschsprachigen Raum sehr verbreitet und akzeptiert ist und dieser sowohl unmittelbare als auch verzögerte konstruktive Praxis, Merkfähigkeit sowie Wortflüssigkeit und Wortfindung berücksichtigt. Der CERAD-PLUS ist ein akzeptierter Test, um die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden zu messen und liefert somit die Möglichkeit zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Probanden sowie deren Veränderungen bei Wiederholung des Tests im FU.

2.1. Die TREND-Studie

Die TREND-Studie (Tübinger Erhebung von **Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration**) ist eine prospektive Studie, die über 20 Jahre in zweijährigem Abstand Probanden untersucht.

Die Studie startete im Jahre 2009/2010 und wird gemeinsam von der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und vom Zentrum für Neurologie in Tübingen durchgeführt.

Ziel der Studie ist es, Risikofaktoren zu identifizieren, die sich zu einer Alzheimer Demenz (AD) oder Parkinsonerkrankung (PD) entwickeln könnten. Es soll die Phase genutzt werden, in der die Erkrankung zwar noch nicht ausgebrochen ist, dennoch aber klinische Symptome vorhanden sind. Denn wichtig ist vor allem bei der AD die Früherkennung der Erkrankung, da es für die AD bislang keine kausale Therapie gibt. Durch die Früherkennung und die Evaluierung von Risikofaktoren, kann auf der einen Seite versucht werden, Risikofaktoren zu eliminieren oder diesen entgegenzuwirken und auf der

anderen Seite sollen nach Möglichkeit standardisierte Screeningtests gefunden werden, die eine noch frühere Diagnose von Alzheimer und Parkinson ermöglichen. Da bei diesen Erkrankungen oftmals jahrelang unerkannt Nervenzellen zugrunde gehen, kommen entsprechende Therapien bei Diagnosestellung bereits zu spät. Eine effektive Therapie muss also noch im präklinischen Stadium ansetzen, dessen Erkennung entsprechend sensitive Instrumente und Tests benötigt.

Die inzwischen knapp 1200 Probanden der TREND-Studie sind zwischen 50 und 85 Jahre alt. Sie gehören entweder einer Gruppe an, die durch eine Geruchswahrnehmungsstörung (Hyposmie), REM-Schlafstörung oder eine Depression (nach Eigenaussage oder ärztlicher Diagnose) eventuell prädestiniert sein könnten, ein höheres Risiko für die Erkrankung an AD oder PD zu haben, oder sie gehören der Kontrollgruppe an. Zu den drei hier bereits erwähnten potentiellen Risikofaktoren werden auch weitere mögliche Risikofaktoren genauer untersucht. Dazu gehören u.a. auch Auffälligkeiten im Ultraschall des Gehirns, eine autonome Dysfunktion oder die verminderte Bewegung einer Körperhälfte bei starker körperlicher Aktivität. Der Kontrollgruppe gehört an, wer klinisch keinerlei Anzeichen einer Demenzerkrankung oder der gerade erwähnten Risikofaktoren aufweist.

Die Rekrutierung erfolgte in zwei Wellen. Zur BL wurden 715 Personen mit einem Schwerpunkt auf Risikofaktoren rekrutiert. Hierzu wurden alte Datenbanken von Patienten mit Depression (SALOME-Studie), sowie Zeitungsannoncen und Informationsveranstaltungen genutzt. Zum 1.FU wurde die Kohorte der ausgelaufenen PRIPS-Studie (Prospective Validation of Risk Factors for the Development of Parkinsonian Syndromes) in die TREND-Studie integriert.

Vorab gab es eine telefonische Abklärung über Ein- und Ausschlusskriterien aller interessierter Personen.

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- Alter von 50 bis 80 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Keine Einwilligungsfähigkeit gegeben
- Erkrankungen, die eine Studienteilnahme unmöglich machen
- Schwere psychische und neurologische Erkrankungen (ausgenommen Depression)
- Einnahme von Antipsychotika / Valproat in den vergangenen 3 Monaten
- Einnahme von Benzodiazepinen, die die Äquivalenzdosis für Lorazepam von 1,5 mg/Tag überschreiten
- Selbstständige Lebensführung nicht möglich
- Diagnostizierte Demenz oder kognitive Defizite, die nicht durch beispielsweise eine Demenz erklärbar sind
- Konkrete Umzugspläne, die eine längerfristige Studienteilnahme unmöglich machen

Ablauf der TREND-Studie

Die Probanden durchliefen in circa dreieinhalb Stunden nacheinander acht verschiedene Untersuchungsstationen. Diese beinhalteten folgende Untersuchungen:

1. Anamnese (Erhebung der Krankheitsdaten mit Vorerkrankungen und Medikation)
2. Blutentnahme mit Gewinnung von Plasma, Serum und DNA zur Untersuchung genetischer Veränderungen und deren Genprodukten.
3. Neurologische Untersuchung mit Überprüfung der Motorik, Reflexe, Koordination, Sensibilität und des Hirnnervenstatus

4. Ultraschalluntersuchung des Gehirns und der gehirnversorgenden Gefäße
5. Evozierte Potentiale des Nervus Vagus: während der Reizung des Nervus Vagus wurden die Hirnströme mittels EEG abgeleitet. Untersucht wurde, ob es Veränderungen der Hirnnervenkerne des Nervus Vagus oder der Informationsweiterleitung des Nervs zu seinen Kerngebieten im Hirnstamm gab.
6. Zur Überprüfung des Gedächtnisses und der Konzentration kam der CERAD-Plus zum Einsatz. Dieser wird nachfolgend unter 2.2. CERAD-Neuropsychologische Testbatterie noch näher erläutert.
7. Feinmotorik: Hier wurden die Probanden mit rhythmischem Fingertippen nach Geschwindigkeit oder bestimmter Metronomvorgabe feinmotorisch untersucht. Der Purdue Pegboard Test stellte die Geschicklichkeit der Probanden auf die Probe, in dem kleine Metallstiftchen in Höchstgeschwindigkeit in ein dafür vorgesehenes Brett gesteckt wurden. Dies geschah mit der dominanten Hand, der nicht dominanten Hand und mit beiden Händen simultan.
8. Die Messung von Hirnaktivierung durch dynamische Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut erfolgte durch die Nahinfrarotspektroskopie. Als Paradigma diente eine zeitgleich stattfindende Wortfindungsaufgabe.
9. Bewegungsanalyse: Das Bewegungsverhalten der Probanden wurde mittels eines Sensors aufgezeichnet (durch einen Gürtel auf der Lendenwirbelsäule angebracht). Die Bewegungsabläufe beinhalteten ruhiges Stehen mit offenen und geschlossenen Augen, im Kreis gehen, Sitz-Stand-Transfer, gehen einer Strecke von 20 Metern. Einige dieser Bewegungsabläufe wurden mit Denkaufgaben kombiniert (Dual Task).
10. Durch einen Farbsehtest sollten feine Farbnuancen unterschieden werden und die Farben, die sich nur geringfügig unterscheiden, in richtiger Reihenfolge angeordnet werden.

11. Testung der Riechfähigkeit: Der Proband musste zwischen vier verschiedenen vorgegebenen Düften an einem Riechstift den richtigen Duft identifizieren.

Des Weiteren kamen diverse Fragebögen zur Schlafqualität, Stimmung, Antrieb und dem Gedächtnis zum Einsatz.

2.2. CERAD - Neuropsychologische Testbatterie

Im Rahmen der TREND-Studie kam der CERAD-PLUS (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) als neuropsychologische Testbatterie zum Einsatz. Das „Plus“ steht hierbei für die beiden zusätzlichen Tests, den „Trail Making Test A und B“ und die „Phonematische Flüssigkeit“ (S-Wörter).

Inhalte des CERAD

Im Folgenden werden alle elf Kennwerte des in der TREND-Studie verwendeten CERAD-PLUS vorgestellt:

1. Semantische Wortflüssigkeit: innerhalb 60 Sekunden sollten möglichst viele zu einer bestimmten Kategorie gehörenden Dinge aufgezählt werden. Hierbei wurde die Kategorie „Tiere“ genannt.
2. Boston Naming Test: 15 Objekte mussten auf Bildern erkannt und richtig benannt werden. Pro Bild wurde eine maximale Antwortzeit von zehn Sekunden gewährt.
3. MMSE nach Folstein: der Mini-Mental-Status-Test umfasste Fragen zur Orientierung, dem Gedächtnis und der Konzentration, um beispielsweise Aufforderungen in korrekter Weise auszuführen. Maximal waren 30 Punkte beim Mini-Mental-Status-Test zu erreichen.
4. Hierbei sollte der Proband eine Wortliste mit zehn Wörtern einzeln nacheinander lesen (im Abstand von zwei Sekunden pro Wort) und diese dann aus dem Gedächtnis versuchen wiederzugeben. Dieser Test wurde dreimal in gleicher Weise nacheinander durchgeführt, wobei die Wörter zwar gleichblieben, sich aber deren Reihenfolge änderte. Ein verzögerter Abruf der Wörter erfolgte später im Verlauf.
5. Nun wurden nacheinander vier Figuren gezeigt (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel), welche von Vorlagen abgezeichnet werden sollten.

6. Nach dem Abzeichnen der vier Figuren in der Aufgabe zuvor, mussten die in Aufgabe vier gelernten zehn Wörter in maximal 90 Sekunden erneut wiedergegeben werden.
7. Wiedererkennen einer Wortliste: Aus einer Liste von insgesamt 20 Wörtern sollte der Proband diejenigen zehn Wörter herausfinden, die er in der Aufgabe zuvor präsentiert bekam und sich zuvor eingepägt hatte.
8. Die in Aufgabe fünf gezeichneten Figuren sollten nun ohne Vorlage aus dem Gedächtnis nochmals aufgezeichnet werden. Ebenso die in dem Mini-Mental Test gezeichneten sich überschneidenden Fünfecke.
9. Beim Trail Making Test A mussten nacheinander die Zahlen 1-25 in größtmöglicher Geschwindigkeit und aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden, wohingegen beim Trail Making Test B ebenfalls in nachfolgender Reihenfolge jeweils eine Zahl mit einem Buchstaben des Alphabets zu verbinden war.
10. Die Phonematische Flüssigkeit wurde anhand von S-Wörtern getestet. Hierbei hatte der Proband 60 Sekunden Zeit, um so viele Wörter wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ zu nennen.

2.3. Diagnose der MCI

Bei der TREND-Studie wurde die Einteilung der MCI nach Petersen übernommen (vgl. dazu auch Abbildung 2).

Demnach wurden die klassischen vier MCI-Subgruppen übernommen:

- **Amnestic MCI single domain:** nur Gedächtnis auffällig, keine andere Domäne
- **Amnestic MCI multiple domain:** Gedächtnis und mindestens eine andere Domäne auffällig
- **Non-amnestic MCI single domain:** eine Domäne auffällig (außer Gedächtnis)
- **Non-amnestic MCI multiple domain:** mindestens zwei Domänen auffällig (außer Gedächtnis)

Die Kriterien zur Unterteilung in eine single- bzw. eine multiple domain sind ebenfalls bereits erläutert worden (vgl. Tabelle 2).

Folgende Domänen wurden zur Diagnostizierung einer MCI herangezogen und sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3: erfasste Domänen zur Diagnosestellung einer MCI

Gedächtnis	Verzögerter Abruf Wortliste und Figuren
Sprache	BL: Boston naming Test, verbale Flüssigkeit (Kategorien) 1.FU: Boston naming Test, verbale Flüssigkeit (phonematisch)
Exekutivfunktion	Trail Making Test B
visuokonstruktive Fähigkeiten	Abzeichnen von Figuren

Die Daten der verschiedenen Subtests wurden gepoolt, altersangepasst und z-normiert. Die Einteilung der MCI erfolgte in zwei Schweregrade, die folgendermaßen definiert wurden:

- Lockereres Kriterium einer MCI mit Cut-off bei $SD \leq -1,0$
- Strengeres Kriterium einer MCI mit Cut-off bei $SD \leq -1,5$
- Vereinzelt erfolgten zudem Gruppenvergleiche zwischen den Probanden mit milderer Form der MCI ($-1,5 < SD \leq -1,0$) und der stärker ausgeprägten Form der MCI ($SD \leq -1,5$)

Als weiterer Bestandteil des CERAD wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) eingesetzt. Der MMST wurde 1975 von Folstein und seinem Kollegen entwickelt (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Ziel sollte sein, kognitive Defizite zu erkennen und zu evaluieren. Daher beinhaltet und testet der MMST folgende Aufgaben:

- Zeitliche und örtliche Orientierung
- Sofort und verzögert abrufbares verbales Gedächtnis
- Sprache
- Arbeitsgedächtnis
- Ausführende Praxis

In unserer TREND-Studie wurde dies wie folgt umgesetzt:

- Fragen zur zeitlichen und örtlichen Orientierung
- Nachsprechen und verzögerter Abruf von drei Wörtern (in unserer Studie: Zitrone, Schlüssel, Ball)
- Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „PREIS“
- Benennen einer gezeigten Armbanduhr sowie eines Bleistifts
- Nachsprechen des Satzes „BITTE KEINE WENN UND ABER“
- Lesen einer Aufgabe und Ausführen dieser Aufgabe („SCHLIEßEN SIE IHRE AUGEN“)
- Erfüllung einer dreigeteilten vorher erklärten Aufgabe:

„Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, falten Sie es mit beiden Händen und legen es dann auf Ihren Schoß!“

- Das Schreiben eines vollständigen Satzes.
- Das Abzeichnen einer Figur mit zwei sich überschneidenden Fünfecken.

Die maximal erreichbare Punktzahl im MMST sind 30 Punkte.

Die Einteilung und Zuordnung der sich beim MMST ergebenden Werte wurde bei der TREND-Studie folgendermaßen festgelegt und bewertet:

≥ 27 Punkte: Es ist von keiner kognitiven Beeinträchtigung auszugehen. Das weitere Procedere hängt von der CERAD-Auswertung ab.

24-26 Punkte: Das Einverständnis des Probanden vorausgesetzt, wurde Rücksprache mit Angehörigen des Probanden gehalten, um nähere Informationen über den Probanden und evtl. aufgefallene Veränderungen zu erhalten. Das Procedere ist weiter abhängig von den weiteren CERAD-Ergebnissen, den Informationen nach Angehörigenrücksprache und dem Wunsch des Probanden.

≤ 23 Punkte: Die Akten aller Probanden, die im MMST weniger als 23 Punkte erreichten, wurden markiert. Um die weiteren Testergebnisse der Probanden nicht zu beeinflussen, wurden die Probanden erst am Ende der gesamten Testrunde darauf angesprochen und in die Memory-Clinic zur weiteren Abklärung eingeladen.

Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an die S3 Leitlinie Demenzen (DGPPN, Langversion - 1.Revision, August 2015), welche auf das NICE (*Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care*, 2007) und das IQWiG ((IQWiG), Köln 2007) zurückgeht.

Die erfolgte Einteilung und Bewertung des MMST ist vor allem für die klinische Nachverfolgung der Patienten von Relevanz und spielt für die nachfolgenden Berechnungen der Doktorarbeit keine Rolle.

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 21. Um Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurde bei kategorischen Datensätzen der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für einen Gruppenvergleich mit dimensional Werten wurde eine ANOVA benutzt. Ein p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Kohorte REM-Schlafstörung

Neben dem Anamnesegegespräch wurde folgender Fragebogen verwendet, um gesunde Probanden von Probanden mit REM-Schlafstörung zu unterscheiden: REM Sleep Behaviour Disorder - Screening Questionnaire“ (RBD-SQ) (Stiasny-Kolster et al., 2007).

Gemäß der International Classification of Sleep Disorders (ICSD) (AASM, 2011) wurde eine REM-Schlafstörung diagnostiziert, wenn mindestens fünf Fragen des RBD-SQ bejaht wurden, sowie gemäß ICSD traumbezogene Bewegungen des Körpers oder der Glieder im Schlaf vorhanden waren.

Weiter sollte von folgenden Kriterien mindestens eines noch erfüllt sein, damit von einer REM-Schlafstörung ausgegangen werden kann:

- potentiell gefährdendes Schlafverhalten
- Auslebung von Träumen
- Beeinträchtigung des Schlafes durch Körperbewegungen

Hyposmiekohorte

Die Personen wurden nach der Sniffin-Sticks-Testbatterie in Normosmiker, Hyposmiker und Anosmiker unterteilt. Der Sniffin-Sticks-Test wurde mit drei Unterkategorien (Identifikation, Diskriminierung und Schwellenbestimmung) durchgeführt. Diese wurden zu einem Summenscore, dem TDI zusammengefasst. Als Hyposmiker wurde bezeichnet, wer ein Riechvermögen unterhalb der 10. Perzentile aufwies, diese Leistungseinschränkung jedoch

nicht auf eine organische Ursache zurückzuführen war, wie z.B. chronische Rhinitis oder einer Operation im Nasenbereich.

Depressionskohorte

Eine stattgehabte Depression wurde anamnestisch erfragt. Sofern eine Depression ärztlich diagnostiziert wurde, wurde das Datum der Erstdiagnose erfasst.

Zur Einschätzung, ob die Diagnose einer Depression zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt vorlag, kamen folgende Fragebögen zum Einsatz: Geriatrische Depressions-Skala (GDS), allgemeine Depressions-Skala- lang (ADS-L), Beck's Depressions-Inventar (BDI). Es wurden jeweils die Kriterien nach ICD-10 und DSM-IV überprüft, welche in Tabelle 4 aufgeführt sind. Nur wenn die Diagnosekriterien einer Depression sowohl nach ICD-10 als auch nach DSM-IV erfüllt wurden, wurde von einer aktuellen depressiven Episode ausgegangen.

Tabelle 4: Depressionskriterien nach ICD-10 und DSM-IV

Kriterien nach ICD-10	Kriterien nach DSM-IV
<p>Mindestens zwei der folgenden drei Kardinalsymptome müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gedrückte Stimmung (ADS- L: Item 6 >2 oder Item 18 >2) • verminderter Antrieb/Aktivität (ADS-L: Item 20 >2) • Interesselosigkeit BDI (Item L >1) <p>weiter müssen ≥ 4 der folgenden Symptome erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlust der Freude (BDI: Item D >1) • schlechtere Konzentrationsfähigkeit (ADS-L: Item 5 >2) • schnellere Ermüdung (BDI: Item Q >1) • Schlafstörung: (BDI: Item P >1) weniger Appetit (BDI Item R >1), weniger Selbstvertrauen/Selbstwertgefühl (BDI: Item C, Item H oder Item N >1) • Schuldgefühle/Gedanken der Wertlosigkeit (BDI: Item E >1) • Gewichtsverlust: (BDI: Item S >1 ohne die Absicht) <p>Libidoverlust war als Item zu unspezifisch. Früherwachen, psychomotorische Hemmung und Agitiertheit wurden als Symptome nicht spezifisch genug erfasst.</p>	<p>Mindestens 50 % der folgenden Symptome müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • depressive Verstimmung (ADS-L: Item 6 oder Item 18 >2) • Verlust an Freude (BDI: Item D >1) • ungewollter deutlicher Gewichtsverlust: (BDI: Item S >1 ohne die Absicht) • Schlafstörungen (BDI: Item P >1) • Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung, Energieverlust, Wertlosigkeits- und Schuldgefühle (BDI: Item E >1) • Konzentrationsmangel (ADS-L: Item 5 >2) • Todesgedanken/Suizidhandlungen (BDI: Item I >1)

Tabelle 4: TREND-interne Übereinkunft nach ICD-10 ((WHO), 2011) und DSM-IV (Sass, 2003).

2.4. Drop-out-Analyse

Als „Drop-outs“ werden diejenigen Probanden bezeichnet, die zur BL an den Untersuchungen teilgenommen haben, zum 1.FU allerdings nicht mehr erschienen sind. Bei der Drop-out-Analyse sollen die Drop-outs mit den Probanden, die beide Termine wahrgenommen haben („Completer“), verglichen werden.

Es stellt sich die Frage, wodurch sich die Drop-outs hinsichtlich demographischer und anderer Risikofaktoren auszeichnen.

Ziel der Drop-out-Analyse ist es, festzustellen, ob es einen systematischen Grund dafür gibt, weswegen Personen aus der Studie ausscheiden, um somit eventuell entstehende Verzerrungen bei den weiteren Analysen zu erkennen und ggf. für diese zu kontrollieren.

Natürlich ist es möglich, dass einige der hier als Drop-outs bezeichneten Probanden wieder am 2.FU teilnehmen.

Die Hypothese dabei ist, dass von den Drop-outs überdurchschnittlich viele Personen eine MCI aufweisen. Weiter zu untersuchen wäre, wie diese Personen sich hinsichtlich ihrer Zuordnung zu den MCI Gruppen unterscheiden.

Systematische Effekte in der Stichprobe der Drop-outs werden hinsichtlich folgender Variablen untersucht:

- Demographische Daten: Alter, Geschlecht, Bildungsjahre
- Faktoren des Gesundheitsverhaltens: Nikotinkonsum, Alkoholkonsum
- Arterielle Hypertonie
- Mild cognitive impairment (MCI)
- Hyposmie
- Subjektives Orientierungsdefizit (örtlich)
- Vergesslichkeit
- Familienanamnese Demenz
- Antriebsschwäche
- Depressionsdiagnose

Untersucht wurden neben den demographischen Daten auch mögliche andere Faktoren, welche Personen dazu führen könnten, dass die Probanden beim FU nicht mehr teilnehmen. Deswegen wurden Faktoren des Gesundheitsverhaltens gewählt, welche zu Folgeerkrankungen führen könnten, die eine weitere Studienteilnahme nicht mehr möglich machen. MCI als Risikofaktor einer Demenz könnte ebenso ein Grund für das Ausscheiden aus der Studie sein. Subjektive Gedächtnisbeschwerden und deren Zusammenhang mit einer MCI oder dem Auftreten einer AD wurden bereits in einigen Studien untersucht. Der Begriff der subjektiven Gedächtnisschwierigkeiten ist natürlich vielfältig auslegbar. So könnte durchaus ein subjektiv angegebenes Orientierungsdefizit (örtlich) ebenfalls unter die subjektiven Gedächtnisschwierigkeiten fallen. Auch Vergesslichkeit und Antriebsschwäche könnten dazu führen, dass Probanden den Termin einfach vergessen bzw. mangels Antrieb nicht zur Untersuchung kommen. Auch die Faktoren, welche zum Studieneinschluss führten wie Hyposmie und Depressionsdiagnose wurden untersucht.

3. Ergebnisse

3.1. Stichprobenbeschreibung

Teilnehmer der TREND-Studie und deren Verteilung auf BL und 1.FU

Bei der TREND-Studie wurden 1171 Probanden im 1. FU untersucht. Von den 1171 Probanden haben 647 Probanden an der BL-Untersuchung und am 1.FU teilgenommen (nachfolgend als „Completer“ bezeichnet). 456 Probanden sind aus einer anderen Studie (der PRIPS-Studie) erst zum 1.FU hinzugekommen und haben daher nur an der 1.FU-Testrunde teilgenommen, waren jedoch nicht zur BL-Untersuchung anwesend. 68 Probanden, die nachfolgend als „Drop-outs“ bezeichnet werden, sind nur zur BL erschienen, nicht jedoch zum 1.FU. Nachfolgende Tabelle 5 fasst dies noch einmal übersichtlich zusammen.

Tabelle 5: Übersicht der Probandenteilnahme an der Studie

	Anzahl der untersuchten Probanden
Teilnehmer gesamt	1171
Completer	647
Drop-outs	68
Teilnehmer 1.FU	1103
Nachrekrutierte	456

In Abbildung 4 wird graphisch nochmals die Verteilung der Probanden auf BL und 1.FU übersichtlich dargestellt.

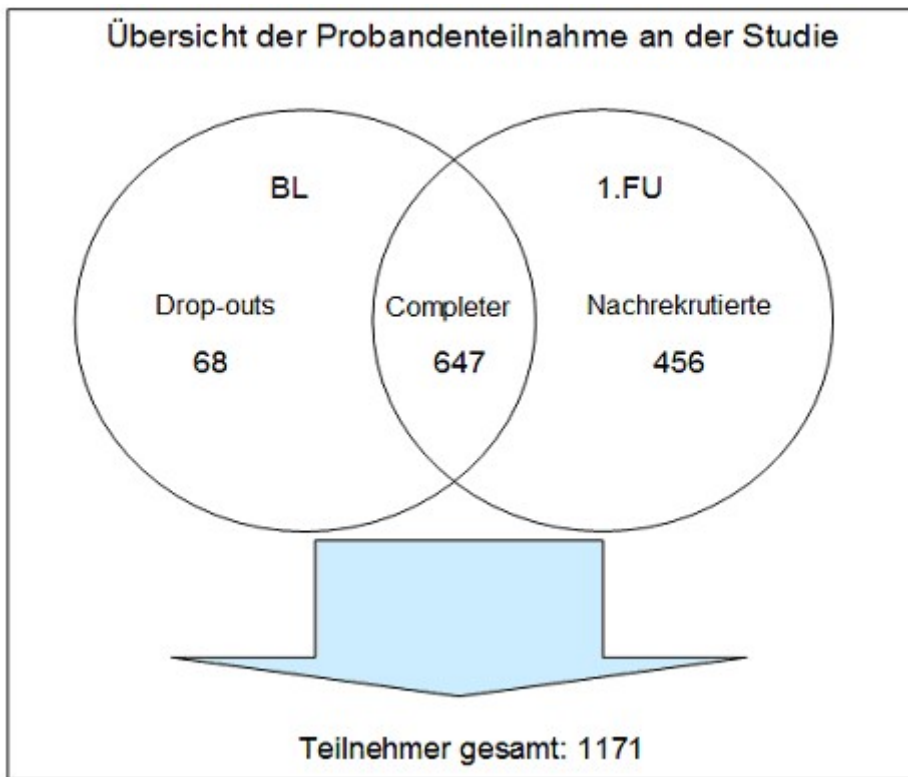


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Teilnahme der Probanden an der TREND-Studie

Das mittlere Alter der Probanden zur BL beträgt 63,8 Jahre. Der Median liegt bei 64 Jahren. Der jüngste Teilnehmer ist zur BL-Untersuchung 49 Jahre, der älteste Teilnehmer 81 Jahre alt.

In Tabelle 6 sind die demographischen Daten Geschlecht, Alter und Bildungsjahre der Einzelstichproben zusammengestellt. Trotz unterschiedlicher Stichprobengrößen durch die Nachrekrutierung von Probanden aus der PRIPS-Studie, gibt es kaum Unterschiede das mittlere Alter der Probanden sowie die Geschlechterverteilung betreffend.

Nach der Rekrutierung von 456 Probanden von der BL zum 1.FU, bleibt die Geschlechterverteilung weitgehend identisch mit einem leichten Überhang an Frauen.

Tabelle 6: Demographische Daten der Einzelstichproben zum 1.FU

	Alter in Jahren Mittelwert (SD)	Geschlecht N Geschlecht w/m (Prozent)	Bildungsjahre Mittelwert (SD)
Teilnehmer gesamt	64,74 (6,8)	610 / 561 (52,1% / 47,9%)	13,78 (2,8)
Completer	64,93 (7,3)	343 / 304 (53,0% / 47,0%)	14,68 (2,7)
Drop-outs	65,78 (7,3)	35 / 33 (51,5% / 48,5%)	13,76 (2,5)
Teilnehmer BL	63,79 (7,3)	378 / 337 (52,9% / 47,1%)	14,03 (2,8)
Teilnehmer 1.FU	64,74 (6,8)	575 / 528 (52,1% / 47,9%)	13,78 (2,8)
Nachrekrutierte	64,48 (6,1)	272 / 184 (59,6% / 40,4%)	13,38 (2,8)

Kohorte REM-Schlafstörung:

96 Probanden (13,5%) wiesen zur BL eine REM-Schlafstörung auf, bei 4 Personen waren keine Daten hierzu vorhanden.

Hyposmiyekohorte:

Zur BL erfüllten 340 Personen (48,6%) die Kriterien einer Hyposmie, 360 Personen (51,4%) hatten keine Anzeichen einer Hyp- oder Anosmie. Bei 15 Probanden gab es keine Daten um den TDI entsprechend zu erheben.

Depressionskohorte:

Zur BL hatten 212 Probanden (32,8%) eine aktuelle oder stattgehabte depressive Episode. 435 Probanden (67,2%) hatten bislang keine depressive Episode. Bei 40 Probanden konnte von einer aktuell vorliegenden depressiven Episode anhand der oben erwähnten Fragebögen und deren Übereinstimmung in ICD-10 und DSM-IV-Kriterien ausgegangen werden.

Nachfolgend werden die Personen, die von der BL zum 1.FU eine MCI entwickelt haben als „**Converter**“ bezeichnet. Die Personen, die zu beiden

Untersuchungszeitpunkten keine MCI aufwiesen (also demnach keine MCI entwickelt haben), werden nachfolgend als „**Non-Converter**“ bezeichnet.

MCI:

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Häufigkeit einer MCI (egal welcher Subgruppe) zur BL sowie zum 1.FU definiert nach verschiedenen Standardabweichungen.

Tabelle 7: Überblick Personen mit einer MCI zur BL bzw. 1.FU

	Anzahl der Probanden	Prozent
MCI in der BL $SD \leq -1,0$	245	34,3%
MCI in der BL $SD \leq -1,5$	132	18,4%
MCI im 1.FU $SD \leq -1,0$	316	28,6%
MCI im 1.FU $SD \leq -1,5$	164	14,9%

Tabelle 8 zeigt die Entwicklung von BL zum 1.FU im Hinblick auf eine aMCI. Es wurden hierzu nur jene Probanden berücksichtigt, welche sowohl zur BL als auch zum 1.FU an der Studie teilnahmen (N=647).

Tabelle 8: aMCI im Verlauf von BL zu 1.FU ($SD \leq -1,0$)

	Anzahl der Probanden	Prozent
Keine aMCI in der BL sowie im 1.FU	516	79,7%
aMCI in der BL sowie im 1.FU	36	5,6%
Keine aMCI in der BL – aMCI im 1.FU	38	5,9%
aMCI in der BL – keine aMCI im 1.FU	57	8,8%
Completer	647	100%

Die genauen Angaben zum Auftreten einer MCI, deren Häufigkeiten, Einteilungen und Entwicklungen werden im Verlauf unter 3.5. Stabilität der MCI-Diagnose beschrieben.

3.2. Demographische Eigenschaften der aMCI-Converter

Zunächst soll der Frage nachgegangen werden, ob sich Personen, welche im 2-Jahresverlauf eine amnestic MCI entwickelt haben, hinsichtlich **demographischer Eigenschaften** (Geschlecht, Alter, Bildung) von Personen unterscheiden, die keine aMCI entwickelt haben.

Dazu werden nachfolgend all jene Probanden näher untersucht, die zum 1.FU eine amnestic MCI neu entwickelt haben. Die Subkategorie der amnestic MCI wurde gewählt, da diese, wie oben dargestellt, wohl die trennschärfste Subkategorie der MCI-Klassifikation zur Entwicklung einer AD darstellt. An dieser Stelle soll daher geklärt werden, ob es demographische Faktoren gibt, welche die Entwicklung einer aMCI begünstigen.

Untersucht wurden die demographischen Faktoren Geschlecht, Alter und Bildung.

Es wurden lediglich die Probanden berücksichtigt, die zur BL und zum 1.FU an den Untersuchungen teilgenommen haben (N=647).

Tabelle 9 zeigt in der Übersicht die aMCI-Converter versus die Non-Converter in beiden Schweregraden, sowohl gesamt, als auch getrennt nach Geschlechtern. Ebenso sind das mittlere Alter sowie die mittlere Bildungsdauer in Jahren für die einzelnen Gruppen ersichtlich.

Tabelle 9 : Übersicht Converter - Non-Converter hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildung

	Anzahl N (% Gesamt)	Alter M (SD)	Bildung M (SD)
Non-Converter aMCI (SD>-1,0) gesamt	609 (94,1%)	65,0 (7,3)	14,05 (2,8)
Non-Converter aMCI (SD>-1,0) w	329 (50,9%)	63,3 (7,0)	14,75 (2,7)
Non-Converter aMCI (SD>-1,0) m	280 (43,3%)	67,0 (7,2)	13,45 (2,8)
Converter aMCI (SD≤-1,0) gesamt	38 (5,9%)	63,3 (7,0)	14,24 (2,7)
Converter aMCI (SD≤-1,0) w	14 (2,2%)	61,9 (6,6)	15,30 (2,6)
Converter aMCI (SD≤-1,0) m	24 (3,7%)	64,3 (7,2)	12,60 (1,9)
Non-Converter aMCI (SD>-1,5) gesamt	631 (97,5%)	64,9 (7,3)	14,08 (2,8)
Non-Converter aMCI (SD>-1,5) w	337 (52,1%)	63,2 (7,0)	13,43 (2,8)
Non-Converter aMCI (SD>-1,5) m	294 (45,4%)	66,9 (7,1)	14,82 (2,7)
Converter aMCI (SD≤-1,5) gesamt	16 (2,5%)	64,9 (7,3)	13,31 (2,5)
Converter aMCI (SD≤-1,5) w	7 (1,1%)	67,1 (5,1)	12,57 (1,8)
Converter aMCI (SD≤-1,5) m	9 (1,4%)	63,2 (8,6)	13,89 (2,9)

94,1% (N=609) der Probanden waren sowohl zur BL als auch zum 1.FU unauffällig hinsichtlich einer aMCI (SD≤-1,0).

Eine zum 1.FU neu entwickelte aMCI wiesen 5,9% (N=38) auf. Von diesen 38 Probanden waren 24 männlichen Geschlechts und lediglich 14 weiblichen Geschlechts.

Es fanden sich daher zum 1.FU signifikant mehr Männer, die eine aMCI von der BL zum 1.FU entwickelt haben ($\chi^2=4,24$; $df=1$; $p=0.040$).

Weiter wurde nun betrachtet, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Convertiern und Non-Convertiern hinsichtlich des Alters oder der Bildung gibt

und ob es innerhalb dieser Gruppen (Alter und Bildung der Probanden mit aMCI $SD \leq -1,0$) signifikante Unterschiede der Geschlechterverteilung gibt.

Für die aMCI ($SD \leq -1,0$):

Der Vergleich der Non-Converter zu den Convertern (aMCI) mittels ANOVA ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters ($F=1,70$; $df=1$; $p=0.193$), auch dann nicht, wenn zwischen den Geschlechtern getrennt wurde (Männer: $F=2,84$, $df=1$, $p=0.093$; Frauen: $F=0,53$, $df=1$, $p=0,47$). Auch hinsichtlich der Bildungsjahre unterschieden sich die Gruppen nicht ($F=0,16$; $df=1$; $p=0.688$), weder in der gesamten Stichprobe noch getrennt nach Geschlechtern (Männer: $F=0,92$, $df=1$, $p=0.339$; Frauen: $F=1,39$, $df=1$, $p=0.239$).

Obwohl die Substichprobe der MCI mit $SD \leq -1,5$ eine besondere Risikogruppe darstellen dürfte, wird aufgrund der kleinen Stichprobengröße ($N=16$) von Gruppenvergleichen abgesehen, da diese kaum aussagekräftig sein dürften.

3.3. Risikoprofile der aMCI-Converter

Nachfolgend soll untersucht werden, ob sich Personen, welche im 2-Jahresverlauf eine amnestische MCI ($SD \leq -1,0$) entwickelt haben, hinsichtlich der Risikofaktoren für eine Alzheimer Demenz (vaskuläres Risiko, Hyposmie, Depression) von Personen unterscheiden, die keine aMCI entwickelt haben?

Untersucht werden im Folgenden Faktoren des Gesundheitsverhaltens (Nikotin- und Alkoholkonsum) sowie die von der TREND-Studie ausgewählten Einschlusskriterien zur Studie hinsichtlich ihres Einflusses zur Entwicklung einer aMCI (REM-Schlafstörung, Hyposmie und Depression).

Converter aMCI - Nikotinkonsum

Tabelle 10 zeigt die Completer, unterteilt in Converter, welche von der BL zum 1.FU eine aMCI ($SD \leq -1,0$) entwickelt haben, sowie in Non-Converter, die keine aMCI entwickelt haben. Untersucht wird hierbei, ob Nikotinkonsum mit der Entwicklung einer aMCI in Zusammenhang stehen könnte.

Tabelle 10: Converter aMCI - Nikotinkonsum

		Nikotinkonsum		Gesamt
		nein	ja	
Non-Converter (aMCI)	Anzahl	535	67	602
	% innerhalb Non-Converter aMCI	88,9%	11,1%	100,0%
Converter (aMCI)	Anzahl	35	3	38
	% innerhalb Converter aMCI	92,1%	7,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	570	70	640
	% der Gesamtzahl	89,1%	10,9%	100,0%

35 (92,1%) der Converter (aMCI) waren Nichtraucher, die restlichen 3 Probanden (7,9%) waren Raucher.

3 Personen (4,3%) der Completer mit Nikotinkonsum entwickelten im Verlauf von der BL zum 1.FU eine aMCI.

Die Zellenbesetzung differierte nicht überzufällig ($\chi^2=0,38$; $df=1$; $p=0.535$). Somit konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Entwicklung einer aMCI nachgewiesen werden.

Converter aMCI – Alkoholkonsum

In Tabelle 11 sind die Completer, unterteilt in Converter und Non-Converter aMCI, sowie deren Angabe zum Alkoholkonsum dargestellt. Untersucht wird, ob es einen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entwicklung einer aMCI geben könnte.

Tabelle 11: Converter aMCI - Alkoholkonsum

		Alkoholkonsum		Gesamt
		nein	ja	
Non-Converter (aMCI)	Anzahl	70	533	603
	% innerhalb Non-Converter aMCI	11,6%	88,4%	100,0%
Converter (aMCI)	Anzahl	4	34	38
	% innerhalb Converter aMCI	10,5%	89,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	74	567	641
	% der Gesamtzahl	11,5%	88,5%	100,0%

Von den 38 Convertern (aMCI), sind es 34 Personen (89,5%), die regelmäßigen Alkoholkonsum angaben. Die Zellenbesetzung differierte nicht überzufällig ($\chi^2=0,04$; $df=1$; $p=0.840$). Wir konnten daher keinen statistischen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entwicklung einer aMCI nachweisen.

Converter aMCI – REM-Schlafstörung

Tabelle 12 zeigt die Completer von BL und 1.FU mit Convertern und Non-Convertern aMCI. Untersucht wird hierbei, ob das Vorhandensein einer REM-Schlafstörung mit der Entwicklung einer aMCI in Zusammenhang stehen könnte.

Tabelle 12: Converter aMCI - REM-Schlafstörung

		REM-Schlafstörung		Gesamt
		nein	ja	
Non-Converter (aMCI)	Anzahl	540	67	607
	% innerhalb Non-Converter aMCI	89,0%	11,0%	100,0%
Converter (aMCI)	Anzahl	25	11	36
	% innerhalb Converter aMCI	69,4%	30,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	565	78	643
	% der Gesamtzahl	87,9%	12,1%	100,0%

Von den insgesamt 643 Completern, von denen die entsprechenden Daten vorliegen, hatten 78 Probanden (12,1%) eine REM-Schlafstörung. 565 Probanden (87,9%) hatten keine REM-Schlafstörung.

Von den 607 Non-Convertern (aMCI), lag bei 67 Probanden (11%) eine REM-Schlafstörung vor.

Von den 36 Convertern, lag bei 11 Probanden (30,6%) eine REM-Schlafstörung vor. Der Anteil an Probanden mit einer neu entwickelten aMCI, weist daher einen signifikant erhöhten Anteil an Probanden mit REM-Schlafstörung auf ($\chi^2=12,15$; $df=1$; $p<0.001$).

Converter aMCI – Hyposmie

In Tabelle 13 sind die Completer, mit Convertern dargestellt, die im Verlauf von der BL zum 1.FU eine aMCI entwickelt haben, sowie die Non-Converter, welche keine aMCI entwickelt haben. Gezeigt werden soll, ob das Vorhandensein einer Hyposmie ein Risikofaktor zur Entwicklung einer aMCI sein könnte.

Tabelle 13: Converter aMCI - Hyposmie

		Hyposmie		Gesamt
		nein	ja	
Non-Converter (aMCI)	Anzahl	311	287	598
	% innerhalb Non-Converter aMCI	52,0%	48,0%	100,0%
Converter (aMCI)	Anzahl	14	23	37
	% innerhalb Converter aMCI	37,8%	62,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	325	310	635
	% der Gesamtzahl	51,2%	48,8%	100,0%

Von den 647 Completern lagen von N=635 Personen Daten zur Einteilung der Hyposmiekohorte vor. Von N=12 Personen konnte auf Grund unzureichender Daten oder oben genannter Ausschlusskriterien keine Auswertung der Daten bezüglich einer Hyposmie vorgenommen werden.

Bei 23 Personen (62,2%) trafen die Kriterien einer Hyposmie zu. Bei den 598 Non-Convertern wiesen dagegen nur 287 (48,0%) eine Hyposmie auf. Obwohl bei den Convertern (aMCI) vermehrt eine Hyposmie nachgewiesen werden konnte, konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ($\chi^2=2,80$; $df=1$; $p=0.094$).

Converter aMCI – Depression

Tabelle 14 zeigt die Completer mit Convertern und Non-Convertern aMCI und soll zeigen, ob es hierbei einen Zusammenhang zwischen Depression und der Entwicklung einer aMCI gibt.

Tabelle 14: Converter aMCI - Depression

		Depression		Gesamt
		nein	ja	
Non-Converter (aMCI)	Anzahl	411	198	609
	% innerhalb Non-Converter aMCI	67,5%	32,5%	100,0%
Converter (aMCI)	Anzahl	24	14	38
	% innerhalb Converter aMCI	63,2%	36,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	435	212	647
	% der Gesamtzahl	67,2%	32,8%	100,0%

Zur BL hatten 212 Probanden (32,8%) eine aktuelle oder stattgehabte depressive Episode. Die Unterteilung in aktuelle oder stattgehabte Depression ist Tabelle 15 zu entnehmen. 435 Probanden (67,2%) hatten bislang keine depressive Episode.

Von den 647 Completern hatten 212 (32,8%) Personen schon einmal eine Depression in ihrem Leben. Bei den Convertern (aMCI) lagen prozentual etwas mehr Personen mit vergangener depressiver Episode vor als bei den Non-

Convertern (Converter mit Depression: 36,8%; Non-Converter mit Depression: 32,5%). Dennoch und auf Grund der nur geringen Unterschiede, konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ($\chi^2=0,30$; $df=1$; $p=0.581$).

Tabelle 15 zeigt die Unterteilung der Depression in aktuelle Depression und stattgehabte Depression, sowie das Auftreten einer aMCI.

Tabelle 15: Depressionseinteilung und aMCI

	Depressionseinteilung aktuell (ICD/DSM) vs. lebensgeschichtlich			Gesamt
	keine Depression	aktuelle Depression	stattgehabte Depression	
keine aMCI (BL)	411	40	158	609
Converter (aMCI)	24	0	14	38
Gesamt	435	40	172	647

Von den 647 Completern entwickelten 38 Personen von der BL zum 1.FU eine aMCI. 14 Probanden mit neu entwickelter aMCI hatten bereits eine stattgehabte Depression. Bei 40 Probanden konnte zur BL von einer aktuell vorliegenden depressiven Episode anhand der oben erwähnten Fragebögen und deren Übereinstimmung bei den ICD-10 und DSM-IV-Kriterien ausgegangen werden. Unter den 40 Probanden, die zur BL unter einer aktuell vorliegenden Depression litten, entwickelte keiner eine aMCI zum 1.FU.

3.4. Drop-out Analyse – Ergebnisse der TREND-Studie

Die Drop-out-Analyse soll zeigen, ob Personen, die nicht mehr an der Folgeuntersuchung teilgenommen haben, ein erhöhtes Risikoprofil für Neurodegeneration aufweisen und ob dies der Grund sein könnte, für die fehlende Teilnahme an der FU-Untersuchung.

Wie bereits unter Methoden beschrieben wurde, werden nachfolgend demographische Faktoren (Alter, Geschlecht und Bildungsjahre), sowie Faktoren des Gesundheitsverhaltens (Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, arterielle Hypertonie) und weitere Faktoren (MCI, Hyposmie, subjektives Orientierungsdefizit (örtlich), Vergesslichkeit, familiäre Demenz, Antriebsschwäche und Depressionsdiagnose) untersucht, welche Ursachen für die fehlende Teilnahme an der FU-Untersuchung sein könnten.

Ausbildung und Bildungsjahre

Tabelle 16 soll lediglich einen Überblick über den Bildungsstand der Studienteilnehmer geben.

Tabelle 16: Drop-outs vs. Completer - Ausbildungsstand

	Ausbildung						Gesamt
	Akademiker	Ausbildung	Beamter	fehlend	Hausfrau /-mann	ungelernt	
Drop-outs	17	45	0	1	2	3	68
	25,0%	66,2%	0,0%	1,5%	2,9%	4,4%	100,0%
Completer	244	362	21	6	4	10	647
	37,7%	56,0%	3,2%	0,9%	0,6%	1,5%	100,0%
Gesamt	261	407	21	7	6	13	715

Werden die Drop-outs mit den Completern verglichen, zeigt sich, dass sich unter den Completern prozentual gesehen mehr Akademiker bzw. ein höheres Bildungsniveau findet.

Betrachtet man hierzu den Mittelwert der Bildungsjahre bei den Drop-outs im Vergleich mit den Completern, erkennt man, dass die Drop-outs im Schnitt ein knappes Bildungsjahr weniger aufweisen als die Completer. In Tabelle 17 sind die entsprechenden Zahlen zu entnehmen.

Tabelle 17: Drop-outs vs. Completer - Bildungsjahre

	Bildungsjahre M	SD
Drop-outs	13,76	2,5
Completer	14,68	2,7

Nach dem T-Test unterscheiden sich die Drop-outs signifikant von den Completern mit einer Signifikanz von $p=0.006$, bei einer mittleren Differenz von $-0,917$ (Standardfehler $0,322$); $df=83,47$. Somit weisen die Completer im Durchschnitt eine höhere Ausbildungszeit von etwa einem Jahr auf.

Nikotinkonsum

Verglichen werden in Tabelle 18 die Anzahl der Raucher, der Drop-outs und der Completer.

Tabelle 18: Drop-outs vs. Completer - Nikotinkonsum

		Nikotinkonsum		Gesamt
		nein	ja	
Drop-outs	Anzahl	50	18	68
	% innerhalb Drop-outs	73,5%	26,5%	100,0%
Completer	Anzahl	570	70	640
	% innerhalb Completer	89,1%	10,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	620	88	708
	% der Gesamtzahl	87,6%	12,4%	100,0%

Auffallend hierbei ist die erhöhte Anzahl der Raucher bei den Drop-outs. So haben die Drop-outs 26,5% Raucher, also 15,6% mehr Raucher als die stabil teilnehmenden Probanden.

Bei den Drop-outs finden sich dementsprechend auch im χ^2 -Test signifikant mehr Raucher als Nichtraucher ($\chi^2=13,63$; $df=1$; $p<0.001$).

Subjektives Orientierungsdefizit (örtlich)

Tabelle 19 vergleicht die Drop-outs mit den Completern hinsichtlich anamnestisch subjektiv angegebener örtlicher Orientierungsstörungen.

Tabelle 19: Drop-outs vs. Completer - subjektiv örtliches Orientierungsdefizit

		Orientierungsstörungen		Gesamt
		nein	ja	
Drop-outs	Anzahl	58	10	68
	% innerhalb Drop-outs	85,3%	14,7%	100,0%
Completer	Anzahl	596	44	640
	% innerhalb Completer	93,1%	6,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	654	54	708
	% der Gesamtzahl	92,4%	7,6%	100,0%

Auffallend ist der signifikant erhöhte Anteil der Drop-outs, die im Vergleich zu den Completern vermehrt Orientierungsstörungen angaben. 14,7% der Drop-outs gaben Orientierungsstörungen an, wohingegen nur 6,9% der Vergleichsgruppe Orientierungsstörungen angab. Die Zellenverteilung differierte überzufällig ($\chi^2=5,35$; $df=1$; $p=0.021$).

Überprüft wurde weiter, ob Nikotinabusus in Zusammenhang mit subjektiv empfundenen Orientierungsstörungen (örtlich) steht. Diese Orientierungsstörungen wurden bei Rauchern nicht häufiger angegeben als bei Nichtrauchern. Es gibt keine überzufällige Zellenbesetzung und somit keinen ersichtlichen Zusammenhang der beiden Faktoren ($\chi^2=2,5$; $df=1$; $p=0.616$).

Verglichen werden nachfolgend in Tabelle 20 und Tabelle 21 die Drop-outs und die Completer hinsichtlich des Auftretens einer MCI in der BL, sowohl berechnet für die MCI mit $SD \leq -1,0$ als auch für die MCI mit $SD \leq -1,5$. Die nachfolgenden, im Text erläuterten Ergebnisse beziehen sich auf die MCI mit $SD \leq -1,0$. Die Ergebnisse der strengeren Kriterien der MCI mit $SD \leq -1,5$ werden dabei in Klammer gesetzt.

Tabelle 20: Drop-outs vs. Completer - MCI zur BL (SD≤-1,0)

	Drop-outs N	Drop-outs %	Completer N	Completer %
no MCI	32	47,1%	438	67,6%
amnesic MCI single domain	5	7,4%	48	7,4%
amnesic MCI multiple domain	17	25,0%	45	7,0%
non amnesic MCI single domain	14	20,6%	103	15,9%
non amnesic MCI multi domain	0	0%	13	2,0%
Gesamt	68	100,0%	647	100,0%

Tabelle 21: Drop-outs vs. Completer - MCI zur BL (SD≤-1,5)

	Drop-outs N	Drop-outs %	Completer N	Completer %
no MCI	44	64,7%	539	83,3%
amnesic MCI single domain	3	4,4%	20	3,1%
amnesic MCI multiple domain	6	8,8%	22	3,4%
non amnesic MCI single domain	14	20,6%	59	9,1%
non amnesic MCI multi domain	1	1,5%	7	1,1%
Gesamt	68	100,0%	647	100,0%

Sowohl für das Kriterium von SD≤-1,0, als auch für das Kriterium von SD≤-1,5 weisen bei den Drop-outs signifikant mehr Probanden eine MCI auf.

Für SD≤-1,0: ($\chi^2=29,28$; $df=4$; $p<0.001$)

Für SD≤-1,5: ($\chi^2=15,58$; $df=4$; $p=0.004$)

Bei den Drop-outs hatten nur 47,1% (64,7%) keine MCI zur BL. Von denen, die sowohl zur BL als auch zum 1.FU an den Untersuchungen teilnahmen, hatten 67,6% (83,3%) in der BL keine MCI.

Die deutlichsten Unterschiede, bezogen auf die Subgruppen der MCI, zeigen sich hierbei in den Gruppen amnesic MCI multiple domain und non amnesic MCI single domain, welche in Tabelle 22 nochmals gesondert aufgeführt werden.

Tabelle 22: Drop-outs vs. Completer - Subgruppen der MCI

	Drop-outs	Completer	Drop-outs	Completer
	SD≤-1,0	SD≤-1,0	SD≤-1,5	SD≤-1,5
aMCI multiple domain	25,0%	7,0%	8,8%	3,4%
naMCI single domain	20,6%	15,9%	20,6%	9,1%

In Tabelle 23 werden die Drop-outs mit den Completern verglichen, wobei der Schweregrad der aMCI mitberücksichtigt wird.

Tabelle 23: Drop-outs vs. Completer - Schweregrad der aMCI zur BL

	Drop-outs N	Drop-outs %	Completer N	Completer %
keine aMCI	46	67,6%	554	85,6%
mild aMCI (-1,5<SD≤-1,0)	13	19,1%	51	7,9%
aMCI (SD≤-1,5)	9	13,2%	42	6,5%
Gesamt	68	100,0%	647	100,0%

Die Drop-outs entwickeln im Vergleich zu den Completern signifikant häufiger eine aMCI, wobei ein leichtes Übergewicht einer milden MCI besteht ($\chi^2=14,97$; $df=2$; $p=0.001$).

Weitere Untersuchungen

Weiter soll nun untersucht werden, inwiefern sich innerhalb der Stichprobe der Drop-outs Zusammenhänge zwischen dem Nikotinkonsum und dem Auftreten einer MCI zeigen. Die genauen Zahlen hierzu zeigt Tabelle 24.

Tabelle 24: aMCI zur BL bei Rauchern

	gesund	mild aMCI (-1,5<SD≤-1,0)	aMCI (SD≤-1,5)	Gesamt
Nichtraucher	34	12	4	50
Raucher	12	1	5	18
Gesamt	46	13	9	68

Zwischen Nikotinabusus und dem Vorliegen einer aMCI (SD≤-1,5) besteht ein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2=6,27$; $df=2$; $p=0.043$).

Tabelle 25 und Tabelle 26 untersuchen bei den Drop-outs, ob es einen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und der Entwicklung einer aMCI gibt (in verschiedenen Standardabweichungen).

Tabelle 25: aMCI multiple domain (SD≤-1,0) zur BL bei Rauchern

		no MCI	aMCI multiple domain	Gesamt
Nichtraucher	Anzahl	38	12	50
	% innerhalb Nichtraucher	76,0%	24,0%	100,0%
Raucher	Anzahl	13	5	18
	% innerhalb Raucher	72,2%	27,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	51	17	68
	% der Gesamtzahl	75,0%	25,0%	100,0%

Für die aMCI (SD≤-1,0) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern hinsichtlich eines Auftretens einer aMCI festgestellt werden ($\chi^2=0,10$; df=1; p=0.751).

Tabelle 26: aMCI multiple domain (SD≤-1,5) zur BL bei Rauchern

		no MCI	aMCI multiple domain	Gesamt
Nichtraucher	Anzahl	48	2	50
	% innerhalb Nichtraucher	96,0%	4,0%	100,0%
Raucher	Anzahl	14	4	18
	% innerhalb Raucher	77,8%	22,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	62	6	68
	% der Gesamtzahl	91,2%	8,8%	100,0%

Für die aMCI (SD≤-1,5) differierte die Zellenbesetzung überzufällig. Unter den Drop-outs hatten signifikant mehr Raucher eine aMCI als Nichtraucher ($\chi^2=5,46$; df=1; p=0.019). 22% der Raucher hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine aMCI multiple domain, während nur 4% der Nichtraucher eine aMCI multiple domain aufwiesen.

In Tabelle 27 ist der Zusammenhang von Nikotinabusus und MCI-Subgruppen dargestellt, wobei eine Signifikanz lediglich für die aMCI multiple domain gegeben ist.

Tabelle 27: Drop-outs - Zusammenhang Rauchen und MCI

	χ^2	Df	p
Amnestic MCI single domain (SD≤-1,0)	0,12	1	0,733
Amnestic MCI single domain (SD≤-1,5)	0,08	1	0,783
Amnestic MCI multiple domain (SD≤-1,0)	0,10	1	0,751
Amnestic MCI multiple domain (SD≤-1,5)	5,46	1	0,019
Non Amnestic MCI single domain (SD≤-1,0)	0,04	1	0,842
Non Amnestic MCI single domain (SD≤-1,5)	0,23	1	0,631
Non Amnestic MCI multiple domain (SD≤-1,0)	Kein Proband		
Non Amnestic MCI multiple domain (SD≤-1,5)	0,37	1	0,546

Ein Grund für die Häufung einer MCI in der Drop-out Stichprobe könnte die durch das Rauchen verursachte Steigerung des kardiovaskulären Risikos sein. Im Folgenden sollen daher Erkrankungen, die oftmals mit dem Rauchen assoziiert werden, bei den Rauchern unter den Drop-outs untersucht werden. Können diese als signifikant erhöht bei den Rauchern der Drop-outs festgestellt werden, könnte dies auch ein Grund für das Ausscheiden aus der Studie sein. Tabelle 28 soll diesen Zusammenhang von Nikotinabusus und den damit assoziierten Erkrankungen darstellen, um zu überprüfen, ob dadurch ein Ausscheiden der Drop-outs aus der Studie erklärt werden kann.

Tabelle 28: Drop-outs - Zusammenhang Rauchen und Erkrankungen

Erkrankungen	χ^2	df	p
Schlaganfall	0,59	1	0,444
Arterielle Verschlusskrankheit	3,91	2	0,142
Varizen	4,59	2	0,101
Asthma bronchiale	1,69	2	0,429
Chronische Bronchitis	2,95	2	0,229
Krebs	2,25	2	0,325

Von den angegebenen Erkrankungen differierte die Zellenbesetzung nie überzufällig. Es konnte daher bei den Drop-outs kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Rauchern und den angegebenen Erkrankungen hergestellt werden, welcher das Ausscheiden aus der Studie erklären würde.

Die folgenden weiter untersuchten Variablen ergaben allesamt keine signifikanten Zusammenhänge. Nachfolgend sind in Tabelle 29 die Ergebnisse der Untersuchung dargestellt.

Tabelle 29: Drop-outs vs. Completer - Zusammenhänge untersuchter Variablen

	χ^2	df	p
Geschlecht	0,06	1	0,808
Alkoholeinnahme	1,25	1	0,264
Hyposmie	0,17	1	0,682
Familienanamnese Demenz	0,24	1	0,624
Subjektiv memory impairment	1,67	1	0,196
Antriebsschwäche	0,95	1	0,329
Hypertonie	0,59	2	0,743
Depressionsdiagnose	0,97	1	0,324

Alter

Der Vergleich der Drop-outs zu den Completern mittels ANOVA ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters ($F=0,01$; $df=1$; $p=0.908$), auch dann nicht, wenn zwischen den Geschlechtern getrennt wurde ($\chi^2=0,06$; $df=1$; $p=0.808$) (vgl. Tabelle 30).

Tabelle 30: Drop-outs vs. Completer - Altersvergleich zusätzlich getrennt nach Geschlechtern

	Anzahl N	Alter M (SD)
Drop-outs gesamt	68	63,7 (7,4)
Drop-outs w	35	61,8 (7,0)
Drop-outs m	33	65,7 (7,3)
Completer gesamt	647	63,8 (7,3)
Completer w	343	62,2 (7,0)
Completer m	304	65,6 (7,2)

Alkohol

Tabelle 31 zeigt die Drop-outs im Vergleich zu den Completern bezüglich des Alkoholkonsums.

Tabelle 31: Drop-outs vs. Completer - Alkoholkonsum

		Alkoholkonsum		Gesamt
		nein	ja	
Drop-outs	Anzahl	11	57	68
	% innerhalb Drop-outs	16,2%	83,8%	100,0%
Completer	Anzahl	74	567	641
	% innerhalb Completer	11,5%	88,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	85	624	709
	% der Gesamtzahl	12,0%	88,0%	100,0%

Bezüglich des Alkoholkonsums bei den Drop-outs und den Completern zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($\chi^2=1,25$; $df=1$; $p=0.264$). Bei den Completern waren mit 88,5% knapp 5% mehr Konsumenten von alkoholischen Getränken als bei den Drop-outs mit 83,8%.

Hyposmie

Tabelle 32 zeigt die Drop-outs und die Completer, das Vorhandensein einer Hyposmie vergleichend.

Tabelle 32: Drop-outs vs. Completer – Hyposmie

		Hyposmie		Gesamt
		nein	ja	
Drop-outs	Anzahl	35	30	65
	% innerhalb Drop-outs	53,8%	46,2%	100,0%
Completer	Anzahl	325	310	635
	% innerhalb Completer	51,2%	48,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	360	340	700
	% der Gesamtzahl	51,4%	48,6%	100,0%

Beim Vorkommen einer Hyposmie gab es zwischen den Drop-outs und den Completern keine feststellbare Signifikanz ($\chi^2=0,17$; $df=1$; $p=0.682$).

Familienanamnese Demenz

Tabelle 33 vergleicht die Drop-outs und die Completer hinsichtlich familiärer Belastung durch Demenz.

Tabelle 33: Drop-outs vs. Completer - Familienanamnese Demenz

		Familienanamnese Demenz		Gesamt
		nein	ja	
Drop-outs	Anzahl	44	24	68
	% innerhalb Drop-outs	64,7%	35,3%	100,0%
Completer	Anzahl	399	248	647
	% innerhalb Completer	61,7%	38,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	443	272	715
	% der Gesamtzahl	62,0%	38,0%	100,0%

Die Häufigkeit der positiven Familienanamnese einer Demenz war hier nicht signifikant erhöht ($\chi^2=0,24$; $df=1$; $p=0.624$). Bei den Completern waren prozentual gesehen mehr Demenzfälle in der Familie (38,3%) als bei den Drop-outs (35,3%).

Subjectiv memory impairment (SMI) – subjektiv angegebene Gedächtnisschwierigkeiten

Tabelle 34 vergleicht die Drop-outs mit den Completern hinsichtlich subjektiv empfundener und angegebener Gedächtnisschwierigkeiten.

Tabelle 34: Drop-outs vs. Completer - subjectiv memory impairment

		SMI		Gesamt
		nein	ja	
Drop-outs	Anzahl	17	34	51
	% innerhalb Drop-outs	33,3%	66,7%	100,0%
Completer	Anzahl	136	407	543
	% innerhalb Completer	25,0%	75,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	153	441	594
	% der Gesamtzahl	25,8%	74,2%	100,0%

Die subjektiv empfundenen Gedächtnisschwierigkeiten führten bei den Drop-outs und den Completern zu keinem signifikanten Ergebnis ($\chi^2=1,67$; $df=1$; $p=0.196$). Bei den Completern gaben 8,3% mehr subjektive Gedächtnisschwierigkeiten an als bei den Drop-outs.

Antriebsschwäche

Tabelle 35 soll zeigen, ob die Drop-outs vielleicht auf Grund einer Antriebsschwäche nicht mehr weiter zu den Untersuchungen kamen.

Tabelle 35: Drop-outs vs. Completer - Antriebsschwäche

		Antriebsschwäche		Gesamt
		nein	ja	
Drop-outs	Anzahl	49	14	63
	% innerhalb Drop-outs	77,8%	22,2%	100,0%
Completer	Anzahl	427	166	593
	% innerhalb Completer	72,0%	28,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	476	180	656
	% der Gesamtzahl	72,6%	27,4%	100,0%

Betrachtet man die subjektiv empfundene Antriebsschwäche zum Zeitpunkt der BL der Probanden, kann kein signifikantes Ergebnis zwischen Drop-outs und Completern festgestellt werden ($\chi^2=0,95$; $df=1$; $p=0.329$). Von den stabil teilnehmenden Probanden gaben 5,8% mehr eine Antriebsschwäche an.

Hypertonie

Tabelle 36 zeigt das Vorhandensein einer Hypertonie bei den Drop-outs und den Completern.

Tabelle 36: Drop-outs vs. Completer - Hypertonie

		Hypertonie			Gesamt
		nein	ja	keine Daten	
Drop-outs	Anzahl	39	26	3	68
	% innerhalb Drop-outs	57,4%	38,2%	4,4%	100,0%
Completer	Anzahl	395	217	33	645
	% innerhalb Completer	61,2%	33,6%	5,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	434	243	36	713
	% der Gesamtzahl	60,9%	34,1%	5,0%	100,0%

Bei der Hypertonie gab es kein signifikantes Ergebnis zwischen Drop-outs und Completern ($\chi^2=0,59$; $df=2$; $p=0.743$).

Depressionsdiagnose

Tabelle 37 soll zeigen, ob die Drop-outs häufiger von einer Depressionsdiagnose betroffen sind, was evtl. deren Ausscheiden aus der Studie erklären könnte. Die Diagnose wurde gestellt bei Übereinstimmung der Kriterien nach ICD-10 und DSM-IV - siehe Beschreibung der Depressionskohorte unter 3.1. Stichprobenbeschreibung.

Tabelle 37: Drop-outs vs. Completer - Depressionsdiagnose

		Depressionsdiagnose		Gesamt
		nein	ja	
Drop-outs	Anzahl	42	26	68
	% innerhalb Drop-outs	61,8%	37,3%	100,0%
Completer	Anzahl	435	212	647
	% innerhalb Completer	67,2%	32,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	477	238	715
	% der Gesamtzahl	66,7%	33,3%	100,0%

Für die Depressionsdiagnose (betreffend aktuelle und stattgehabte Depression) zwischen Drop-outs und Completern konnte kein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden ($\chi^2=0,83$; $df=1$; $p=0.363$). Die Drop-outs hatten numerisch häufiger eine Depressionsdiagnose als die Probanden, die zu beiden Untersuchungen erschienen sind.

In Tabelle 38 wird nun weiter differenziert zwischen nicht-depressiven Probanden, Probanden mit aktueller Depression und Probanden, die zwar aktuell keine depressive Episode aufweisen, aber lebensgeschichtlich bereits eine oder mehrere depressive Episoden hinter sich haben.

Tabelle 38: Drop-outs vs. Completer - Einteilung Depression aktuell vs. lebensgeschichtlich

		Einteilung Depression aktuell vs. lebensgeschichtlich			Gesamt
		keine Depression	aktuelle Depression	stattgehabte Depression	
Drop-outs	Anzahl	42	6	20	68
	% innerhalb Drop-outs	61,8%	8,8%	29,4%	100,0%
Completer	Anzahl	435	40	172	647
	% innerhalb Completer	67,2%	6,2%	26,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	477	46	192	715
	% der Gesamtzahl	66,7%	6,4%	26,9%	100,0%

Die Completer wiesen im Vergleich zu den Drop-outs zwar etwas seltener eine Depression auf, sowohl aktuell als auch lebensgeschichtlich, dennoch gab es auch hier keinen statistischen Zusammenhang, wenn man die aktuelle Depression mitberücksichtigt ($\chi^2=1,13$; $df=2$; $p=0.569$).

In Tabelle 39 wird bei der aktuellen depressiven Episode nochmals unterschieden zwischen bereits vorbekannter Depression und neu aufgetretener Depression.

Tabelle 39: Drop-outs vs. Completer - Unterteilung Depression aktuelle depressive Episode

		Einteilung Depression aktuell (1.Episode vs. vorbekannt) vs. lebensgeschichtlich				Gesamt
		gesund	aktuelle Depression (bekannt)	aktuelle Depression (neu)	stattgehabte Depression	
Drop-outs	Anzahl	42	5	1	20	68
	% innerhalb der Drop-outs	61,8%	7,4%	1,5%	29,4%	100,0%
Completer	Anzahl	435	29	11	172	647
	% innerhalb Completer	67,2%	4,5%	1,7%	26,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	477	34	12	192	715
	% der Gesamtzahl	66,7%	4,8%	1,7%	26,8%	100,0%

Bei den Drop-outs gab es eine Person mit neu aufgetretener aktueller Depression. Bei den Completern waren es 11 Personen. Auch mit dieser weiter differenzierten Unterteilung, ergaben sich keine signifikanten Werte zwischen Drop-outs und Completern und aktueller oder früherer depressiven Episode ($\chi^2=1,55$; $df=3$; $p=0.672$).

3.4.1. Nähere Analyse der Gründe für die Nichtteilnahme beim 1.FU

Von den insgesamt 68 Drop-outs von der BL zum 1.FU, konnten fünf Probanden für das 2.FU im Frühjahr 2013 wiedergewonnen werden. Drei weitere Probanden haben zugesagt, im 2.FU in der Herbstrunde 2013 oder der Frühjahrsrunde 2014 wieder teilzunehmen.

Von den verbleibenden 60 Probanden, hatten zehn die Einladung zum 1.FU auf Grund einer falschen Adresse nicht erhalten und hatten somit wahrscheinlich nicht die Möglichkeit, über die aktuell erneute Durchführung der Untersuchungen im FU unterrichtet zu sein und teilnehmen zu können. Bei sieben Personen konnte leider nur der Anrufbeantworter erreicht werden oder ein Familienmitglied, woraufhin allerdings eine Rückmeldung der Probanden ausblieb. Drei Personen sind in der Zwischenzeit verstorben und 39 weitere Personen haben die zukünftige Teilnahme an der Studie aus diversen Gründen abgelehnt. Von einer Person gibt es keine weiteren Angaben.

Nachfolgende Tabelle 40 fasst dies nochmals ausführlich zusammen:

Tabelle 40: Gründe der Drop-outs für die Nichtteilnahme am 1.FU

	Anzahl N	Prozent %
Wieder teilnehmende Drop-outs beim 2.FU (5 Probanden haben im 2. FU bereits wieder teilgenommen, 3 Probanden haben zugesagt im Herbst 2013 oder Frühjahr 2014 teilzunehmen)	8	11,8%
Falsche Adresse	10	14,7%
Anrufbeantworter – keine Rückmeldung	7	10,3%
Verstorben	3	4,4%
Weitere Teilnahme wurde abgelehnt	39	57,4%
Keine Angabe	1	1,5%
Drop-outs gesamt	68	100,0%

In Tabelle 41 sind die von den Probanden angegebenen Gründe für die Ablehnung der weiteren Teilnahme an der TREND-Studie zusammengestellt:

Tabelle 41: Gründe der Drop-outs für die Ablehnung der weiteren Teilnahme an der Studie

Angegebene Gründe für die Ablehnung der weiteren Teilnahme	Anzahl N	Drop-outs %
Erkrankung	15	22,1%
Erkrankung des Partners	1	1,5%
Zu weiter Anfahrtsweg	8	11,8%
Keine Angabe von Gründen	4	5,9%
Zu viel Zeitaufwand (> 2,5 Stunden)	3	4,4%
Zu hohe Untersuchungsbelastung, psychische Belastung auch nach Abschluss der Untersuchung	3	4,4%
Kein Nutzen erkennbar	2	2,9%
Zu viel	1	1,5%
Wusste nicht, was auf sie zukam	1	1,5%
Fühlte sich schlecht behandelt	1	1,5%
Gesamt	39	57,4%

Von den 15 erkrankten Personen der Drop-outs folgt in Tabelle 42 die genauere Einteilung der angegebenen Erkrankungen:

Tabelle 42: Drop-outs - Erkrankungen

Erkrankungen	Anzahl N	Drop-outs %
krank (ohne nähere Angabe)	5	7,4%
Krebs (1 MammaCA, 1 Bronchial- und LeberCA, 2 ohne Angabe)	4	5,9%
Demenz (nicht näher bezeichnet)	2	2,9%
Alzheimer Demenz	1	1,5%
Herzerkrankung	1	1,5%
Augenerkrankung	1	1,5%
Duftstoffallergie	1	1,5%
Gesamt	15	22,1%

Von den 15 Probanden, die auf Grund einer Erkrankung aus der Studie ausschieden, gaben 5 Personen (7,4%) einfach „Erkrankung“ ohne nähere Bezeichnung an. Weitere 4 Probanden (5,9%) gaben eine Krebserkrankung an. 3 Personen (4,4%) gaben eine Demenzerkrankung als Grund der Studienaufgabe an (2 Personen eine nicht näher bezeichnete Demenz, 1 Person eine AD). 3 Personen gaben sonstige Gründe wie Herzerkrankung, Augenerkrankung oder Duftstoffallergie als Gründe für die Beendigung der Studienteilnahme an.

3.5. Stabilität der MCI-Diagnose

Weiter soll nun untersucht werden, wie stabil die Diagnose und Kategorisierung in MCI-Subgruppen im 2-Jahresverlauf ist und welche Wechsel sich bei der Diagnose (z.B. Remission) und der Eingruppierung (z.B. single zu multiple domain und umgekehrt) feststellen lassen.

Tabelle 43 zeigt die Häufigkeit einer MCI in der BL, dem 1.FU und bei den Drop-outs.

Tabelle 43: Probanden mit einer MCI in BL oder 1.FU

	Anzahl N	Prozent %
MCI in der BL $SD \leq -1,0$	245	34,3%
MCI in der BL $SD \leq -1,5$	132	18,4%
MCI im 1.FU $SD \leq -1,0$	316	28,6%
MCI im 1.FU $SD \leq -1,5$	164	14,9%
MCI der Drop-outs BL $SD \leq -1,0$	36	53,0%
MCI der Drop-outs BL $SD \leq -1,5$	24	35,3%

Um einen Überblick über die Verteilung des Auftretens einer MCI zu erhalten, wurden in Tabelle 43 alle Studienteilnehmer mitberücksichtigt. Um aber einen genauen Verlauf und eine Gruppenzuordnung mit Verbesserung, Verschlechterung oder gleichbleibender Leistung der Probanden zu erhalten, spielen nachfolgend lediglich die Probanden eine Rolle, welche sowohl zur BL als auch im 1.FU an der Untersuchung teilgenommen haben (N=647).

3.5.1. MCI - Diagnose

Tabelle 44 zeigt die Entwicklung hinsichtlich einer MCI im Verlauf von BL zu 1.FU.

Tabelle 44: MCI im Verlauf von BL zu 1.FU

	SD\leq-1,0 Anzahl Prozent	SD\leq-1,5 Anzahl Prozent
no MCI → no MCI	352	481
	54,4%	74,3%
MCI → no MCI	110	64
	17,0%	9,9%
no MCI → MCI	86	58
	13,3%	9,0%
MCI → MCI	99	44
	15,3%	6,8%
Total	647	647
	100,0%	100,0%

Bei Festsetzung des Cut-offs bei $SD\leq-1,0$ waren 352 Probanden (54,4%) sowohl in der BL als auch im 1.FU gesund. 110 Probanden (17,0%) hatten in der BL eine MCI, im 1.FU allerdings keine MCI mehr. 86 Probanden (13,3%) entwickelten zum 1.FU eine MCI.

99 Probanden (15,3%) hatten in BL und 1.FU eine MCI.

3.5.2. Subgruppen MCI

Tabelle 45 zeigt die Häufigkeit der MCI in der BL und im 1.FU bezüglich amnestic, non-amnestic, single und multiple domain, mit $SD \leq -1,0$ und $SD \leq -1,5$.

Tabelle 45: Vorkommen von MCI in der BL und im 1.FU ($SD \leq -1,0$ und $SD \leq -1,5$)

	BL $SD \leq -1,0$ Anzahl Prozent	BL $SD \leq -1,5$ Anzahl Prozent	1.FU $SD \leq -1,0$ Anzahl Prozent	1.FU $SD \leq -1,5$ Anzahl Prozent
no MCI	470	583	774	926
	65,7%	81,5%	70,2%	84,2%
amnestic MCI single domain	53	23	59	22
	7,4%	3,2%	5,3%	2,0%
amnestic MCI multiple domain	62	28	67	22
	8,7%	3,9%	6,1%	2,0%
non amnestic MCI single domain	117	73	161	107
	16,4%	10,2%	14,6%	9,7%
non amnestic MCI multi domain	13	8	29	13
	1,8%	1,1%	2,6%	1,2%
fehlend	0	0	13	13
	0%	0%	1,2%	1,2%
Total	715	715	1103	1103
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

In Tabelle 45 ist das Vorkommen der Subgruppen einer MCI zur BL und zum 1.FU dargestellt. Auf Grund der unterschiedlichen Gruppengrößen und zum Teil unterschiedlichen Studienteilnehmern in BL und 1.FU kann lediglich der prozentuale Vergleich hier betrachtet werden. Die Entwicklung der Completer hinsichtlich ihrer Subgruppen einer MCI und deren Vorliegen werden nachfolgend gesondert betrachtet.

Auffallend ist die prozentuale Zunahme der gesunden Probanden (ohne MCI) von der BL zum 1.FU sowohl für $SD \leq -1,0$ als auch für $SD \leq -1,5$. Die einzelnen

Subgruppen der MCI nehmen ausnahmslos in ihrer prozentualen Häufigkeit ab. Die meisten Probanden mit einer MCI weisen die Subgruppe einer non amnestic MCI single domain auf.

Vergleich MCI in BL und 1.FU und deren Veränderungen

Tabelle 46 zeigt die Entwicklung der Subgruppen von der BL zum 1.FU bei $SD \leq -1,0$ und $SD \leq -1,5$. Darin sind lediglich die Probanden aufgeführt, die einen Wechsel in den Subgruppen der MCI oder eine Verbesserung (in der BL MCI, zum 1.FU keine MCI mehr) oder Verschlechterung (MCI-Converter) von BL zu 1.FU aufweisen.

Tabelle 46: Subgruppen MCI und deren Entwicklung von BL zu 1.FU

	SD≤-1,0	SD≤-1,0	SD≤-1,5	SD≤-1,5
	N	Prozent	N	Prozent
keine MCI in BL und 1.FU	352	54,5%	481	74,3%
keine Aussage möglich	9	1,4%	9	1,4%
Verschlechterung kognitiver Status				
keine MCI (BL) → MCI (1.FU)	83	12,9%	53	8,3%
keine MCI → aMCI single domain	23	3,6%	9	1,4%
keine MCI → aMCI multiple domain	7	1,1%	3	0,5%
keine MCI → naMCI single domain	51	7,9%	40	6,2%
keine MCI → naMCI multiple domain	2	0,3%	1	0,2%
single domain (BL) → multiple domain (1.FU)	14	2,2%	6	1,0%
aMCI single domain → aMCI multiple domain	5	0,8%	3	0,5%
aMCI single domain → naMCI multiple domain	0	0%	0	0,0%
naMCI single domain → naMCI multiple domain	6	0,9%	2	0,3%
naMCI single domain → aMCI multiple domain	3	0,5%	1	0,2%
Verbesserung kognitiver Status				
MCI (BL) → keine MCI (1.FU)	110	17,0%	64	9,9%
aMCI single domain → keine MCI	31	4,8%	15	2,3%
aMCI multiple domain → keine MCI	8	1,2%	5	0,8%
naMCI single domain → keine MCI	64	9,9%	41	6,3%
naMCI multiple domain → keine MCI	7	1,1%	3	0,5%
multiple domain (BL) → single domain (1.FU)	20	3,2%	13	2,0%
aMCI multiple domain → aMCI single domain	5	0,8%	3	0,5%
aMCI multiple domain → naMCI single domain	12	1,9%	8	1,2%
naMCI multiple domain → naMCI single domain	3	0,5%	2	0,3%
naMCI multiple domain → aMCI single domain	0	0%	0	0%

352 Probanden hatten weder zur BL noch zum 1.FU eine MCI ($SD \leq -1,0$). Für die MCI ($SD \leq -1,5$) waren es 481 Probanden, welche in beiden Untersuchungen keine MCI aufwiesen. Bei jeweils 9 Probanden konnte diesbezüglich (auf Grund unzureichender Daten) keine Aussage gemacht werden.

Der Einfachheit halber werden nachfolgend die Ergebnisse für die Berechnung mit ($SD \leq -1,5$) in Klammern geschrieben. Die anderen aufgeführten Werte beziehen sich dabei immer auf die Ergebnisse berechnet mit ($SD \leq -1,0$).

83 Probanden (53) erfuhren eine Verschlechterung ihrer Gruppeneinteilung. Sie entwickelten entweder eine MCI im 1.FU, die sie zur BL noch nicht aufgewiesen hatten oder verschlechterten sich hinsichtlich ihrer Gruppeneinteilung von einer MCI single domain in eine MCI multiple domain.

Am häufigsten war dabei der Übergang von keiner MCI in eine non amnestic MCI single domain. Dies traf bei 51 Personen (40) zu. Auch häufig war der Übergang in eine aMCI single domain bei 23 Personen (9).

110 Probanden (64) erfuhren eine Verbesserung ihrer Gruppeneinteilung. Diese hatten zuvor in der BL entweder eine MCI und zum 1.FU nicht mehr oder sie erfuhren eine Verbesserung der Gruppeneinteilung, indem sie z.B. von einer MCI multiple domain in eine MCI single domain übergingen.

4. Diskussion

Da es bislang für die AD noch keine kausalen Therapiemöglichkeiten gibt, kommt der Früherkennung der Erkrankung in der präklinischen Phase und der Identifizierung von Risikofaktoren für eine MCI bzw. AD eine enorme Bedeutung zu. Es wurde hierfür die Subkategorie der aMCI näher betrachtet, da diese wohl die trennschärfste Subkategorie der MCI-Klassifikation zur Entwicklung einer AD darstellt. Deswegen wurden von der BL zum 1.FU, also über einen Zeitraum von zwei Jahren, Converter in eine aMCI mit Non-Convertern hinsichtlich demographischer Eigenschaften (Alter, Geschlecht und Bildung) sowie auf Risikofaktoren für eine AD (vaskuläres Risiko, Hyposmie und Depression) untersucht. Weiter wurde untersucht, ob die Drop-outs ein erhöhtes Risikoprofil für Neurodegeneration aufweisen und deshalb an der FU-Untersuchung nicht mehr teilgenommen haben. Des Weiteren wurden die MCI-Subgruppen und deren Eingruppierung im 2-Jahresverlauf näher betrachtet.

Betrachtet man die insgesamt 1171 teilnehmenden Probanden der TREND-Studie, die zum Teil durch Nachrekrutierung aus der PRIPS-Studie gewonnen wurden, unterscheiden diese sich kaum bezüglich des mittleren Alters der Probanden sowie der Bildung oder der Geschlechterverteilung.

Sowohl in der BL als auch im 1.FU konnte ein leichter Überhang an Frauen bei den Teilnehmern der TREND-Studie festgestellt werden. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Frauen evtl. in diesem Alter eher als Männer auf ihre Gesundheit achten und dafür etwas tun möchten. Ebenso könnte es sein, dass Männer sich mehrheitlich vielleicht nicht so gerne solchen „Tests“ unterziehen möchten, da eine mögliche Bescheinigung eines Defizits auch mit einer Minderung des Selbstwertgefühles einhergehen könnte. Männern als dem „starken Geschlecht“ könnte der Umgang mit möglicherweise bei den Untersuchungen entdeckten Defiziten schwerer fallen als Frauen, weswegen sie vielleicht gar nicht an entsprechenden Untersuchungen teilnehmen möchten.

Außerdem steigt der Anteil der weiblichen Bevölkerung in diesen Altersgruppen auf Grund der durchschnittlich höheren Lebenserwartung der Frauen in diesem Alter gegenüber den Männern.

Insgesamt konnten 647 Probanden in ihrem Verlauf von der BL zum 1.FU untersucht und analysiert werden. Das mittlere Alter dieser Probanden beträgt 64,9 Jahre (SD 7,3). Gerade in diesem Alter wächst bei vielen Menschen das Interesse an der eigenen Gesundheit, wohl auch bedingt durch die vermehrt zur Verfügung stehende Zeit mit Beginn der Rente.

Betrachtet man die Zahlen zur Entwicklung einer aMCI für die Completer (N=647 Probanden), welche sowohl zur BL als auch zum 1.FU erschienen sind, kann gesagt werden, dass mehr Probanden sich insgesamt verbessert haben und ein Teil der Probanden mit einer aMCI zur BL im 1.FU wieder unauffällig waren. Es muss dabei nicht nur der Risikofaktor Alter, der von BL zum 1.FU um circa zwei Jahre zunimmt berücksichtigt werden, sondern auch der Lerneffekt der Probanden. Dies kann beispielsweise dadurch erklärt werden, dass die Probanden bereits über den Ablauf der Studie und die verschiedenen Untersuchungen Bescheid wissen, eher die Nervosität verlieren und oftmals einen Wiedererkennungseffekt der Aufgabe haben. Somit könnte die Lösung der Aufgaben erleichtert sein, indem man bereits weiß, auf was man bei den Aufgaben achten sollte und somit die Aufmerksamkeit gezielt auf diese Punkte lenken kann.

Eine Veränderung der Leistung nahe an den Werten des Cut-offs (z.B. von -1,6 zu -1,4 und von -1,1 zu -0,9) kann leicht zu einer Änderung der Gruppenzuordnung führen. Diese kleine Änderung der Leistung kann beispielsweise durch die jeweilige Tagesform der Probanden erklärt werden oder andererseits durch eventuelle Messtoleranzen durch verschiedene Versuchsleiter. Da sich dies aber sowohl in die positive als auch in die negative Richtung auswirken kann, liefert dies keine Erklärung für die deutliche Verbesserung der Probanden beim 1.FU.

Um eine größere Aussagekraft von eventuellen Messtoleranzen beispielsweise durch verschiedene Versuchsleiter zu erhalten, wäre es sinnvoll, Ergebnisse von mehreren Versuchsleitern über mehrere Untersuchungszeitpunkte zu

poolen und nicht nur die Ergebnisse von der BL und dem 1.FU zu verwenden. Dies wäre für zukünftige FU-Untersuchungen interessant, sobald mehr Daten diesbezüglich vorliegen.

Zu Fragestellung I:

Unterscheiden sich Personen, welche im 2-Jahresverlauf eine amnestic MCI entwickelt haben, hinsichtlich demographischer Eigenschaften (Geschlecht, Alter, Bildung) von Personen, die keine aMCI entwickelt haben?

Von den insgesamt 647 Completern, die zur BL und zum 1.FU untersucht wurden, entwickelten 5,9% (N=38) der Probanden eine aMCI ($SD \leq -1,0$). Darunter waren signifikant mehr Männer, die zu einer aMCI konvertierten. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Männer im Schnitt in unserer Studie älter sind und daher ein höheres Demenzrisiko aufweisen. Dass das Alter an sich ein wichtiger wenn nicht sogar der wichtigste Risikofaktor zur Entwicklung einer AD ist, stellten Solfrizzi und seine Kollegen bereits 2004 in ihrer Studie fest (Solfrizzi et al., 2004).

Obwohl die Substichprobe der aMCI ($SD \leq -1,5$) eine besondere Risikogruppe darstellen dürfte, wurde hier von weiteren Gruppenvergleichen auf Grund der kleinen Stichprobe (N=16) abgesehen, da diese kaum aussagekräftig sein dürften.

Es wurden zu dieser Fragestellung also all jene Probanden weiter betrachtet, die im Verlauf eine aMCI ($SD \leq -1,0$) entwickelt haben, da diese die größere und daher vermutlich aussagekräftigere Stichprobe darstellen mit 38 Personen.

Betrachtet man die Converter im Vergleich zu den Non-Convertern allerdings genauer, lässt sich bei einem Vergleich der Converter mit den Non-Convertern einer aMCI ($SD \leq -1,0$) mittels ANOVA kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen, auch nicht bezüglich des Alters, wenn nach Geschlechtern getrennt wurde und auch nicht bezüglich der Bildungsjahre. Das mittlere Alter der Converter (beider Geschlechter) betrug in unserer Studie 63,3 (SD 7) Jahre, das der Non-Converter 65,0 (SD 7,3) Jahre.

Interessant ist die Tatsache, dass die Männer in unserer Studie zwar im Schnitt älter sind als die Frauen, dennoch zeigt sich, entgegen der Erwartungen, dieser Altersunterschied überwiegend bei den Non-Convertern. Diese Männer sind im

Schnitt 67,0 (SD 7,2) Jahre alt, die Converter in eine aMCI hingegen im Schnitt sogar fast drei Jahre jünger 64,3 (SD 7,2) Jahre.

Bei Tervo und Kollegen war das Alter ein signifikanter Risikofaktor für eine MCI ($\chi^2=1,08$; $p<0.001$). So waren die Converter in eine MCI im Schnitt mit 69,7 (SD 4,4) Jahren älter als die Non-Converter mit 67,5 (SD 4,4) Jahren. Die Inzidenzrate von Männern war hierbei 20,63 (95% KI: 13,24-32,16) und die der Frauen 29,48 (95% KI: 21,67-40,11) (Tervo et al., 2004).

Solfrizzi und Kollegen konnten zeigen, dass die Prävalenz einer MCI mit der Altersklasse stieg $RR=3,27$ (95% KI: 2,80-3,81, $p=0.001$). Im Schnitt waren die Non-Converter hier 71,8 (SD 5,0) Jahre alt, die Converter in eine MCI 80,7 (SD 2,5) (Solfrizzi et al., 2004). Das Geschlecht der Teilnehmer war hierbei kein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer MCI $OR=0,84$ (95% KI: 0,60-1,19). Tervo und Kollegen sowie auch Solfrizzi und Kollegen konnten zwar das Alter als signifikanten Risikofaktor für eine MCI identifizieren, allerdings konnten beide keine Signifikanz für das Geschlecht erkennen. In unserer Studie hingegen, waren die Converter in eine MCI im Schnitt jünger, als die Non-Converter. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in der TREND-Studie bewusst Probanden mit einem Risikoprofil für eine AD oder PD ausgewählt wurden. Manche anderen Studien hingegen starten ihre Untersuchungen mit Probanden möglichst ohne Risikofaktoren oder Beeinträchtigungen.

Dass sich das Alter sowie die Bildungsjahre in unserer Studie nicht als Risikofaktor für eine aMCI herausstellten, könnte durchaus auch an der geringen Zahl der Converter liegen. So waren es insgesamt nur 38 Probanden, welche von der BL zum 1.FU eine aMCI entwickelten.

Zu Fragestellung II:

Unterscheiden sich Personen, welche im 2-Jahresverlauf eine amnestic MCI entwickelt haben, hinsichtlich der Risikofaktoren für eine Alzheimer Demenz (vaskuläres Risiko, Hyposmie, Depression) von Personen, die keine aMCI entwickelt haben?

Auch hier wurde die Stichprobe der Converter aMCI ($SD \leq -1,0$) mit $N=38$ Personen gewählt, da die Converter aMCI ($SD \leq -1,5$) mit $N=16$ Personen wohl nicht aussagekräftig wären. Alle weiteren Ergebnisse dieser Fragestellung beziehen sich daher auf die Converter aMCI ($SD \leq -1,0$) mit $N=38$ Personen.

Untersucht wurden die Faktoren des Gesundheitsverhaltens (Nikotinkonsum und Alkoholkonsum) sowie weitere mögliche Risikofaktoren für eine AD wie z.B. REM-Schlafstörung, Hyposmie und Depression, die wir in der TREND-Studie näher untersuchen möchten.

Der vaskuläre Risikofaktor Nikotinkonsum sowie der Alkoholkonsum der Probanden wurden anamnestisch erfragt.

Reitz und seine Kollegen konnten Nikotinkonsum als Risikofaktor für eine AD identifizieren (Reitz et al., 2010). Nach den Ergebnissen unserer TREND-Studie konnten wir hinsichtlich einer aMCI keinen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Entwicklung einer aMCI bei den Completern nachweisen. Interessant wäre zukünftig sicherlich in weiteren Studien zu untersuchen, ob Nikotin vielleicht ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AD darstellt, aber ebenso beim Vorliegen einer aMCI bei zuvor nicht rauchenden Personen eine Verbesserung ihrer aMCI erzielen könnte, wie in der Studie von Newhouse bereits untersucht wurde (Newhouse et al., 2012). Da diese Ergebnisse ja durchaus etwas widersprüchlich sind, wären hier weitere Untersuchungen diesbezüglich sicherlich sinnvoll. Allerdings wäre es sicherlich auch von Bedeutung, die Menge des Nikotinkonsums beispielsweise in pack years mit einzubeziehen sowie zwischen aktuellem und ehemaligem Nikotinkonsum zu unterscheiden.

Von den 38 Convertern in eine aMCI gaben 89,5% (N=34) regelmäßigen Alkoholkonsum an. Aber auch hier konnte mit dem Chi-Quadrat Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Entwicklung einer aMCI bestätigt werden. In der TREND-Studie wurde bezüglich des Alkoholkonsums nicht weiter bezüglich der genauen Menge der Alkoholfuhr unterschieden. Dies kann durchaus ein Grund für die fehlende Signifikanz darstellen, da die Definition von „regelmäßigem Alkoholkonsum“ sehr vage ist und in der Intensität sehr unterschiedlich sein kann. Wie Xu und Kollegen in ihrer Studie herausfanden, wäre es hierbei sinnvoll gewesen, die ungefähren Mengen an Alkoholkonsum zu erfragen. Xu konnte durch die Differenzierung in keinen Alkohol, mäßigen Alkoholkonsum (≤ 300 kg lifetime Konsum) und hohen Alkoholkonsum (> 300 kg lifetime Konsum) entsprechende Unterschiede in der Auftretenswahrscheinlichkeit einer bei bestehender MCI neu entwickelten Demenz aufzeigen (Xu et al., 2009). Diese Differenzierung wurde bei uns leider nicht weiter anamnestisch erfragt, wäre aber sicherlich für die weiteren FU-Untersuchungen eine sinnvolle Ergänzung.

Näher untersucht wurden hier REM-Schlafstörung, Hyposmie und Depression als mögliche Risikofaktoren einer AD, die dem gewünschten Risikoprofil der TREND-Studie entsprachen:

Von den 38 Convertern, die im Verlauf eine aMCI entwickelten, lagen nur von 36 Probanden die Daten bezüglich einer REM-Schlafstörung vor. Auffallend und signifikant erhöht war der Anteil der Converter mit einer REM-Schlafstörung. So fand sich bei den 36 Convertern, von denen die Daten vorlagen, bei 11 Probanden (30,6%) eine REM-Schlafstörung. Im Vergleich dazu waren es bei den Non-Convertern lediglich 67 von 607 Probanden (11,0%), die eine REM-Schlafstörung aufwiesen. Der Anteil an Convertern weist einen signifikant erhöhten Anteil an Probanden mit REM-Schlafstörung auf ($\chi^2=12,15$; $df=1$; $p<0.001$).

Der Zusammenhang zwischen einer Schlafstörung und schlechteren kognitiven Ergebnissen in den Tests überrascht nicht. So zeigte bereits McKinnon mit seiner Arbeitsgruppe, dass unter Personen mit einer MCI vermehrt Schlafstörungen auftreten (McKinnon et al., 2014). Ebenfalls wies Dlugaj mit

seiner Arbeitsgruppe nach, dass eine schlechte Schlafqualität mit vermehrtem Auftreten einer MCI einhergeht (Dlugaj et al., 2014). Auch in unseren Untersuchungsergebnissen zeigt sich bei Probanden mit aMCI ein signifikant erhöhter Anteil an Personen mit REM-Schlafstörung. So könnte eine Person mit REM-Schlafstörung und evtl. auch Schlafdefizit bei kognitiven Tests oft unaufmerksamer und unkonzentrierter sein als ihre Vergleichspersonen ohne REM-Schlafstörung.

Von 635 Completern lagen Daten zur Hyposmie vor. Von diesen entwickelten 37 Personen eine aMCI, wovon auf 23 Personen (62,2%) die Kriterien einer Hyposmie zutrafen. Bei den Non-Convertern N=598 wiesen dagegen nur 287 Probanden (48,0%) eine Hyposmie auf. Trotz des vermehrten Nachweises einer Hyposmie (bei allerdings geringer Anzahl der Probanden mit aMCI (N=37), konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer aMCI und einer Hyposmie nachgewiesen werden. Anders als beispielsweise bei Roberts und Kollegen (Roberts et al., 2016) konnten wir zwar eine erhöhte Anzahl an Hyposmikern bei den aMCI-Convertern zählen, allerdings keinen signifikanten Zusammenhang finden zwischen einer aufgetretenen Hyposmie und der Entwicklung einer aMCI. Unter anderem könnte dies aber auch daran liegen, dass sich der Brief Smell Identification Test nicht direkt mit dem Sniffin-Sticks-Test (der bei der TREND-Studie eingesetzt wurde) vergleichen lässt.

Von den 647 Completern hatten 212 (32,8%) Personen schon einmal eine aktuelle oder stattgehabte Depression in ihrem Leben. 435 Personen waren diesbezüglich bisher gesund. Bei den Convertern (aMCI) lagen prozentual etwas mehr Personen mit vergangener depressiver Episode vor als bei den Non-Convertern (Converter mit Depression: 36,8%; Non-Converter mit Depression: 32,5%). Dennoch und auf Grund der nur geringen Unterschiede konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

14 Probanden der insgesamt 38 aMCI-Converter hatten bereits eine stattgehabte Depression. Unter den 40 Probanden, die unter einer aktuell vorliegenden Depression litten, entwickelte keiner eine aMCI zum 1.FU.

Erwarten könnte man, dass bei Probanden, bei denen aktuell eine depressive Episode vorliegt, auch eine kognitive Beeinträchtigung deutlich wird. Allerdings verschlechterte sich in der TREND-Studie niemand von den aktuell Depressiven so stark, dass eine aMCI bei ihm diagnostiziert werden konnte. Somit kam es hierbei also auch nicht zu Verfälschungen der Ergebnisse bei den aMCI-Convertern, denn keiner der Probanden mit aktuell vorliegender Depression fiel in die Kategorie der aMCI-Converter und keiner der aMCI-Converter fiel in die Gruppe der aMCI-Converter auf Grund einer aktuell vorliegenden Depression und hierdurch bedingten möglichen kognitiven Beeinträchtigungen.

Zu Fragestellung III:

Weisen Personen, die nicht mehr an den Folgeuntersuchungen teilgenommen haben, ein erhöhtes Risikoprofil für Neurodegeneration auf?

Untersucht wurden die 68 Personen, die zur BL erschienen sind aber im 1.FU nicht mehr teilgenommen haben. Genauer betrachtet wurden demographische Daten (Geschlecht, Alter, Bildungsjahre), Faktoren des Gesundheitsverhaltens (Nikotinkonsum, Alkoholkonsum), Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor, das Auftreten einer MCI, Hyposmie, subjektives Orientierungsdefizit (örtlich), Vergesslichkeit, Familienanamnese Demenz, Antriebsschwäche und die Diagnose einer Depression.

Von den verschiedenen untersuchten Aspekten ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse für Ausbildung und Bildungsjahre, Nikotinkonsum, subjektives Orientierungsdefizit (örtlich) und die Häufigkeit einer MCI.

Wir konnten in der TREND-Studie ebenso wie Tervo (Tervo et al., 2004) und Kollegen nachweisen, dass die Completer der Studie eine höhere Bildungszeit aufweisen als die Drop-outs.

Bei der TREND-Studie war ein Vergleich der Bildungsjahre zwischen Drop-outs und Completern signifikant. Die Completer wiesen dabei eine im Durchschnitt circa ein Jahr höhere Bildungszeit auf. Man könnte vermuten, dass Menschen mit mehr Bildungsjahren zugleich auch eine höhere Sensibilität und mehr Interesse für ihre kognitive Verfassung aufweisen als Probanden mit weniger Bildungsjahren und deshalb vielleicht bemühter sind, weiter an den Folgeuntersuchungen teilzunehmen. Bereits Launer und Kollegen fanden in ihrer Studie 1994 heraus, dass Personen mit kognitivem Abbau weniger gern an klinischen Studien teilnehmen (Launer, Wind, & Deeg, 1994).

Betrachtet man den Nikotinkonsum der Drop-outs näher, fanden sich bei den Drop-outs anteilmäßig signifikant mehr Raucher als Nichtraucher.

Eine mögliche Erklärung, dass unter den Drop-outs vermehrt Raucher sind, könnte folgende sein: Nikotinkonsum birgt ein vermehrtes Risiko für die Entwicklung einer MCI bzw. einer AD, was bereits vielfach in verschiedenen Studien untersucht und nachgewiesen wurde. Zum Beispiel konnte Reitz mit seiner Arbeitsgruppe nachweisen, dass deren (noch aktuell) rauchende Studienprobanden eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer AD aufwiesen $HR= 2,52$ (95% KI: 1,03-6,19); $p=0.04$ (Reitz et al., 2010).

In unserer Studie zeigte sich der Zusammenhang bei den Drop-outs zwischen Rauchern und einer MCI lediglich für die aMCI multiple domain bei den strengeren Kriterien mit $SD \leq -1,5$. So könnten die Raucher mit einem Übergang in eine MCI oder AD schlichtweg die weitere Studienteilnahme vergessen haben oder sich auf Grund der zuvor festgestellten Testergebnisse die weitere Teilnahme verweigert haben, weil sie wegen des Ergebnisses frustriert waren oder sich dafür genierten.

Ein weiterer Aspekt der Raucher könnte im Zusammenhang mit ihrem Gesundheitsverhalten stehen. Rauchen ist gesundheitsschädlich und auf jeder Zigarettenschachtel muss dies inzwischen vermerkt sein. Eventuell haben die Probanden, auch auf Grund von anderen durch den Nikotinkonsum entstandenen Erkrankungen (z.B. Bronchialkarzinom oder COPD oder andere vaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkte), nicht mehr am 1.FU teilnehmen können. Ein dritter Aspekt des Ausscheidens bzw. der Nichtteilnahme am 1.FU könnte auch diese Erklärung liefern: Die TREND-Studie ist eine auf lange Zeit angesetzte prospektive Studie, um Frühzeichen einer AD oder PD und deren Risikofaktoren zu identifizieren. Allerdings könnte man sich bei Rauchern durchaus die Frage stellen, ob und wie wichtig ihnen ihre Gesundheit und ihr Gesundheitsverhalten tatsächlich ist. Da Raucher trotz des allgemein bekannten Gesundheitsrisikos von Nikotinkonsum weiter rauchen, könnte man durchaus davon ausgehen, dass sie vielleicht auch grundsätzlich weniger Interesse an ihrer Gesundheit haben und ihnen daher evtl. auch die Studienteilnahme nicht so bedeutend ist, wie anderen Personen, die auf Grund ihres positiven Gesundheitsverhaltens auch auf Nikotinkonsum verzichten.

In Fragestellung II wurde bei den Completern der Zusammenhang der Entwicklung einer aMCI mit Nikotinkonsum untersucht, wobei hier keine Signifikanz erkennbar war.

Überprüft man nun aber den Einfluss von Nikotinkonsum im Zusammenhang mit der Entwicklung einer aMCI bei den Drop-outs im Vergleich zu den Completern, ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang. Dass bei den Drop-outs überzufällig viele Raucher waren im Vergleich zu den Completern, wurde bereits erwähnt. Teilt man nun die Gruppen nochmals in die leicht ausgeprägte Form der aMCI ($-1,5 < SD \leq -1,0$) und die stärker ausgeprägte Form der aMCI ($SD \leq -1,5$), ergeben sich lediglich für die stärker ausgeprägte Form signifikante Werte.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum der Drop-outs und den MCI-Subgruppen konnte lediglich für die aMCI multiple domain nachgewiesen werden. Möglicherweise wirkt sich Nikotinkonsum auch auf die anderen Subgruppen einer MCI aus und nicht nur auf die aMCI. Eine weitere Erklärung hierfür könnte sein, dass meist überwiegend in sozial niedrigeren Schichten geraucht wird. Diese Personen könnten eventuell auch auf Grund von geringerer kognitiver Leistung und weniger „Reserve“ bis zur Diagnose der MCI schneller in die Kategorie einer MCI fallen.

Da Nikotinkonsum auch mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und anderen Erkrankungen wie Krebs einhergehen kann, wurden verschiedene mögliche, mit Nikotinkonsum in Zusammenhang stehende Erkrankungen näher analysiert, um zu überprüfen, ob dadurch ein Ausscheiden der Drop-outs aus der Studie erklärt werden kann.

Die Drop-outs wurden auf ihren Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und evtl. damit zusammenhängenden Erkrankungen, die das Ausscheiden aus der Studie erklären könnten, weiter untersucht. Folgende Erkrankungen wurden näher betrachtet: Schlaganfall, arterielle Verschlusskrankheit, Varizen, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Krebserkrankung. Bei keiner dieser Erkrankungen konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden, welcher das Ausscheiden aus der Studie erklären könnte. Allerdings waren die

Fallzahlen hierbei sehr klein, was ebenfalls ein Grund dafür sein könnte, dass kein signifikanter Zusammenhang ersichtlich wurde.

Auch das subjektiv angegebene anamnestisch erfragte örtliche Orientierungsdefizit fand sich überzufällig häufig bei den Drop-outs. Ein Zusammenhang des Orientierungsdefizits mit Nikotinkonsum war dabei nicht ersichtlich. Eventuell könnte das subjektiv empfundene Orientierungsdefizit allerdings ein Prädiktor einer MCI oder AD sein. Dennoch gibt es auch Personen, welche schon immer örtliche Orientierungsschwierigkeiten hatten. Um hierbei aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen, müsste dies genauer quantifiziert werden (z.B. wie äußert sich die Orientierungsstörung? Wann trat diese auf?). Dass subjektive Gedächtnisbeschwerden ein Hinweis für eine MCI oder AD sein können, wurde beispielsweise in Studien wie Luck et al., 2015 (Luck et al., 2015) oder Mitchell et al., 2014 (Mitchell et al., 2014) bereits untersucht. Die verschiedenen kontroversen Ergebnisse fassten Jacus und Kollegen 2014 durch Analyse mehrerer Studien und Reviews zusammen und konnten dabei auch Studien finden, welche keine Korrelation zwischen subjektiv angegebenen Gedächtnisschwierigkeiten und dem Auftreten einer MCI bzw. AD feststellen konnten (Jacus et al., 2014).

Im Vergleich der Drop-outs mit den Completern hinsichtlich des Auftretens einer MCI, wiesen anteilmäßig statistisch signifikant mehr Drop-outs als Completer eine MCI auf. Dies zeigte sich sowohl für die MCI mit $SD \leq -1,0$ als auch für die MCI mit $SD \leq -1,5$.

Die deutlichsten Unterschiede bezogen auf die Subgruppen ergaben sich für die aMCI multiple domain und die naMCI single domain (vergleiche Tabelle 22). Eine wissenschaftliche Erklärung, warum gerade diese beiden MCI-Subgruppen bei den Drop-outs vermehrt vorkamen, ist bislang nicht ersichtlich. Wäre es lediglich die aMCI multiple domain, welche vermehrt bei den Drop-outs vorkäme, könnte man deren Ausscheiden aus der Studie eventuell durch kognitive Beeinträchtigung und beispielsweise dem „Vergessen der Teilnahme“

erklären. Dies ist jedoch aufgrund der ebenfalls häufig vorkommenden naMCI single domain bei den Drop-outs in diesem Falle keine hinreichende Erklärung der vermehrt vorkommenden Subgruppen der MCI bei den Drop-outs. Vielleicht waren die TREND-Probanden, die nicht mehr zum 1.FU erschienen, einfach auch insgesamt desinteressierter, vergesslicher und weniger organisiert. Weiter könnte allerdings auch ein Verdrängungsmechanismus eine Rolle spielen. Wer einmal die Diagnose einer MCI mitgeteilt bekommen hat, hat unter Umständen auch Angst, an den Folgeuntersuchungen weiter teilzunehmen und gegebenenfalls weitere unangenehme Diagnosen zu erfahren. Neben dem „nicht wahrhaben wollen“ könnte nach Mitteilung einer MCI auch eine Frustration oder eine Unzufriedenheit der Grund für die Ablehnung der weiteren Studienteilnahme sein.

Richtet man den Blick genauer auf die aMCI der leichten und der stärker ausgeprägten Form bei den Drop-outs im Vergleich zu den Completern, zeigt sich, dass die Drop-outs signifikant häufiger eine aMCI aufweisen, wobei ein leichtes Übergewicht der mild ausgeprägten Form besteht.

Weiter wurden Unterschiede zwischen Drop-outs und Completern hinsichtlich Geschlecht, Alkoholeinnahme, Hyposmie, Demenz in der Familienanamnese, Subjectiv memory impairment, Antriebsschwäche, Hypertonie, sowie die diagnostizierte Depression untersucht. Obwohl diese Punkte bereits in verschiedenen Studien untersucht wurden und auch oftmals als Risikofaktoren für eine MCI oder Demenz beschrieben wurden, ergab sich in der TREND-Studie aus den Berechnungen der Drop-outs hinsichtlich dieser Faktoren keine Signifikanz. Es konnte zwar ein gehäuftes Auftreten einer aMCI bei den Drop-outs festgestellt werden, allerdings ergaben die anderen Faktoren, welche unter 1.4. Risikofaktoren zur Entwicklung einer MCI bzw. Demenz beschrieben wurden und in einigen Studien als Risikofaktoren identifiziert wurden, in unserer Studie kein signifikantes Ergebnis im Vergleich zu den Completern. So konnte kein systematischer Grund (aus den genannten Gründen) gefunden werden, der das Ausscheiden der Drop-outs bzw. deren Nichtteilnahme am FU erklären könnte.

Womöglich ist die Gruppe der Drop-outs mit 68 Personen einfach nicht groß genug, um diese Faktoren aussagekräftig weiter zu interpretieren, zumal von den 68 Drop-outs 39 Probanden (57,4%) die weitere Teilnahme an der Studie ablehnten, was mehr als die Hälfte der ausgeschiedenen Personen darstellt. Die Gründe über die Ablehnung an der weiteren Studienteilnahme dieser 39 Personen wurden in Tabelle 40 näher aufgeschlüsselt, um eventuelle Gründe für die Nichtteilnahme am FU zu finden und entsprechend diesen Gründen entgegenwirken zu können.

Von den 39 Probanden, die die weitere Studienteilnahme ablehnten, gaben 15 Probanden (22,1% der Drop-outs) eine Erkrankung als Grund für das Ausscheiden aus der Studie an. Eine weitere Gruppe von 8 Personen (11,8%) gaben einen zu weiten Anfahrtsweg als Grund an, nicht mehr an der Studie teilnehmen zu wollen. Diesem könnte lediglich durch das Angebot der Untersuchungen der TREND-Studie an mehreren Orten entgegengewirkt werden, was allerdings aus rein organisatorischen und personellen Gründen nicht möglich sein dürfte. Für genaue Auflistungen der Gründe für die Ablehnung der weiteren Studienteilnahme siehe Tabelle 41.

Die Probanden, welche auf Grund von angegebener Erkrankung nicht mehr am 1.FU teilnahmen wurden in Tabelle 42 näher analysiert.

Die häufigsten nikotinassoziierten Erkrankungen (vgl. Tabelle 28) waren allesamt nicht signifikant und stellen daher keinen Grund für das Ausscheiden der Drop-outs aus der Studie dar.

Fragestellung IV:

Wie stabil ist die Diagnose und Kategorisierung in MCI-Subgruppen im 2-Jahresverlauf? Welche Wechsel lassen sich bei der Diagnose (z.B. Remission) und der Eingruppierung (z.B. single zu multiple domain und umgekehrt) feststellen?

Die in Tabelle 43 zusammengestellte Übersicht über die Anzahl der Probanden sowie die Häufigkeit in Prozent des Auftretens einer MCI zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten kann auf Grund der unterschiedlichen Gruppengrößen in BL und 1.FU nicht direkt miteinander verglichen werden. Interessant ist dennoch, dass zur BL bei den Drop-outs deutlich mehr Probanden eine MCI aufwiesen.

Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich deren Wechsel innerhalb der Subgruppen einer MCI und deren Entwicklung zu gewährleisten, wurden weiter nur die Probanden näher analysiert, welche sowohl an der BL sowie zum 1.FU erschienen sind (N=647).

Der Einfachheit halber werden nachfolgend die Ergebnisse der MCI ($SD \leq -1,0$) angegeben, die der MCI mit $SD \leq -1,5$ werden jeweils in Klammer gesetzt angegeben.

17,0% wiesen zur BL eine MCI auf, allerdings im 1.FU nicht mehr (9,9%). Dies könnte durch Lerneffekte erklärbar sein, die durch die erneute Teilnahme an den sich wiederholenden Untersuchungen sich positiv auf die Ergebnisse auswirken könnten. Hat man den CERAD bereits einmal absolviert, ist einem beispielsweise beim nächsten Mal vielleicht in Erinnerung, dass man später nochmals nach z.B. aufgezeichneten Figuren gefragt wird und man prägt sich solche Dinge unter Umständen auch gleich besser ein.

Werden die Subgruppen der MCI näher analysiert, zeigt sich ebenfalls die prozentuale Zunahme der gesunden Probanden von der BL zum 1.FU, sowohl für die MCI $SD \leq -1,0$ als auch für die MCI mit $SD \leq -1,5$, was wiederum den vorher beschriebenen Lerneffekt unterstützen würde. Die einzelnen

Subgruppen der MCI nehmen ausnahmslos in ihrer prozentualen Häufigkeit ab. Die meisten Probanden mit einer MCI weisen dabei eine non amnestic MCI single domain auf.

Die Personen, die bei der BL über eine bestehende MCI informiert wurden, könnten sich im Verlauf auf die nächste Untersuchung vorbereitet haben (beispielsweise durch Überlegen der Antworten zu den Orientierungsfragen beim MMST), da ihnen die Diagnose der MCI vielleicht unangenehm oder peinlich sein könnte. Vielleicht hatten sie auch Angst vor einer möglichen AD. Als Folge davon könnten sich diese zu Hause wieder mehr kognitiv beschäftigt haben. Somit wäre trotz steigendem Alter der Probanden die mögliche Verbesserung erklärbar, auch wenn man auf Grund des fortschreitenden Alters der Probanden wohl eher mit einer Verschlechterung der MCI gerechnet hätte. Vielleicht sind zwei Jahre, als Zeitspanne bis zum FU, aber auch einfach zu kurz, um aus diesen Entwicklungen tragfähige Erkenntnisse ziehen zu können. Hierbei werden die Folgeuntersuchungen der kommenden Jahre durchaus interessant werden.

Von den Completern waren 352 Probanden (54,4%) zu beiden Untersuchungszeitpunkten ohne eine MCI (für einen Cut-off von $SD \leq -1,0$) wie in Tabelle 46 näher aufgeführt wurde. Bei 9 Probanden (1,4%) war eine Aussage und Gruppenzuordnung auf Grund unzureichender Daten nicht möglich. Insgesamt verschlechterten sich 83 Personen (12,9%) mit einer neu entwickelten MCI zum 1.FU. Vergleicht man diese Ergebnisse beispielsweise mit der Studie von Petersen und Kollegen (Petersen et al., 2010), zeigt sich in unserer Studie im Unterschied zu Petersens Studie ein vermehrtes Vorkommen einer naMCI single domain (51 Personen (7,9%)). Petersen und Kollegen berichten in ihrer Studie aus dem Jahre 2010 (Petersen et al., 2010) überwiegend vom Auftreten einer aMCI single domain. Unsere Ergebnisse der TREND-Studie direkt mit anderen Studienergebnissen zu vergleichen, ist aus mehreren Gründen oft nicht ganz einfach. Viele Studien (so auch Petersen in seiner Studie aus dem Jahr 2010) schlossen Personen einer anderen Altersspanne in ihre Studien ein. Petersen et al. untersuchten in ihrer Studie

aus dem Jahr 2010 Personen zwischen 70 und 89 Jahren. Ebenso waren die Probanden bei Roberts und Kollegen älter (Roberts et al., 2012). In unserer Studie nahmen Probanden zwischen 50 und 80 Jahren Teil. Dementsprechend unterscheidet sich bereits das untere Einstiegsalter um 20 Jahre. Dies könnte durchaus eine Erklärung dafür sein, dass Petersen wie auch Roberts unter den MCI-Subtypen vom vermehrten Vorkommen einer aMCI berichten, da deren Probanden im Schnitt älter waren als unsere Probanden. Zwar fanden wir in der TREND-Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der Entwicklung einer aMCI, was aber auch daran liegen könnte, dass die TREND-Stichprobe insgesamt deutlich jünger ist, als in den meisten anderen Studien, die das Alter als einen Risikofaktor für die Entwicklung einer aMCI beschreiben. Es ist gut möglich, dass sich dieser Aspekt erst später im Verlauf unserer Studie zeigt.

Andere Studien schlossen Personen mit Risikofaktoren einer MCI aus und ließen nur gesunde Probanden an der Studie teilnehmen z.B. (Chaves, Camozzato, Godinho, Piazenski, & Kaye, 2009). Auch diese Studien lassen sich demnach eigentlich mit der TREND-Studie nur eingeschränkt vergleichen, da hier gezielt auch Probanden mit Risikofaktoren für eine MCI ausgewählt wurden.

14 Personen (2,2%) verschlechterten sich, indem sie von einer MCI single domain in der BL in eine MCI multiple domain beim 1.FU übergangen. Ein Übergang von einer MCI single domain in eine MCI multiple domain fand meist innerhalb einer Gruppe (entweder aMCI oder naMCI) statt. Ein Gruppenwechsel von aMCI zu naMCI oder umgekehrt spielt dabei eine untergeordnete Rolle. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer bereits bestehenden Verschlechterung andere Domänen ebenfalls schlechter werden, ist durchaus gegeben. Dass allerdings ein vorbestehendes Defizit in einer Domäne wieder verschwindet und dafür andere Domänen betroffen werden, ist eher weniger wahrscheinlich.

110 Personen (17%) verbesserten sich, da die zur BL vorhandene MCI im 1.FU nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Dominierend hierbei waren ebenfalls die Personen (N=64; 9,9%), die von einer naMCI single domain zum 1.FU keine MCI mehr aufwiesen. Eine Erklärung hierfür könnten die festgesetzten Cut-offs sein. Für Probanden, welche sich bei Diagnostizierung einer MCI nahe des Cut-

offs bewegten, könnte ein Übergang bei der Folgeuntersuchung im FU in einen Zustand ohne MCI durchaus leicht möglich sein. Zwar verwenden viele Studien als Cut-off $SD \leq -1,0$, dennoch stellt sich die Frage, inwieweit die MCI-Diagnose von Leistungsschwankungen überdeckt werden kann. Wie groß diese natürlichen Leistungsschwankungen sein können, müsste dann allerdings in anderen Tests untersucht werden, die sich unabhängig von Lerneffekten zeigen. Der Cut-off bei $SD \leq -1,0$ trennt demnach weniger scharf.

Für die MCI $SD \leq -1,5$ ergaben sich weitgehend identische Ergebnisse, die MCI-Subgruppen und die Entwicklungen zum 1.FU betreffend. Durch den Cut-off bei $SD \leq -1,5$, waren es anteilmäßig entsprechend weniger Probanden, die eine MCI aufwiesen und entsprechende Veränderungen zum 1.FU durchliefen.

Eine weitere Erklärung für die Verbesserung der Probanden von MCI zu keiner MCI ist wiederum der mögliche Lerneffekt. Eine einmal bereits durchgeführte Übung und das Wissen um deren Ablauf, könnten durchaus bei einer Wiederholung im FU positive Ergebnisse erzielen. Ebenso könnten auch Messungenauigkeiten durch beispielsweise wechselnde Versuchsleiter eine Rolle spielen. Zwar sollen sich die Versuchsleiter neutral verhalten und nach gegebenen Kriterien die Probanden untersuchen, dennoch könnte beispielsweise durch eine lockere oder angespannte Atmosphäre die Nervosität der Probanden und somit evtl. auch deren Prüfungsverhalten und Untersuchungsergebnisse beeinflusst werden. Verschiedene Untersuchungsleiter sind unter Umständen auch unterschiedlich streng und penibel in der Bewertung. Korrigiert sich beispielsweise ein Proband sofort oder liefert Ergebnisse, welche unterschiedliche Interpretation zulassen könnten, könnte auch hierdurch eine Divergenz in den Untersuchungsergebnissen zustande kommen. Die Tagesform der Probanden (z.B. Schlafdefizit oder Prüfungsangst) könnten ebenso die Ergebnisse der Untersuchungen beeinflussen. Da sich aber diese Faktoren, wie Tagesform oder Messungenauigkeiten durch verschiedene Versuchsleiter im Schnitt eher ausgleichen, ist am ehesten davon auszugehen, dass die Probanden sich als Reaktion auf ihre in der BL erhaltene MCI-Diagnose verbesserten.

20 Probanden (3,2%) verbesserten sich von einer MCI multiple domain zur BL zu einer MCI single domain im 1.FU. Den größten Anteil daran hatten die 12 Probanden (1,9%), die von einer aMCI multiple domain in eine naMCI single domain übergangen. Auch hierbei könnten gerade aufgeführte Gründe eine Rolle gespielt haben.

Zukünftig liefern weitere FU-Untersuchungen der TREND-Studie weitere Ergebnisse über einen länger angelegten Zeitraum. Hierdurch könnten die Ergebnisse aussagekräftiger werden, da die Wahrscheinlichkeit eines kognitiven Abbaus mit zunehmendem Alter zunimmt und sich dies im weiteren Verlauf wahrscheinlicher nachweisen lassen könnte.

Bei vielen FU-Untersuchungen und dadurch einem größeren Pool an Daten fallen Messfehler durch beispielsweise verschiedene Untersuchungsleiter nicht so stark ins Gewicht. Wie bereits erwähnt wurde, wäre dies im Verlauf der Studie durchaus interessant zu untersuchen.

Die Verbesserung von einem Teil der Probanden von der BL zum 1.FU, wurde durch den möglichen Lerneffekt erklärt. Dieser Lerneffekt ist wahrscheinlich von der BL zum 1.FU am stärksten ausgeprägt. Mit zunehmender Zahl der FU-Untersuchungen wird dieser Lerneffekt voraussichtlich weniger ins Gewicht fallen und dadurch aussagekräftigere Daten liefern. Bereits nach der ersten Untersuchung in der BL werden sich vermutlich einige Probanden bei der FU-Untersuchung daran erinnern, dass sie beispielsweise nach dem Ort und dem Stockwerk gefragt werden, wo sie sich derzeit befinden.

Zu überdenken wären Items wie die 10 zu wiederholenden Wörter, die im Verlauf auch abgeändert werden könnten, um eventuelle Lerneffekte und dadurch Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern.

Trotz Lerneffekten sollte aber auch überlegt werden, ob die MCI (vor allem bei $SD \leq -1,0$) mit den gegebenen Messmöglichkeiten genügend Trennschärfe aufweist, da sich die Eingruppierung der Probanden nicht wirklich als sehr stabil erwiesen hat.

In dieser Untersuchung hat sich der Begriff der MCI nicht als stabile Diagnose erwiesen, weswegen Untersuchungen über einen längeren Zeitraum zu aussagekräftigeren und besseren Ergebnissen führen könnten.

5. Zusammenfassung

Die Alzheimer Demenz, deren Risikofaktoren und mögliche Präventionsmaßnahmen sind gerade in unserer immer älter werdenden Gesellschaft ein aktuelles Thema. Die TREND-Studie möchte als prospektiv angelegte Studie ihre derzeit circa 1200 Probanden (Alter zwischen 50 und 85 Jahren) über einen Zeitraum von 20 Jahren gezielt auf Risikofaktoren einer Alzheimer- und Parkinsonerkrankung untersuchen.

Folgende Fragestellungen wurden in dieser Arbeit untersucht:

1. Unterscheiden sich Personen, welche im 2-Jahresverlauf eine amnestic MCI entwickelt haben, hinsichtlich **demographischer Eigenschaften** (Geschlecht, Alter, Bildung) von Personen, die aMCI keine entwickelt haben?
2. Unterscheiden sich Personen, welche im 2-Jahresverlauf eine amnestic MCI entwickelt haben, hinsichtlich der **Risikofaktoren für eine Alzheimer Demenz** (vaskuläres Risiko, Hyposmie, Depression) von Personen, die keine aMCI entwickelt haben?
3. Weisen Personen, die nicht mehr an der Folgeuntersuchung teilgenommen haben, ein erhöhtes Risikoprofil für Neurodegeneration auf?
4. Wie stabil ist die Diagnose und Kategorisierung in MCI-Subgruppen im 2-Jahresverlauf? Welche Wechsel lassen sich bei der Diagnose (z.B. Remission) und der Eingruppierung (z.B. single zu multiple domain und umgekehrt) feststellen?

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter den Personen, die innerhalb der zwei Jahre bis zur 1.FU-Untersuchung eine aMCI entwickelt haben signifikant mehr Männer waren. Die Männer waren im Schnitt älter als die Frauen.

Obwohl die Converter in eine aMCI im Schnitt fast zwei Jahre jünger waren als die Non-Converter, ergab der Vergleich mittels ANOVA ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied die demographischen Faktoren Alter und Bildung betreffend.

Nur das männliche Geschlecht betrachtet, waren die Converter in eine aMCI im Schnitt fast drei Jahre jünger als die Non-Converter.

Mit der zweiten Fragestellung wurde der Zusammenhang der Entwicklung einer aMCI mit verschiedenen Risikofaktoren für eine Alzheimer- oder Parkinsonerkrankung (vaskuläres Risiko (Nikotin- und Alkoholkonsum), REM-Schlafstörung, Hyposmie, Depression) untersucht.

Es lässt sich zusammenfassend sagen: Obwohl es bei den Convertern (verglichen mit den Non-Convertern) zwar ein vermehrtes Vorkommen von REM-Schlafstörung, Hyposmie und stattgehabter depressiver Episode gab, ergab sich lediglich für die REM-Schlafstörung eine Signifikanz. So könnten Personen mit REM-Schlafstörung und evtl. auch Schlafdefizit insgesamt unaufmerksamer und unkonzentrierter bei den Untersuchungstests sein.

Da die REM-Schlafstörung aber weitestgehend immer im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Parkinsonerkrankung diskutiert wird, könnten sich hier aber auch neue Aspekte ergeben, bei denen die REM-Schlafstörung einen eventuellen Risikofaktor auch für die Entwicklung einer aMCI darstellen könnte. Dies wäre zukünftig durchaus wert, weiter untersucht zu werden.

In der dritten Fragestellung wurden die Drop-outs mit den Completern verglichen. Dabei waren signifikant mehr Raucher bei den Drop-outs. Weiter konnte gezeigt werden, dass Nikotinkonsum der Drop-outs vermehrt mit der Entwicklung einer aMCI einherging. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum der Drop-outs und den MCI-Subgruppen konnte lediglich für die aMCI multiple domain nachgewiesen werden. Weiter untersuchte Erkrankungen, die eventuell mit Nikotinkonsum in Zusammenhang stehen könnten und ebenfalls das Ausscheiden aus der Studie erklären könnten, waren allesamt nicht signifikant. Bei den Completern fand sich eine im

Durchschnitt etwa ein Jahr höhere Bildungszeit. Sowohl die höhere Bildung als auch der geringere Nikotinkonsum der Completer könnten dafürsprechen, dass diese eine höhere Sensibilität und mehr Interesse für ihre kognitive Verfassung aufweisen und daher eher auf Nikotin verzichten und eher gewillt sind, an den Folgeuntersuchungen der Studie teilzunehmen. Weiter war auch das subjektiv angegebene Orientierungsdefizit signifikant häufiger bei den Drop-outs anzutreffen, welches ein Prädiktor einer MCI oder AD sein könnte. Dies hätte aber in der Studie genauer quantifiziert werden müssen, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

Die genauen Ergebnisse der Befragung der Drop-outs für ihre Nichtteilnahme am 1.FU waren insgesamt sehr vielfältig und sind der 1.5. Drop-out-Analyse genauer zu entnehmen.

Zu Fragestellung IV lässt sich zusammenfassend sagen, dass ausgehend von allen Probanden, die sowohl zur BL als auch zum 1.FU anwesend waren 54,4% keine MCI aufwiesen (für $SD \leq -1,0$). Für die MCI mit $SD \leq -1,5$ waren es 74,3%, die sowohl zur BL als auch zum 1.FU keine MCI aufwiesen.

13,3% entwickelten neu eine MCI im Verlauf und 15,3% hatten sowohl zur BL als auch im 1.FU eine MCI.

Die meisten Probanden mit MCI, wiesen eine non amnestic MCI single domain auf, im Gegensatz zu Petersen, der vom überwiegenden Auftreten einer amnestic MCI single domain spricht. Allerdings waren die Studienteilnehmer bei Petersen im Schnitt deutlich älter als in der TREND-Studie.

Übergänge von einer single domain in eine multiple domain fanden meist innerhalb einer Gruppe statt (entweder aMCI oder naMCI). Gruppenwechsel von aMCI zu naMCI oder umgekehrt spielten nur eine untergeordnete Rolle.

Probanden, die sich von einer MCI multiple domain in eine MCI single domain verbesserten, wechselten überwiegend von einer aMCI multiple domain in eine naMCI single domain.

Lerneffekte, eventuell auch bedingt durch Angst vor einer AD oder durch Enttäuschung nach der Diagnose einer MCI, könnten dazu geführt haben, dass Probanden sich von der BL zum 1.FU verbesserten und zur BL eine MCI

aufwiesen, die dann im 1.FU nicht mehr nachweisbar war. So gab es in unserer Studie eine Zunahme gesunder Probanden von der BL zum 1.FU. Die prozentuale Häufigkeit der gesunden Probanden nahm von der BL zum 1.FU zu, wohingegen die Subgruppen der MCI ausnahmslos in ihrer prozentualen Häufigkeit abnahmen. Weiter könnten Tagesform der Probanden und Messungsgenauigkeiten durch verschiedenen Versuchsleiter ebenfalls zu diesem Verbesserungseffekt beigetragen haben.

Da sowohl Tagesform der Probanden, sowie Messungsgenauigkeiten durch verschiedene Versuchsleiter sich weitestgehend im Verlauf wieder ausgleichen, ist zusammenfassend am ehesten davon auszugehen, dass sich die Probanden als Reaktion auf die in der BL erhaltene MCI-Diagnose verbessert haben.

Stringentere Ergebnisse können weitere Untersuchungen über einen längeren Zeitraum zeigen.

6. Literaturverzeichnis

- (IQWiG), I. f. Q. u. W. i. G. (Köln 2007). Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. *Abschlussbericht A05-19A (Version 1.0, Stand 7.2.2007)*.
- (WHO), W. H. O. (2011). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien* (Vol. 8. Auflage): Huber, Bern.
- AASM (Ed.). (2011). *international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual* (Vol. Trans. 2. ed., pocket version).
- Bickel, H. (2000). [Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany]. *Gesundheitswesen*, 62(4), 211-218. doi: 10.1055/s-2000-10858
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82(4), 239-259.
- Braak, H., & Braak, E. (1998). Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*, 53, 127-140.
- Chaves, M. L., Camozzato, A. L., Godinho, C., Piazenski, I., & Kaye, J. (2009). Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 22(3), 181-187. doi: 10.1177/0891988709332942
- Crook, T., Bartus, RT., Ferris, SH., Whitehouse, P., Cohen, GD., Gershon, S., . (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health Work Group *Dev Neuropsychol.* , 2:261-276.
- Cunningham, E. L., McGuinness, B., Herron, B., & Passmore, A. P. (2015). Dementia. *Ulster Med J*, 84(2), 79-87.
- Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care*. (2007). Leicester UK: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.
- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., . . . Mayeux, R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry*, 157(9), 1399-1405.
- DGPPN, D. (Langversion - 1.Revision, August 2015). S3-Leitlinie "Demenzen".
- Demenz-Leitlinie in: www.demenz-leitlinie.de URL: <http://www.demenz-leitlinie.de/aerzte/Diagnostik/ICD10.html> Zugriff 10/2016
- Dlugaj, M., Weinreich, G., Weimar, C., Stang, A., Dragano, N., Wessendorf, T. E., . . . Heinz Nixdorf Recall Study Investigative, G. (2014). Sleep-disordered breathing, sleep quality, and mild cognitive impairment in the general population. *J Alzheimers Dis*, 41(2), 479-497. doi: 10.3233/jad-132132
- Eschweiler, G. W., Leyhe, T., Kloppel, S., & Hull, M. (2010). New developments in the diagnosis of dementia. *Dtsch Arztebl Int*, 107(39), 677-683. doi: 10.3238/arztebl.2010.0677

- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, *41*(7), 1006-1009.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Forlenza, O. V., Diniz, B. S., & Gattaz, W. F. (2010). Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med*, *8*, 89. doi: 10.1186/1741-7015-8-89
- Ganguli, M., Snitz, B. E., Saxton, J. A., Chang, C. C., Lee, C. W., Vander Bilt, J., . . . Petersen, R. C. (2011). Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol*, *68*(6), 761-767. doi: 10.1001/archneurol.2011.101
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, *349*(9068), 1793-1796. doi: 10.1016/s0140-6736(97)01007-6
- Jacus, J. P., Dupont, M. P., Herades, Y., Pelix, C., Large, H., & Baud, M. (2014). [Awareness disorders in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment]. *Encephale*, *40*(2), 180-187. doi: 10.1016/j.encep.2013.10.003
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*, *86*, 257-260.
- Launer, L. J., Wind, A. W., & Deeg, D. J. (1994). Nonresponse pattern and bias in a community-based cross-sectional study of cognitive functioning among the elderly. *Am J Epidemiol*, *139*(8), 803-812.
- Letenneur, L. (2004). Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. *Biol Res*, *37*(2), 189-193.
- Luck, T., Lupp, M., Matschinger, H., Jessen, F., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2015). Incident subjective memory complaints and the risk of subsequent dementia. *Acta Psychiatr Scand*, *131*(4), 290-296. doi: 10.1111/acps.12328
- Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *2*(8). doi: 10.1101/cshperspect.a006239
- McKinnon, A., Terpening, Z., Hickie, I. B., Batchelor, J., Grunstein, R., Lewis, S. J., & Naismith, S. L. (2014). Prevalence and predictors of poor sleep quality in mild cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, *27*(3), 204-211. doi: 10.1177/0891988714527516
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, *130*(6), 439-451. doi: 10.1111/acps.12336
- Modrego, P. J., & Ferrandez, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*, *61*(8), 1290-1293. doi: 10.1001/archneur.61.8.1290
- Newhouse, P., Kellar, K., Aisen, P., White, H., Wesnes, K., Coderre, E., . . . Levin, E. D. (2012). Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-

- blind pilot clinical trial. *Neurology*, 78(2), 91-101. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823efcbb
- Niu, H., Alvarez-Alvarez, I., Guillen-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2016). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.016
- Olichney, J. M., Murphy, C., Hofstetter, C. R., Foster, K., Hansen, L. A., Thal, L. J., & Katzman, R. (2005). Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(10), 1342-1347. doi: 10.1136/jnnp.2003.032003
- Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Imbimbo, B. P., . . . Solfrizzi, V. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*, 18(2), 98-116. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*, 13(1), 45-53.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., . . . Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889-897. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f11d85
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*, 9(1), 63-75 e62. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
- Reitz, C., Tang, M. X., Schupf, N., Manly, J. J., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2010). A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons. *Arch Neurol*, 67(7), 835-841. doi: 10.1001/archneurol.2010.136
- Riley, K. P., Snowdon, D. A., & Markesbery, W. R. (2002). Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol*, 51(5), 567-577. doi: 10.1002/ana.10161
- Roberts, R. O., Christianson, T. J., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., . . . Petersen, R. C. (2016). Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol*, 73(1), 93-101. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2952
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., . . . Petersen, R. C. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 78(5), 342-351. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182452862
- Sass, H., Wittchen, H., Zaudif, M., Houben, I., (2003). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV-TR: Textrevision.
- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., . . . Italian Longitudinal Study on Aging Working, G. (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63(10), 1882-1891.

- Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X., & Tsai, W. Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, *53*(9), 1942-1947.
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schafer, S., Moller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, *22*(16), 2386-2393. doi: 10.1002/mds.21740
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hanninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., & Soininen, H. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *17*(3), 196-203. doi: 10.1159/000076356
- Tyas, S. L., White, L. R., Petrovitch, H., Webster Ross, G., Foley, D. J., Heimovitz, H. K., & Launer, L. J. (2003). Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*, *24*(4), 589-596.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, *256*(3), 240-246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Wu, Y. T., Fratiglioni, L., Matthews, F. E., Lobo, A., Breteler, M. M., Skoog, I., & Brayne, C. (2016). Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*, *15*(1), 116-124. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00092-7
- Xu, G., Liu, X., Yin, Q., Zhu, W., Zhang, R., & Fan, X. (2009). Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*, *63*(1), 43-49. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01904.x

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine weiteren als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Die Konzeption und Leitung der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Eschweiler (Oberarzt der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und Leiter des Geriatrischen Zentrums) und Frau Prof. Dr. Berg (Oberärztin in der Neurologie der Universitätsklinik Tübingen).

Im Rahmen der Dissertation führte ich im 1.FU (im Herbst 2011, sowie im Frühjahr 2012) gemeinsam mit Christina Heidler, nach Einarbeitung durch Dr. Raphael Niebler und Dr. Florian Metzger, bei allen Probanden die neuropsychologische Testung durch und war neben den anderen Doktoranden der TREND-Studie bei der Dateneingabe unter Supervision von Ulrike Sünkel beteiligt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Anleitung durch Raphael Niebler.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen bedanken, die mir während der Entstehung meiner Arbeit durch ihren Zuspruch und ihre Unterstützung beigestanden haben.

Bedanken möchte ich mich zuallererst bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Fallgatter für die Möglichkeit der Promotion an seiner Fakultät, sowie sein konstruktives Feedback.

Weiter möchte ich mich bei meinen Betreuern Dr. Florian Metzger und Dr. Raphael Niebler bedanken, sowie dem ganzen Team der TREND-Studie, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und ohne die meine Dissertation nicht zu Stande gekommen wäre.

Ebenso möchte ich aber auch meinem privaten Umfeld, allen voran meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Ehemann danken, die durch viel Ausdauer, Ermutigung und Zuspruch meine Dissertation im privaten Bereich mitgetragen haben.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinem Großcousin Fritz König bedanken, der mir immer wieder neue Motivation und Ermutigung zugesprochen hat und mir mit konstruktivem Feedback zur Seite stand.