

Reduzierte CO₂-induzierte Vasomotorenreaktivität in der Alzheimer Demenz und der vaskulären Demenz

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Nicole Josiger**

geboren am 08.08.1979 in Rudolstadt

Erster Gutachter

Prof. Dr. med. Bär

Zweiter Gutachter

Prof. Dr. Jirikowski

Dritter Gutachter

PD Dr. med. Kraus

Tag der öffentlichen Verteidigung 08.06.2009

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer Demenz
AGE	<i>advanced glycation end product</i>
APO-E	Apolipoprotein-E
APP	Amyloid-Precursor-Protein (Amyloidvorläuferprotein)
Aβ42	Beta-Amyloid 42
cCt	zerebrale Computertomographie
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitor
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen der <i>American Psychiatric Association</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ELISA	Enzymgebundener Immunsorbenttest
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-PET
GABA	γ -Aminobuttersäure
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Störungen
IL	Interleukin
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LP	Liquorpunktion

MMST	<i>Mini-Mental-Status-Test</i>
Ncl.	Nucleus
NCR	normalisierte CO ₂ -Reaktivität in %
NO	Stickstoffmonoxid
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NINCDS-ADRDA	klinische Kriterien für die Diagnosestellung einer Alzheimer Demenz (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorder Association)
NINDS-AIREN	klinische Kriterien für die Diagnosestellung einer vaskulären Demenz (Neuroepidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)
pCO₂	arterieller CO ₂ -Partialdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSEN	Präsenilin
RAGE	Rezeptor für advanced glycation endproducts
rCBV	regionaler zerebraler Blutflussgeschwindigkeit
SI-Einheit	internationales Einheitensystem (<i>Systeme International d'Unites</i>)
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
VaD	vaskuläre Demenz
Xe	Xenon
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	EINFÜHRUNG ZUM THEMA.....	1
1.2	MORBUS ALZHEIMER	2
1.2.1	<i>Definition</i>	3
1.2.2	<i>Epidemiologie</i>	3
1.2.3	<i>Pathogenese</i>	6
1.2.3.1	Neuropathologie	7
1.2.3.2	Genetik	10
1.2.3.3	Transmitterstörung – das cholinerge Defizit	11
1.2.3.4	Inflammatorische Prozesse	13
1.2.3.5	Hyperinsulinismus	13
1.2.3.6	Morphologische Veränderungen der Zerebralgefäße	14
1.2.4	<i>Klinik</i>	16
1.2.5	<i>Diagnose</i>	17
1.2.6	<i>Therapien</i>	20
1.3	VASKULÄRE DEMENZEN.....	21
1.3.1	<i>Definition</i>	21
1.3.2	<i>Klassifikationen</i>	21
1.3.3	<i>Zerebrale Mikroangiopathie</i>	21
1.3.3.1	Pathoanatomische Veränderungen der Mikrozirkulation	22
1.3.4	<i>Diagnose</i>	23
1.4	ZEREBRALE VASOMOTORENREAKTIVITÄT.....	24
1.4.1	<i>Anatomische Grundlagen der zerebralen Blutversorgung</i>	24
1.4.2	<i>Physiologische Grundlagen der zerebralen Blutversorgung</i>	25
1.4.3	<i>Chemisch und humoral gesteuerte Tonusregulation</i>	26
1.4.4	<i>Endothelvermittelte Tonusregulation</i>	28
1.4.5	<i>Autonome Steuerung des Vasotonus</i>	28
1.5	ZEREBRALE VASOMOTORENREAKTIVITÄT -	29
	MORBUS ALZHEIMER UND VASKULÄRE DEMENZEN	29
1.5.1	<i>Hämodynamische Veränderungen in der Alzheimer Demenz</i>	29
1.5.2	<i>Hämodynamische Veränderungen in der vaskulären Demenz</i>	30
2	ZIELE DER STUDIE	32
3	MATERIAL UND METHODEN	33
3.1	STUDIEN TEILNEHMER	33
3.2	AUFBAU DER STUDIE	35
3.2.1	<i>Studiendesign</i>	35
3.2.2	<i>Versuchsdurchführung</i>	36
3.3	MESSMETHODEN UND MESSGERÄTE	37
3.3.1	<i>CO₂-Test</i>	38
3.3.2	<i>Die Transkranielle Dopplersonographie (TCD)</i>	39
3.3.3	<i>Kapnometrie</i>	39
3.3.4	<i>Blutdruckaufzeichnung</i>	40
3.4	BERECHNUNGEN	40

3.4.1	<i>Berechnung der Vasomotorenreaktivität</i>	40
3.4.2	<i>MRT-Untersuchung</i>	40
3.4.3	<i>Liquoruntersuchung</i>	41
3.5	AUSWERTUNG UND STATISTIK	41
4	ERGEBNISSE	43
4.1	VASOMOTORENREAKTIVITÄT	44
4.2	EINFLUSS DER GALANTAMIN-THERAPIE.....	45
4.3	KORRELATIONEN	46
4.4	BLUTDRUCK	46
5	DISKUSSION	47
5.1	VERÄNDERUNGEN DER VASOMOTORENREAKTIVITÄT UND ALZHEIMER DEMENZ	47
5.2	VASOMOTORENREAKTIVITÄT UND VASKULÄRE DEMENZ.....	51
5.3	EINFLUSS VON GALANTAMIN AUF DIE VASOMOTORENREAKTIVITÄT	54
5.4	EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE VASOMOTORENREAKTIVITÄT.....	57
5.5	BETRACHTUNG DER VERWENDETEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN	58
5.5.1	<i>Transkranielle Dopplersonographie</i>	58
5.5.2	<i>CO₂-Test</i>	59
5.6	LIMITATION DER UNTERSUCHUNG.....	60
5.7	AUSBlick UND THERAPEUTISCHE ANWENDUNG	61
6	LITERATURVERZEICHNIS	64

Zusammenfassung

Als häufigste dementielle Erkrankung des hohen Lebensalters hat die Demenz vom Alzheimer Typ nicht zuletzt aufgrund sozioökonomischer Belange zunehmend an Bedeutung gewonnen. Bekannt ist, dass strukturelle Veränderungen der Gefäße wie die Amyloidangiopathie und eine eingeschränkte hämodynamische Antwort auf funktionelle Stimulation ein frühes Charakteristikum der Alzheimer Demenz sind. Gleichzeitig kommt es zur Zerstörung perivaskulärer cholinergischer Bahnen. Eine reduzierte zerebrale Vasomotorenreaktivität könnte die Folge sein. Somit wäre das Gehirn nicht mehr in der Lage auf einen vasoaktiven Stimulus mit einer Änderung des Gefäßtonus zu reagieren.

Um der Frage nachzugehen, ob im Rahmen der Alzheimer Erkrankung eine eingeschränkte zerebrale Vasomotorenreaktivität vorliegt, untersuchten wir 17 Patienten mit Alzheimer Demenz (Alter 66.9 ± 11.9 Jahre) und 17 Patienten mit vaskulärer Demenz (Alter 69.4 ± 8.0 Jahre) mittels dopplersonographischem CO₂-Test. Zum Vergleich erhoben wir Untersuchungsdaten einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe (Alter 64.7 ± 10.0 Jahre), sowie einer „jungen“ Kontrollgruppe (Alter 24.9 ± 2.3 Jahren). Es erfolgte die kontinuierliche Aufzeichnung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media mittels Dopplersonographie, sowie die Aufzeichnung des nicht-invasiv gemessenen systemischen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Im Verlauf der Untersuchung wurde kontrolliert ein CO₂-Reiz induziert um festzustellen, welchen Einfluß Hyperkapnie auf die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit und damit den Gefäßtonus ausübt.

Unsere gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass es sowohl in der Alzheimer Erkrankung, als auch in der vaskulären Demenz zu einer Einschränkung der zerebralen Gefäßreaktivität auf Hyperkapnie kommt. Die zerebrale Gefäßreaktivität der gesunden Kontrollgruppe war im Vergleich signifikant besser befähigt auf einen CO₂-Reiz mit Vasodilatation zu reagieren.

In der Alzheimer Demenz könnte eine Ursache für eine verminderte zerebrale Vasomotorenreaktivität im Vorhandensein eines cholinergen Defizits liegen. Ein Mangel an Acetylcholin könnte über eine herabgesetzte NO-Synthese zu einer verminderten Vasodilatation und einer mangelnden Vasomotorenreaktivität führen. Als zweiter

Mechanismus wäre eine Störung der zerebralen Vasomotorenreaktivität durch krankheitstypische pathologische Proteine denkbar. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte zerebrale beta-Amyloid Konzentration neben einer neuronalen Schädigung auch eine zerebrovaskulären Dysfunktion bewirkt. Für die vaskuläre Demenz liegt eine Erklärung der reduzierten zerebralen Vasomotorenreaktivität sicher in den bekannten strukturellen Gefäßveränderungen im Rahmen dieser Erkrankung.

Ein zweiter Teil unserer Arbeit betrachtete den Einfluss von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf die zerebrale Vasomotorenreaktivität. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Einnahme des Acetylcholinesterase-Inhibitors Galantamin einen positiven Einfluss auf die Vasomotorenreaktivität besitzt. Beide Patientengruppen zeigten eine verbesserte Befähigung auf CO₂ reagieren zu können nach Einnahme des Medikaments. Dieses Resultat unterstützt Überlegungen, dass es, ähnlich der Alzheimer Demenz, auch in der vaskulären Demenz möglicherweise zu einer Funktionsstörung im cholinergen Transmittersystem kommt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die vaskuläre Pathologie in der Alzheimer Demenz nicht nur die Akkumulation von Amyloid in den Gefäßwänden beinhaltet, sondern dass es gleichzeitig zu einem vermehrten Auftreten von Arteriosklerose, vaskulärer Fibrose sowie strukturellen und inflammatorischen Veränderungen kommt. Letztlich münden diese Prozesse in einem verminderten zerebralen Blutfluss, einer eingeschränkten Vasomotorenreaktivität und einer gestörten funktionellen Hyperämie. Es folgt ein Verlust der Integrität des Gehirns und seiner Aufgaben.

Zum jetzigen Zeitpunkt und nach der gegenwärtigen Studienlage wird kontrovers diskutiert, ob die beschriebenen vaskulären Veränderungen in der Pathogenese der Alzheimer Erkrankung den bekannten neurodegenerativen Veränderungen vorausgehen oder aber lediglich eine Konsequenz der Neurodegeneration darstellen. Die im Zuge unserer Arbeit gewonnen Ergebnisse sprechen jedoch dafür, dass die vaskulären Veränderungen als eigenständiger pathogenetischer Faktor in der Entstehung dieser Erkrankung anzusehen sind. Daher erfordern die vaskulären Veränderungen zukünftig mehr Aufmerksamkeit, nicht nur als diagnostisches Merkmal im Hinblick auf eine mögliche Früherkennung, sondern gegebenenfalls auch als therapeutischer Ansatz.

1 Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

Das zentrale Nervensystem hat mit einem Gewicht von etwa 1300 – 1500g einen Anteil von 2 % am Gesamtkörpergewicht. Trotz dieses relativ geringen Anteils ist der Energiebedarf groß. So verbraucht es etwa 20 % des vorhandenen Gesamtsauerstoffs bezogen auf den Gesamtverbrauch des Körpers (Poeck 1992). Der hohe metabolische Bedarf des Gehirns in Verbindung mit dem beschränkten Vorrat an Substraten macht eine konstante Blutzufuhr auch unabhängig vom Blutdruck unumgänglich. Kommt es zu einer verminderten Perfusion oder gar Ischämie über einen längeren Zeitraum reagiert das Gehirn mit irreversiblen Schäden. Um einer drohenden Ischämie vorzubeugen, ist das Gehirn mit Hilfe verschiedener Regulationsmechanismen in der Lage einen kontinuierlichen zerebralen Blutfluss aufrechtzuerhalten (Hossmann 1993).

Ein solcher Regulationsmechanismus ist die zerebrale Autoregulation. Sie kann als ein Mechanismus angesehen werden, der über die Anpassung des Flusswiderstandes im Gefäß zu einer konstanten Hirndurchblutung unabhängig vom systemischen Blutdruck führt. So wird das Gehirn auch bei stärkeren Fluktuationen des systemischen Blutdrucks vor Ischämie und Ödembildung geschützt. Systemischer Blutdruck und zerebraler Blutfluss können über diesen Mechanismus unabhängig voneinander reguliert werden, ohne sich linear zueinander zu verhalten (Panerai et al. 1999). Der Autoregulation der arteriellen Gefäße des Gehirns liegen myogene, neurogene, sowie metabolische Einflüsse zu Grunde.

Eine Beurteilung der Funktionsfähigkeit der zerebralen Autoregulation kann über die Messung der zerebralen Vasomotorenreaktivität gelingen. Unter der Vasomotorenreaktivität, die in der Literatur auch als zerebrovaskuläre Reservekapazität bezeichnet wird, versteht man die Perfusionsreserve des Gehirns. Es soll damit beschrieben werden, in welchem Maße das Gehirn in der Lage ist, die Hirnperfusion zu steigern als Reaktion auf vasoaktive Stimuli, wie beispielsweise Kohlendioxid. Die Vasomotorenreaktivität ist trotz der gemeinsamen Endstrecke, den präkapillären

Widerstandsgefäßen, nicht mit der zerebralen Autoregulation gleichzusetzen. So beschreibt die zerebrale Autoregulation allein die Reaktion dieser Gefäße auf Blutdruckänderungen. Eine insuffiziente Vasomotorenreaktivität kann aber als Indikator für eine ebenfalls eingeschränkte Autoregulation dienen, da bei eingeschränkter Vasomotorenreaktivität sicher auch mit einer eingeschränkten Reaktivität auf Blutdruckabfälle zu rechnen ist.

Unsere Studie untersuchte, ob es im Rahmen der dementiellen Erkrankung vom Alzheimer Typ auch zu einer eingeschränkten Vasomotorenreaktivität kommt. „*Post mortem*“-Untersuchungen zerebraler Blutgefäße zeigten ausgeprägte strukturelle Veränderungen dieser Gefäße, was eine mögliche funktionelle Störung wahrscheinlich macht (Farkas und Luiten 2001). Möglicherweise führen diese strukturellen Veränderungen zerebraler Gefäße zu einer eingeschränkten Vasomotorenreaktivität. Im Vergleich dazu wurden parallel Untersuchungen der Vasomotorenreaktivität bei Patienten mit vaskulärer Demenz durchgeführt. Beide Gruppen wurden anschließend miteinander und mit Ergebnissen einer gesunden alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe verglichen. Ob die zerebrale Vasomotorenreaktivität einem Alterseffekt unterliegt, sollte zusätzlich untersucht werden. Dazu verglichen wir die Ergebnisse der altersangepassten Kontrollgruppe mit einer „jungen“ Kontrollgruppe. Zudem sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Gabe eines Acetylcholinesterase-Inhibitors auf die Vasomotorenreaktivität in der Alzheimer Demenz und der vaskulären Demenz besitzt.

1.2 Morbus Alzheimer

Der bayrische Neurologe und Neuropathologe Alois Alzheimer (1864-1915) untersuchte 1906 das Gehirn einer verstorbenen 55-jährigen psychiatrischen Patientin, die in der Literatur als Auguste D. bekannt wurde. Die Frau verstarb nach 4-jähriger rasch fortschreitender Demenz im Alter von 55 Jahren im Zustand schwersten geistigen Abbaus. Bereits die klinische Symptomatik als auch die später durchgeführte Sektion zeigten dem Arzt einen von allen damals bekannten Krankheitsprozessen abweichenden Befund. Mit Hilfe einer neuen Silber-Färbemethode nach Bielschowsky sah Alzheimer erstmals „...eine eigenartige Degeneration zahlreicher Nervenzellen, deren wesentliche Merkmale in

einer Zusammenballung der normalen fibrillären Zellstrukturen bestand“. In der 1911 erschienen Veröffentlichung beschrieb Alzheimer später erstmals diese Krankheit als „eine in früheren Lebensabschnitten auftretende Sonderform der senilen Demenz“ (Alzheimer 1907).

1.2.1 Definition

Nach DSM-IV (Sass 2003) ist die Alzheimer Erkrankung definiert als eine Gedächtnisstörung, die mit mindestens einem der folgenden Symptome einhergeht: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störungen der Exekutivfunktionen. Es ist eine erworbene, bedeutsame Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen mit schleichendem Beginn, konstantem Vorliegen und progredientem Verlauf. Zur endgültigen Diagnose muss ein Ausschluss relevanter anderer zerebraler, extrazerebraler, substanzinduzierter und psychiatrischer Erkrankungen vorliegen. Klinische wie auch experimentelle Studien orientieren sich bei der Klassifikation der Alzheimerdemenz primär an den Richtlinien des „*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*“ und der „*Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*“ – kurz NINCDS-ADRDA-Kriterien genannt (McKhann et al. 1984). Zur Diagnosestellung müssen kognitive Einbußen in mindestens zwei neuropsychologischen Funktionsbereichen nachgewiesen werden, wobei der Schwerpunkt auf den Gedächtnisstörungen liegt. Die NINCDS-ADRDA-Kriterien treffen eine Einteilung in wahrscheinliche und mögliche Alzheimer Demenz. Für die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz ist der Ausschluss anderer demenzverursachender Erkrankungen unter anderem über bildgebende Verfahren zu erbringen. Die Sensitivität der NINCDS-ADRDA Kriterien für die Diagnose einer Alzheimerdemenz liegt bei 37-47 % und die Spezifität bei > 90 % (Nagy et al. 1998). Eine endgültige Diagnose der Erkrankung kann aber erst nach dem Tod gestellt werden.

1.2.2 Epidemiologie

Als häufigste dementielle Erkrankung des hohen Lebensalters (Abb. 1) hat die Demenz vom Alzheimer Typ nicht zuletzt aufgrund sozioökonomischer Belange an Bedeutung gewonnen (Terry und Katzman 1983). Unter Berücksichtigung der leichten Stadien beläuft

sich die Prävalenz in der über 65-jährigen Altenbevölkerung auf 8 bis 10 % (Bickel 1999). Die Prävalenz des Morbus Alzheimer zeigt dabei eine deutliche Altersabhängigkeit. In einer Untersuchung aus dem Jahr 1999 litten von insgesamt 1424 untersuchten Personen (> 65 Jahre) 358 an einer Demenz. 76,5 % der Demenzerkrankungen wurden als Demenz vom Alzheimer Typ und 17,9 % als vaskuläre Demenz diagnostiziert. Es zeigte sich zudem, dass die Prävalenz von 13 % in der Altersgruppe von 77-84 Jahre auf 48 % in der Gruppe der über 95-Jährigen anstieg (von Strauss et al. 1999).

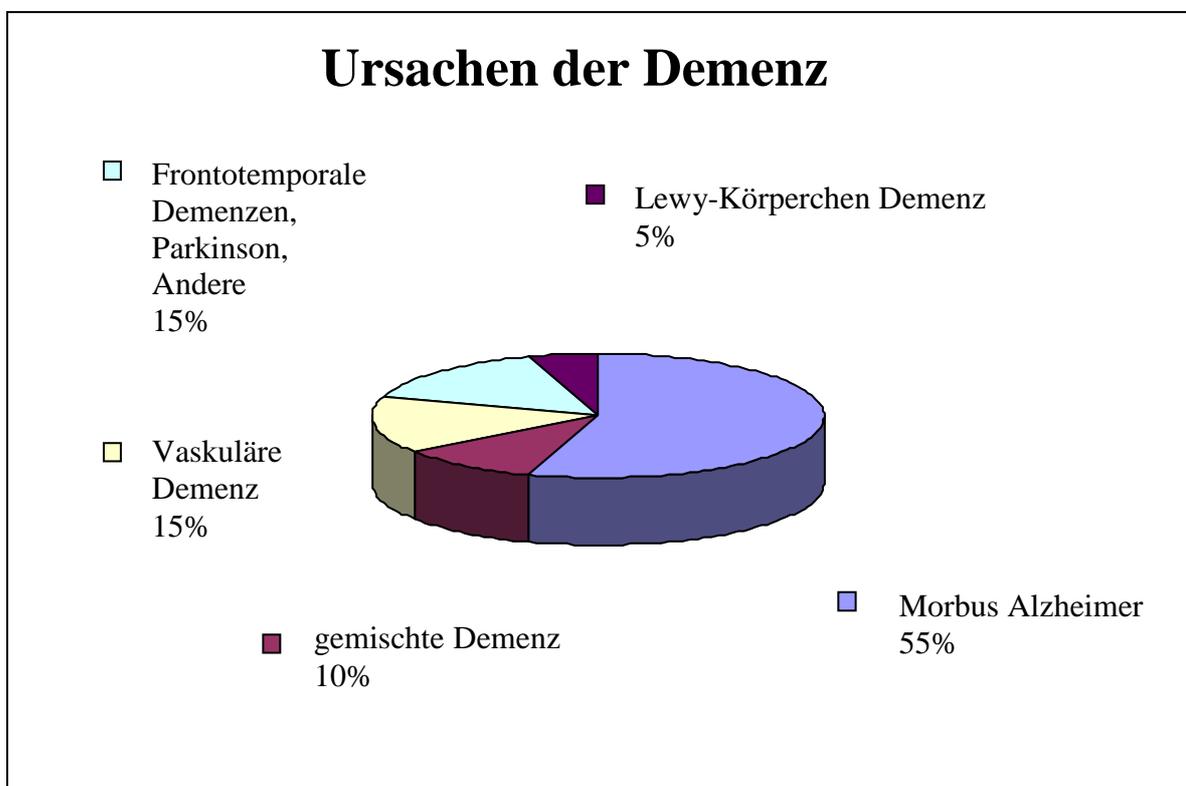


Abbildung 1. Ursachen der Demenz, modifiziert nach Bosser 1992

Die Alzheimer Demenz ist die häufigste Ursache einer Demenz. Sie zeigt länderspezifische Unterschiede in der Prävalenzrate. So zeigt sich in Deutschland eine Prävalenzrate, die mit dem Alter nahezu exponentiell zunimmt. Die Prävalenzraten in Australien und Spanien liegen etwas niedriger als die der Vergleichsländer, wie die USA oder Deutschland (Moise et al. 2004). Die Ursache hierfür ist bisher nicht bekannt. Prognostisch gesehen, bedeuten

diese Zahlen aber eine weiter wachsende Anzahl Demenzerkrankter, da die Zahl älterer Menschen in der Bevölkerung stetig zunehmen wird.

In Deutschland steigt die Prävalenzrate der Alzheimer Demenz von 0,9 % in der Gruppe der 65- bis 75-Jährigen auf nahezu 30 % bei den über 85-Jährigen (Abb. 2) (Bickel 2000). Die Ersterkrankungsrate steigt von 0,1 % in der Gruppe der 65- bis 69-Jährigen auf 6,6 % unter den über 90-Jährigen.

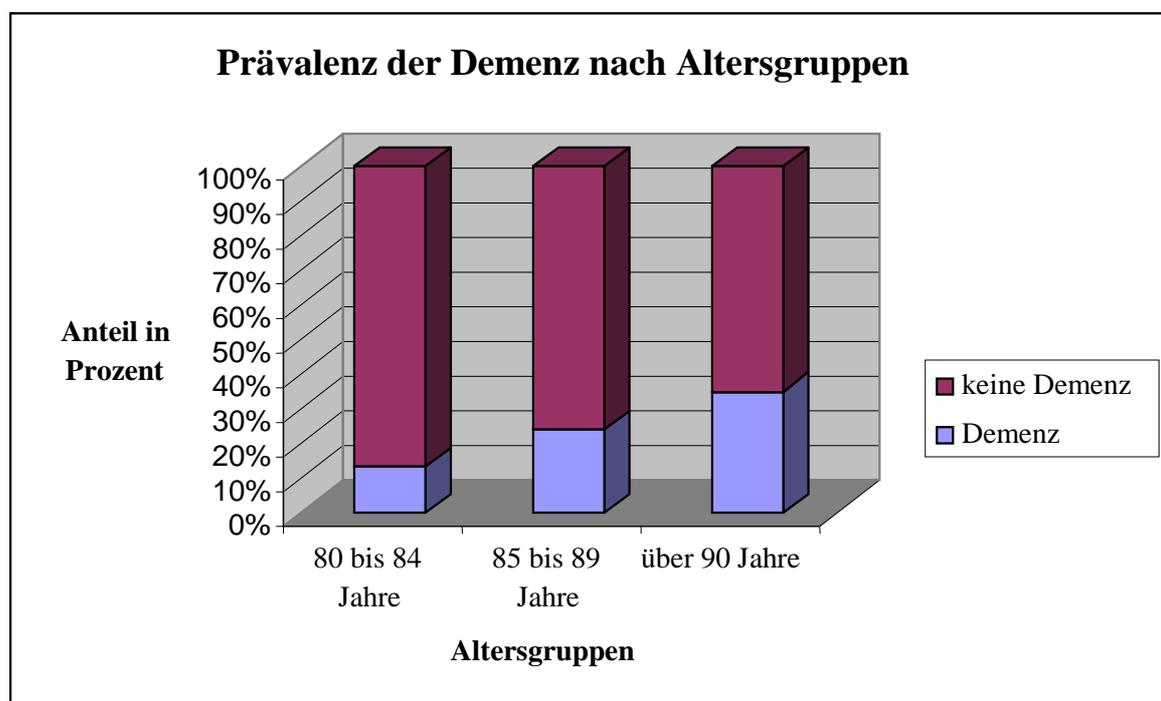


Abbildung 2. Prävalenz der Demenz in Abhängigkeit der Altersgruppe (nach Bickel 2000)

Dies entspricht einer derzeitigen Patientenzahl von etwa 600.000 und bedeutet mehr als 120.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Bickel 2000). Aufgrund der Altersstruktur und der höheren Lebenserwartung wird die Zahl der an Alzheimer Demenz erkrankten Menschen in den kommenden Jahren deutlich zunehmen. Es wird prognostiziert, dass im Jahr 2020 weltweit 42 Millionen Menschen und bis zum Jahr 2050 mehr als 81 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen sein werden (Ferri et al. 2005).

Als bedeutsamster Risikofaktor der Alzheimer Demenz gilt das fortschreitende Lebensalter. Weitere Risikofaktoren sind bekannt, werden aber kontrovers diskutiert. So erhöhen das Vorliegen leichter kognitiver Störungen, eine positive Familienanamnese und das Vorhandensein des ApoE4-Allels das Risiko an einer Demenz vom Alzheimer Typ zu erkranken (Wu et al. 1998, Farrer et al. 1997, Meyer et al. 1998, Linn et al. 1995, Petersen et al. 1997). Ebenso werden nach wie vor umweltbedingte Faktoren bezüglich ihres Beitrages zur Manifestation des Morbus Alzheimer untersucht. Überdies gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung das Auftreten eines Schlaganfalls, bestehende Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose und Hypercholesterinämie (Kalaria 2000, Iadecola 2003, de la Torre 2004, Casserly und Topol 2004). Ein Zusammenspiel mehrerer dieser Faktoren steigert das Risiko zusätzlich (Luchsinger et al. 2005). Eine Relativierung der Aussagekraft dieser epidemiologischen Erkenntnisse muss aber sicher aufgrund der relativ geringen Fallzahlen bisheriger Studien vorgenommen werden (van Duijn et al. 1991). Zudem schwächen Non-Response, Mortalität und Komorbidität bei älteren Menschen die Aussagekraft weiter.

1.2.3 Pathogenese

Bis heute ist die Demenz vom Alzheimer Typ in ihrer Ätiologie nicht vollständig aufgeklärt. Weitestgehend Einigkeit besteht zum jetzigen Zeitpunkt darüber, dass es sich um ein multifaktoriell bedingtes Syndrom handelt. Pathophysiologisches Äquivalent des Demenzsyndroms ist ein fortschreitender degenerativer Prozess der Hirnrinde mit dem allmählichen Absterben funktionell miteinander verbundener Nervenzellen.

In der folgenden Abbildung (Abb. 3) sind die charakteristischen Besonderheiten in einer vereinfachten Darstellung zusammengefaßt. Neuropathologisch nehmen neben dem Verlust von Neuronen die Amyloid-Plaques und das hyperphosphorylierte Tau einen zentralen Stellenwert unter den histopathologischen Merkmalen ein. Oxidative und inflammatorische Prozesse werden durch diese Ablagerungen getriggert und fördern die neuronale Degeneration mit nachfolgendem Neurotransmittermangel. Zudem bestehen wechselseitige Beziehungen zwischen neurodegenerativen Veränderungen, genetischer Disposition, zerebrovaskulärer Dysfunktion und inflammatorischen Prozessen, die in ihrer

Gesamtheit über Neuronenzelluntergang und zerebraler Atrophie zur Ausprägung der Demenz vom Alzheimer Typ führen.

1.2.3.1 Neuropathologie

Makroskopisch kennzeichnend für den Morbus Alzheimer ist die temporoparietal akzentuierte Hirnatrophie mit Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume (Terry 1994). Zusätzlich können auch neben der Hippokampusformation, die Frontal- und Okzipitallappen in unterschiedlichster Ausprägung atrophisch verändert sein. Mikroskopisch kennzeichnend ist der ausgedehnte Nervenzellverlust zusammen mit einer Gliose in der temporalen und parietalen Rinde, sowie in cholinergen (Nucleus basalis Meynert), noradrenergen und serotonergen subkortikalen Kernen. Krankheitsspezifisch sind, zusätzlich zu diesen wenig spezifischen Veränderungen, die neurofibrillären Bündel, die senilen Plaques und die Alzheimer-typische Amyloidangiopathie (Cummings et al. 1998).

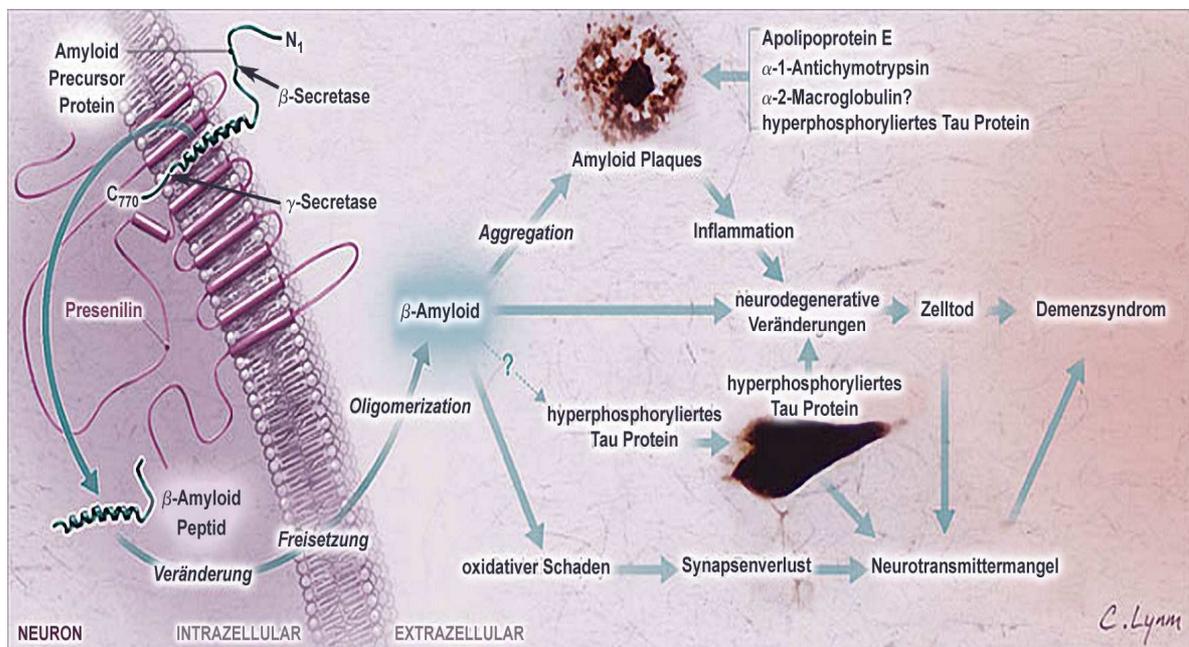


Abbildung 3. Pathomechanismus der Alzheimer Demenz nach Cummings

Senile Plaques

Plaques sind verdichtete, extrazelluläre Proteinablagerungen mit einer sphärischen Struktur (Abb. 4). Sie bestehen aus einer zentralen Ablagerung von beta-Amyloid, umgeben von einem Hof dystrophischer Nervenzellfortsätze und Mikrogliazellen. Beta-Amyloid ist das Produkt einer proteolytischen Spaltung des größeren Amyloid-Precursor-Proteins, eines Transmembranproteins. Verantwortlich für die Entstehung der Alzheimer Demenz kann die Mutation einzelner Proteine, wie Präsenilin-I und Präsenilin-II bei familiären Fällen (auf den Chromosomen 14 bzw. 1) (Schellenberg et al. 1992) und das Amyloid-Precursor-Protein (Chromosom 21) sein (Selkoe 1998). Bei der Alzheimer Erkrankung wird das Amyloid-Precursor-Protein entweder atypisch gespalten oder durch Mutation verändert, so dass ein aus 39 bis 43 Aminosäuren bestehendes Polypeptid in Form des beta-Amyloids resultiert (Haass und Selkoe 1993, Sisodia und George-Hyslop 2002). In den alzheimerartigen senilen Plaques befinden sich vornehmlich die beta-Amyloid Fragmente 1-42, deren Ablagerung wahrscheinlich einen der ersten Schritte bei der Plaquentstehung darstellt.

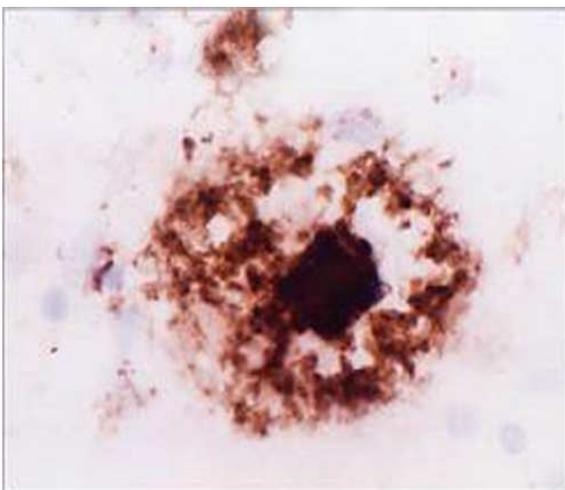


Abbildung 4. Amyloid Plaque

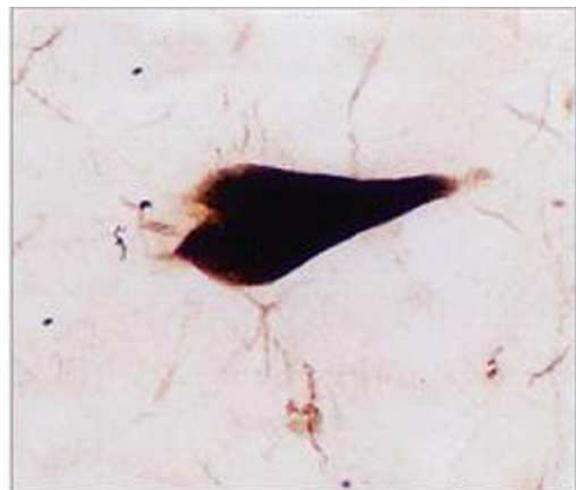


Abbildung 5. neurofibrilläres Bündel

Ungefähr 90 % der Amyloid-Precursor-Protein Spaltprodukte sind lösliche A β 40 Peptide, das heißt es sind Peptide, die 40 Aminosäuren lang sind. Die verbleibenden 10 % der Spaltprodukte sind A β 42 Peptide, die weniger löslich sind und frühzeitig aggregieren. Sie

stellen den wesentlichen Bestandteil der Amyloidplaques dar. Diese Peptide werden als essenziell für die amyloidvermittelten neurotoxischen Effekte sowohl in vitro, als auch in vivo angesehen. Es konnte gezeigt werden, dass natürlich gebildete Oligomere von beta-Amyloid inhibitorische Effekte auf die synaptische Plastizität haben und somit wesentlich am progredienten Synapsenverlust des Morbus Alzheimer beteiligt sein könnten (Walsh et al. 2002). Eine zusätzliche Wirkung scheint das beta-Amyloid auf die Blutgefäße auszuüben. So hat beta-Amyloid zum einen eine vasokonstriktive Wirkung, zum anderen hemmt es durch die Aggregation zu fibrillären Strukturen die endothelabhängige Vasodilatation. Es resultiert ein erhöhter Ruhetonus der Gefäße, wodurch die Durchblutung erheblich eingeschränkt ist. Die vollständige Wirkung der senilen Plaques ist jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht umfassend aufgeklärt. Erwiesen ist aber, dass die gestörten beta-Amyloidproteine eine zytotoxische Wirkung haben, die zum einen aus einer Bindung des Amyloids an einen RAGE-Rezeptor (advanced glycation end-products) resultiert und zum anderen aus einer Wechselwirkung mit intrazellulären Bestandteilen (Yan et al. 1997, Bär et al. 2003).

Die neurofibrillären Bündel und Tau Protein

Neurofibrilläre Bündel oder Alzheimer-Fibrillen sind agyrophile fibrilläre Auftreibungen des Zytoskeletts von Ganglienzellen (Abb. 5). Sie bestehen aus dicht gepackten, helikalen Doppelfilamenten (paired helical filaments), welche hyperphosphorylierte Neurofilamentproteine, mikrotubulinassoziierte Proteine (Tau-Protein, MAP-Protein) und das Protein Ubiquitin enthalten. In den neurofibrillären Bündeln bei der Demenz vom Alzheimer Typ liegt das Tau-Protein in hyperphosphorylierter Form vor. Dieses pathologische Tau unterscheidet sich von dem normal-phosphorylierten Tau Protein durch sein höheres Molekulargewicht und seinen unlöslichen Charakter. Dieses „abnorme“ Tau akkumuliert intrazellulär und aggregiert in gepaarten helikalen Filamenten. Es verliert seine Fähigkeit zur Bindung an Mikrotubuli und kann so seine zellstabilisierende Funktion nicht mehr ausüben. Eine Unterbrechung des axonalen Transports mit neuronaler Dysfunktion ist die Folge (Trojanowski et al. 1995).

Das Ausmaß der Ausbreitung der neurofibrillären Pathologie korreliert gut mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung (Cummings et al. 1998).

1.2.3.2 Genetik

Sporadische Form des Morbus Alzheimer

Die überwiegende Zahl der an einer Alzheimer Demenz erkrankten Patienten (ca. 90%) leidet an einer „sporadischen Form“ der Erkrankung - eine evidente familiäre Häufung läßt sich in diesen Fällen nur selten finden. Trotzdem gibt es Hinweise auf eine genetische Prädisposition auch für die sporadische Form. Einer dieser Faktoren ist das Apolipoprotein E (ApoE), ein polymorphes Lipoprotein, welches am Katabolismus von triglyceridreichen Lipoproteinen beteiligt ist. Zwei Polymorphismen im ApoE-Gen führen zum Austausch zweier Aminosäuren in Position 112 bzw. 158, wodurch drei Isoformen des Apolipoproteins vorkommen: E2, E3 und E4. Die Isoform E4 ist mit einer Disposition für die familiäre “late onset“- und die sporadische Form der Alzheimer Erkrankung assoziiert (Solfrizzi et al. 2002). Das Risiko und das Erkrankungsalter sind von der Anzahl der ApoE4-Allele abhängig (Solfrizzi et al. 2002). Homozygote Merkmalsträger haben ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko an Morbus Alzheimer zu erkranken und das Durchschnittsalter für den Beginn der Erkrankung sinkt von 84 auf 68 Jahre (Blacker et al. 1998). Träger des E2-Allels haben ein geringeres Risiko zu erkranken, da E2 in diesem Zusammenhang einen protektiven Effekt aufweist. Die ApoE-Genotypisierung eignet sich allerdings weniger zur Risikoabschätzung symptomfreier Individuen, sondern vielmehr zur Differentialdiagnostik und Früherkennung (Knopman et al. 2001).

Familiärer Morbus Alzheimer

Patienten, deren Angehörige ersten Grades unter einer Alzheimer Demenz leiden, tragen ein etwa 5-10 % höheres Risiko, selbst zu erkranken (Launer et al. 1999, Silverman et al. 2003 and 2005). Beschrieben sind Mutationen im Amyloid-Precursor-Protein, im Präsenilin1- (PSEN1) Gen und im Präsenilin2- (PSEN2) Gen. Der Erbgang ist autosomal-dominant (Padberg et al. 2003). Die bisherigen Ergebnisse legen nahe, dass die verschiedenen Mutationen mit einem unterschiedlichen Manifestationsalter verbunden sind (Haass 1996).

1.2.3.3 Transmitterstörung – das cholinerge Defizit

Seit den frühen 70-er Jahren fanden zahlreiche Untersuchungen zur Demenz vom Alzheimer Typ statt, in der Hoffnung ein krankheitserklärendes neurochemisches Defizit zu finden, ähnlich dem dopaminergen Defizit des Morbus Parkinson.

In diesem Zusammenhang wurde besonders der zerebrale Stoffwechsel des Acetylcholins untersucht. Nervenzellen stehen über Botenstoffe, den Neurotransmittern, miteinander in Verbindung. Erreicht der Transmitter den richtigen Rezeptor, löst er bei der Empfängerzelle eine Erregung aus. Ein solcher Transmitter ist das Acetylcholin. Jeder Bereich des zerebralen Kortex unterliegt einem starken cholinergen Einfluss. Gruppen cholinerges Zellkörper befinden sich vor allem im Nucleus basalis Meynert des Vorderhirns (Starke 2001). Neurone des Nucleus basalis Meynert leiten ihre Impulse transmittergesteuert, also mittels Acetylcholin, weiter. Es ist seit langem bekannt, dass diese Neurone bei Lern- und Gedächtnisvorgängen von Bedeutung sind (Rang et al. 2003). Ein Transmittermangel könnte somit zu Störungen im Lern- und Gedächtnisprozess führen. Die Hypothese des Acetylcholinmangels als ursächliche Erklärung des Morbus Alzheimer war geboren.

Acetylcholin wird in den Nervenendigungen cholinerges Neurone durch die Acetylcholintransferase aus Acetyl-Coenzym A und Cholin synthetisiert. Später wird Acetylcholin in den synaptischen Spalt abgegeben, wo es an verschiedenen Rezeptoren wirkt. Dabei bewirkt eine Aktivierung der präsynaptischen nicotinergen Rezeptoren eine erhöhte Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt und eine Aktivierung der muscarinergen Rezeptoren eine verminderte Ausschüttung. Postsynaptisch werden muscarinerge Rezeptoren aktiviert. Abgebaut wird Acetylcholin von der Acetylcholinesterase, die es in Cholin und Acetat spaltet.

Erste Hinweise auf ein mögliches neurochemisches Ungleichgewicht erhielt man, als Drachman zeigte, dass die Gabe eines muskarinen Acetylcholinrezeptor-Antagonisten (Scopolamin) Symptome hervorrief, ähnlich denen, wie sie bei Patienten mit einer primären neurodegenerativen Erkrankung beobachtet worden waren (Drachman et al. 1974). Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass das Auftreten der Demenz vom

Alzheimer Typ mit einem massiven Verlust cholinerg Neurone im basalen Vorderhirn einhergeht (Davies and Maloney 1976). Als gesichert gelten neurochemische Veränderungen in Gehirnen von Patienten mit Morbus Alzheimer wie ein verminderter Acetylcholin-Gehalt und eine Reduktion der Aktivität des Enzyms Acetylcholintransferase im Neokortex (Bartus et al. 1982, Collerton 1986, Gottfries 1990). Verantwortlich für diese Veränderungen scheint die im Verlauf der Erkrankung frühzeitige Degeneration der Nervenzellen im basalen Vorderhirn zu sein. Es entsteht ein cholinerges Defizit.

Die Theorie des cholinergen Defizits wurde von einigen nachfolgenden Studien bestätigt. Im Rahmen der Demenz vom Alzheimer Typ kommt es zunehmend zu einem Verlust von zerebralem Acetylcholin. Weiterführende Studien untersuchten, ob es eine Abhängigkeit der Acetylcholinkonzentration vom Schweregrad der Erkrankung gibt. Dabei konnten Studien, die das gesamte Spektrum an möglichen Ausprägungen der Alzheimer Demenz betrachteten, zeigen, dass bei Personen mit einer geringgradig ausgeprägten Demenz vom Alzheimer Typ allenfalls ein geringer bis kein Verlust an Acetylcholin ermittelt werden kann (Cummings und Masterman 1998). Daraufhin entstand die Diskussion, dass die Alzheimer Demenz nicht nur ein cholinerges Defizit aufweist, sondern auch Defizite in anderen Neurotransmittersystemen vorhanden sein könnten. Eine Verminderung der Transmitter Serotonin, GABA, Glutamat, Somatostatin, Norepinephrin könnte möglicherweise die psychopathologischen Auffälligkeiten, wie sie häufig bei Alzheimer Patienten zu beobachten sind, erklären (Cummings und Masterman 1998).

Ableitend aus der eben beschriebenen „Acetylcholinmangelhypothese“ ergab sich die Annahme, dass eine Wiederherstellung des cholinergen Gleichgewichts bei Patienten mit Morbus Alzheimer die Lern- und Gedächtnisfunktion verbessert. Es folgte die Entwicklung medikamentöser Therapien mit dem Ziel das Acetylcholinangebot im Gehirn zu verbessern. Acetylcholinesterasehemmer verhindern den Abbau Acetylcholins und bewirken so einen Anstieg des zerebralen Acetylcholins. Verschiedene Untersuchungen stellten nach regelmäßiger Einnahme dieses Medikaments eine vorübergehende Stabilisierung der kognitiven Funktionen fest (Doody et al. 2001, Clegg et al. 2001, Wilkinson et al. 2002).

1.2.3.4 Inflammatorische Prozesse

Inflammatorische Prozesse in der Demenz vom Alzheimer Typ sind sehr komplex und interaktiv wirksam (Akiyama et al. 2000, Engelhart et al. 2004). Sie laufen in verschiedenen Gebieten des Gehirns ab. Geschädigte Neuronen und Neuriten, unlösliche beta-Amyloidablagerungen, neurofibrilläre Tangles bilden den Ausgangspunkt einer Entzündungskaskade mit zyto- und chemokinetische Pathomechanismen (Akiyama et al. 2000). Dabei kommt es zum Ablauf des klassischen Komplementweges, an dessen Ende der Membran-Angriffs-Komplex (MAC) steht. Eine Aktivierung dieses Komplexes führt zu Störungen in der Funktion der Zellmembranen. Es kommt zur Diffusion von Ionen und kleiner Moleküle in und aus der Zelle, so dass die zelluläre Homöostase, besonders die des Kalziums gestört wird (Le et al. 2001). Letztlich kommt es zum Untergang der Zelle.

Neben der klassischen Komplementkaskade wird auch der alternative Komplementweg aktiviert. Dabei kommt es zur Entstehung und Freisetzung verschiedener Zytokine. Zytokine sind im Gehirn von Alzheimer Patienten vermehrt nachzuweisen, u.a. Interleukin I (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin 8 (IL-8), Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) und α -2 Makroglobulin (Akiyama et al. 2000). So ist davon auszugehen, dass auch entzündliche Vorgänge am Untergang von Nervenzellen in der Alzheimer Demenz beteiligt sind (Akiyama et al. 2000).

1.2.3.5 Hyperinsulinismus

Neuere Studien sehen einen Zusammenhang zwischen der Entstehung des Morbus Alzheimers und einem bestehenden Hyperinsulinismus bei Diabetes mellitus Typ 2. Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es aufgrund der zunehmende Insulinresistenz des Gewebes zu einer gesteigerten Insulinsekretion des Pankreas. Die erhöhten Insulinwerte lösen im Gehirn eine Entzündungsreaktion aus, die mit einem Anstieg von beta-Amyloid im Blutplasma einhergeht. Dies konnte in einer randomisierten Cross-Over-Studie gezeigt werden (Fishel et al. 2005). Eine weitere Untersuchung zu diesem Thema wurde von der Arbeitsgruppe um Rachel Whitmer in Oakland durchgeführt. Sie analysierte die Daten von 22.852 Versicherten mit Diabetes mellitus Typ 2. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen langfristiger Blutzuckereinstellung, gemessen durch den HbA1c-Wert und Entstehung einer Demenz vom Alzheimer Typ. Hohe HbA1c-Werte konnten mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert werden. Bei den schlechtesten HbA1c-Werten (> 10)

war das Risiko um 78 % erhöht (Whitmer 2007). Über die genauen Ursachen dieser Assoziation wird noch diskutiert. Man geht aber von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen bestehender Hyperinsulinämie und Entwicklung eines Morbus Alzheimer aus. Die erhöhten Insulinspiegel im Körper würden demnach zu einer Entzündungsreaktionsreaktion im Gehirn führen, die mit einem Anstieg des beta-Amyloids im Blutplasma einhergeht. Dieses Ergebnis erbrachte auch eine randomisierte Cross-Over-Studie, die 2005 publiziert wurde (Franco et al. 2005). Man erhöhte bei 16 jungen gesunden Probanden künstlich die Insulinwerte und bestimmte anschließend die Konzentration verschiedener Entzündungswerte und des beta-Amyloids im Blut und im Liquor. Im Resultat zeigte sich, dass, obwohl der Insulinspiegel nur moderat beeinflusst worden war, ein signifikanter Anstieg sowohl der Entzündungswerte, als auch des beta-Amyloids zu beobachten war.

1.2.3.6 Morphologische Veränderungen der Zerebralgefäße

In der Neuropathologie der Alzheimer Demenz sind zerebrovaskuläre Veränderungen untersucht und beschrieben worden. *Post mortem* durchgeführte Untersuchungen zeigten erhebliche zerebrovaskuläre Abnormalitäten. Dabei waren die zerebrale Amyloidangiopathie, degenerierte Hirnkapillaren mit verändertem Endothelium, Strukturänderung der glatten Gefäßmuskulatur und Basalmembranveränderungen durch Hyalinisierung und Fibrosierung die am häufigsten zu beobachtenden Veränderungen. Eine besondere Stellung nimmt die zerebrale Amyloidangiopathie ein. beta-Amyloid lagert sich hierbei in der Tunica media vorwiegend der kleinen und mittleren Arterien des Gehirns und der Meningen ab (Giess und Schlote 1995). Die Amyloidangiopathie zeigt sich aber auch als natürliche Erscheinung des alternden Gehirns. Sie manifestiert sich gehäuft ab einem Altersdurchschnitt über 70 Jahre und wird bei bis zu 30 Prozent der über 80-Jährigen beobachtet (Vinters und Gilbert 1983).

Im Rahmen der Alzheimer Demenz ist diese zerebrale Veränderung wesentlich häufiger anzutreffen. 80 % aller nach dem Tode untersuchten Alzheimer-Patienten weisen eine Amyloidangiopathie auf (Ellis et al. 1996). Trotzdem findet sich keine direkte Beziehung zwischen den für die Alzheimer-Krankheit typischen Amyloidplaques und den Amyloidablagerungen in den zerebralen Gefäßen (Zuccala et al. 2001). Es ist aber

anzunehmen, dass die Ablagerung des beta-Amyloids in der Gefäßwand zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke führt und so die chronische Hypoperfusion in der Alzheimer Demenz unterstützt und die Bildung der Amyloidplaques fördert. Gleichzeitig führen zerebrale beta-Amyloidablagerungen in den Gefäßen zu einer Vasokonstriktion der zerebralen Arterien und damit zu einem erhöhten Gefäßtonus. So wird die endothelabhängige zerebrovaskuläre Dilatation negativ beeinflusst, was einen inadäquaten Blutflussanstieg bei neuraler Aktivität zur Folge hat (Thomas et al. 1996, Niwa et al. 2001).

Aber auch Veränderungen der Kapillaren sind zu beobachten. Neben einer Basalmembranverdickung mit luminaler Verengung kommt es zu perizytischen Degenerationen und einem Verlust des perivaskulären Plexus (Farkas und Luiten 2001). Hervorgerufen werden die Strukturänderungen der Basalmembran vorwiegend durch Einlagerung verschiedener Proteine. Durch Einlagerung von Kollagen-Fibrillen kommt es zur alzheimer-typischen Fibrosierung. Interessanterweise lassen sich die degenerierten Kapillaren vornehmlich in hippokampalen Gebieten finden, der Region, die für Erinnerung und Lernen verantwortlich ist (Farkas und Luiten 2001). Roher et al. beschrieben 2003 in einer Studie über Alzheimer Demenz, dass Arteriosklerose als Ursache einen signifikanten Anteil an der Stenosierung großer Zerebralarterien hat (Roher et al. 2003). Arteriosklerose der großen Zerebralgefäße führt zu einer Verkleinerung des Gefäßdurchmessers und einem verminderten zerebralen Blutfluss (Oligämie). Gleichzeitig wird Amyloid-Precursor-Protein von Sekretasen in beta-Amyloid umgewandelt. Dieses beta-Amyloid akkumuliert in der Gefäßwand mit den oben beschriebenen Folgen. Die Sekretaseaktivität wird über die arteriosklerotisch bedingte Oligämie verstärkt. Umgekehrt führt beta-Amyloid zusätzlich zu einer Vasokonstriktion. Diese sich gegenseitig bedingenden Prozesse münden schließlich in einer Hirnfunktionsstörung und Demenz. Entstandenes beta-Amyloid ist zudem neurotoxisch und kann über diesen Mechanismus ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der Hirnleistung beitragen (Abb. 6) (Roher et al. 2003).

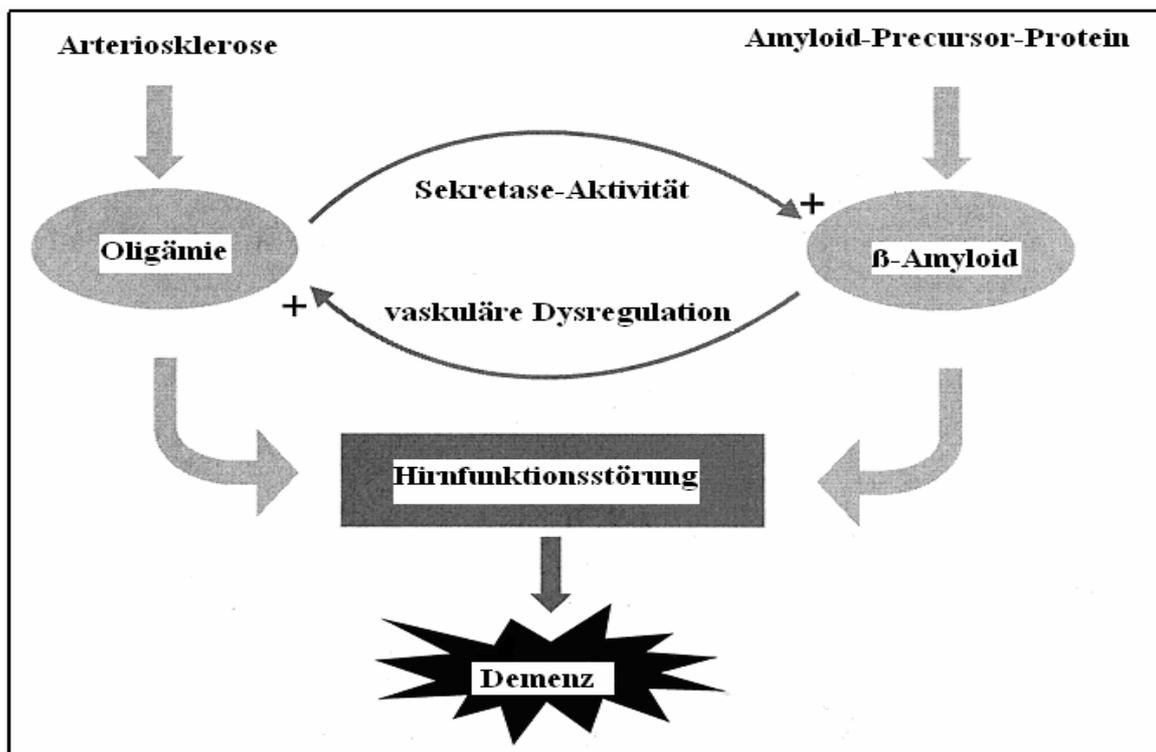


Abbildung 6. Wechselwirkung zwischen Alzheimer Demenz und Arteriosklerose

Zusammen mit den Ergebnissen, dass beta-Amyloid eine Vasokonstriktion induziert, kam man zu der Annahme, dass die zerebrovaskuläre Insuffizienz einen erheblichen Beitrag zur Pathogenese der Alzheimer Erkrankung darstellt. So sind erhöhte beta-Amyloid Konzentrationen auch mit einem erniedrigten zerebralen Blutfluss in Ruhe vergesellschaftet (Iadecola et al. 1999, Jagust 2000, Niwa et al. 2002). Im Resultat kann man also davon ausgehen, dass die alzheimerartige Neurodegeneration und eine vorhandene zerebrovaskuläre Insuffizienz synergistisch im Kontext der Alzheimer-Pathogenese wirken.

1.2.4 Klinik

Die Demenz vom Alzheimer Typ ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die im Durchschnitt 8 Jahre dauert (Häfner 1990). Zu Beginn ist der Erkrankte vor allem durch örtlich-situative Desorientierung beeinträchtigt. Es zeigen sich auch Störungen der Merkfähigkeit und Ängstlichkeit (Petersen et al. 1994). Bereits im Frühstadium können bei Alzheimer-Patienten diskrete neurologische Symptome wie ein erhöhter Muskeltonus und

gesteigerte Muskeleigenreflexe nachgewiesen werden (Franssen et al. 1991). Trotz progredienter Demenz bleibt das äußere Erscheinungsbild der Gesamtpersönlichkeit, vor allem in der affektiven Ansprechbarkeit in der Regel lange erhalten. Zunehmend kommt es zu einer allgemeinen Verlangsamung, Inaktivität und Antriebsminderung. Die kognitiven Defizite führen zu einer Einschränkung der Alltagskompetenz, die den Patienten in seiner selbständigen Lebensführung behindern. In den späteren Stadien zeigen sich schwerste Beeinträchtigungen in allen Lebensbereichen bis hin zur völligen Desintegration kognitiver und motorischer Funktionen. Es treten somatische Begleitsymptome auf, die Patienten werden bettlägerig und pflegebedürftig. Eine häufige Todesursache von Alzheimer-Patienten im Spätstadium ist die Aspirationspneumonie. Durch die in diesem Stadium auftretenden Kau- und Schluckstörungen besteht eine erhöhte Aspirationsgefahr mit möglicher Infektion (Kalia 2003).

Die klinisch kognitive Symptomatik zeigt kein einheitliches Muster bei der Alzheimer Erkrankung, welches auf individuellen und degenerativen Unterschieden beruht. Ein Leistungsverfall im Bereich der Kurzzeitgedächtnisfunktionen ist aber typischerweise erstes klinisches Symptom (Petersen et al. 1994). Im Verlauf kann es zu einer Beeinträchtigung der Sprache, der Praxis, der Visuokonstruktion und des Denkvermögens kommen. Früh erkrankte Patienten leiden wie bereits in älteren Studien erkannt und in neueren Untersuchungen bestätigt, schneller an einem Verfall der Kognition und der Bewältigung der Alltagsanforderungen (Stern und Jacobs 1995). Allerdings zeigen die Ausprägungen des kognitiven Leistungsdefizits keine Korrelation im Hinblick auf eine Voraussage weiterer Symptomprogression (Wolfe et al. 1995). Förstl konnte ein rascheres Fortschreiten kognitiver Störungen belegen, wenn sich bereits bei der Erstuntersuchung extrapyramidale und psychotische Symptomenkomplexe fanden (Förstl et al. 1993).

1.2.5 Diagnose

Erster diagnostischer Schritt ist die Anamnese. Ziel der Anamnese ist es, Aussagen über Art der Symptome und deren Verlaufsdynamik zu treffen. Besonders die Verlaufsdynamik nimmt in der Demenzdiagnostik eine entscheidende Funktion ein, kann sie doch erste Hinweise auf die Ätiologie geben. Im zweiten Schritt sind systemische oder neurologische Erkrankungen auszuschließen, die sekundär ebenfalls eine Demenz zur Folge haben

können. Gelingt dieser Ausschluss bei bestehender Demenzsymptomatik, so erfüllt der Patient die Kriterien einer „wahrscheinlichen“ Demenz vom Alzheimer Typ. Gelingt dieser Ausschluss nicht vollständig oder liegt ein untypisches klinisches Bild vor, kann eine „mögliche“ Demenz vom Alzheimer Typ diagnostiziert werden. Die endgültige Diagnose Demenz vom Alzheimer Typ kann aber nur histologisch gestellt werden. Hierbei bedient man sich der Stadieneinteilung nach Braak (Braak and Braak 1991, Braak and Braak 1996).

Die neuropsychologische Untersuchung

Ziel ist neben der Erfassung des prämorbidem Niveaus eine Einschätzung der Verminderung des aktuellen Leistungsniveaus im Verlauf der Erkrankung. Die psychometrischen Tests erfassen verschiedene kognitive Domänen. In der Praxis haben sich Kurztests oder Screening-Instrumente etabliert, die vorwiegend Gedächtnis, Orientierung und visuokonstruktive Funktionen erfragen. Als Beispiel sei hier der MMSE-Test (*mini mental state examination*) genannt, der in ca. 5–10 min. durchführbar ist (Folstein et al. 1975). Bei Werten unter 25 von 30 möglichen Punkten wird der Demenzverdacht gestützt. Der MMSE korreliert mit kulturellem Bildungshintergrund und Alter (Monsch et al. 1995). Untersuchungen an über 70-jährigen gesunden Personen zeigten lediglich Mediane von 26 bzw. 27 Punkten (Bleecker et al. 1988). Aus diesem Grund eignet sich dieser Test eher als Screening - Instrument und zur Verlaufskontrolle als zur Diagnosestellung. Seine Sensitivität in der Erfassung leichter Demenzen beträgt zudem nur 20 % (Wilcock et al. 1994). Weiterhin steht eine Testbatterie zur Verfügung, die kognitive Störungen bei Demenzen näher quantifiziert. Die CERAD-Testbatterie (*consortium to establish a registry for Alzheimer's disease*) versteht sich hierbei als Minimalstandard (Morris et al. 1989, Berres et al. 2000). Die Testserie besteht aus 7 Einzeltests, unter anderem dem MMSE-Test. Untersucht werden Funktionen der Orientierung, Merkfähigkeit und konstruktiven Praxis.

Liquorpunktion und Tau-Bestimmung

Zur Sicherung der klinischen Diagnose des Morbus Alzheimer wird eine Liquorpunktion durchgeführt. Differentialdiagnostisch kann so der Ausschluss einer entzündlichen oder infektiösen Hirnerkrankung gelingen. In den letzten Jahren wurden zunehmend eine Reihe von Biomarkern zur Diagnostik herangezogen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass

es im Rahmen dieser Erkrankung zu einem Anstieg der Tau-Konzentration im Liquor kommt (Blennow und Hampel 2003). Tau-Protein und hyperphosphoryliertes Tau im Liquor korrelieren mit der neurofibrillären Pathologie in der Demenz vom Alzheimer Typ (Bürger et al. 2006, Tapiola et al. 1997). Weiterhin kommt der Kombination aus erhöhten Tau-Werten und ein verändertes Verhältnis von A β 42 zu A β 40 im Liquor eine besondere Relevanz zu (Hampel et al. 2004). Zusätzlich können auch unspezifische Destruktionsmarker, wie die Neuronen-spezifische-Enolase (NSE) und das S-100 zur Diagnostik herangezogen werden.

Radiologische Diagnostik

cCT oder cMRT sind in der initialen Diagnostik von Patienten mit einer Demenz unverzichtbar (Knopman et al. 2001). In der Demenzdiagnostik sollen bildgebende Verfahren Auskünfte über das Ausmaß einer möglichen zerebralen Atrophie geben und gegebenenfalls andere hirnrnorganische Erkrankungen ausschließen. Die cMRT zeigt bei Alzheimer Demenz eine Atrophie des Hippokampus und des angrenzenden Gyrus parahippokampalis im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen (Pantel et al. 1998, Krasuski et al. 1998). Die MRT-Untersuchung hat gegenüber der CT-Untersuchung den Vorteil fehlender Strahlenbelastung, einer höheren Sensitivität z.B. für subkortikale Läsionen und einer wesentlich genaueren Darstellung schädelbasisnaher Strukturen wie der bei der vom Morbus Alzheimer besonders betroffenen Hippokampus-Region.

Die Darstellung der zerebralen Perfusion mittels SPECT hat eine mit klinischen und neuropsychologischen Testverfahren vergleichbare Sensitivität (87 %) und Spezifität (72 %) in der Diagnostik der Alzheimer Erkrankung (Bonte et al. 2001). Bisherige Untersuchungen weisen auf eine mögliche besondere Eignung für die Differenzierung zwischen Morbus Alzheimer, frontotemporaler Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen hin (Lobotesis et al. 2001). Die Darstellung des zerebralen Glukosestoffwechsels mittels PET hat eine hohe Sensitivität (93 %) bei mittlerer Spezifität (76 %) in der Diagnostik dieser Erkrankung (Silverman et al. 2001). Bei gleichem klinischen Einsatzbereich ist PET der SPECT im direkten Vergleich überlegen (Herholz et al. 2002). Bisher spielen diese Untersuchungsverfahren nur eine untergeordnete Rolle in der Routinediagnostik der Demenz vom Alzheimer Typ.

1.2.6 Therapien

Für degenerative Demenzen besteht derzeit keine Möglichkeit kausal zu therapieren, weder lassen sich die Ursachen beseitigen, noch ist eine zufriedenstellende Prophylaxe möglich. Derzeitige therapeutische Ziele sind zum einen die Verbesserung der klinischen Symptomatik und zum anderen eine Verlangsamung der Symptomprogression.

Die cholinerge Therapie bietet den Hauptansatzpunkt zur Therapie der Alzheimer Erkrankung. Drei Medikamente sind momentan zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz in Deutschland zugelassen. Sie inhibieren die Acetylcholinesterase und führen so zu einer Erhöhung des Acetylcholins im synaptischen Spalt. Voraussetzung für die Wirksamkeit sind noch genügend intakte cholinerge Rezeptoren. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass durch den Einsatz von Cholinesterase-Inhibitoren eine Verbesserung der Gesamtsymptomatik eintritt und sich der Verfall der kognitiven Fähigkeiten um etwa 1 Jahr aufhalten läßt. Es werden heute Acetylcholinesterase-Inhibitoren der „zweiten Generation“ als Mittel der Wahl gegeben. Dazu gehören das 1997 zugelassene Donepezil (Aricept[®]), gefolgt vom 1999 zugelassenen Rivastigmin (Exelon[®]) und dem Anfang 2001 zuletzt zugelassenen Acetylcholinesterase-Inhibitor Galantamin (Reminyl[®]).

Galantamin nimmt in der Gruppe der zugelassenen Acetylcholinesterase-Inhibitoren eine Sonderstellung ein, bewirkt es doch zusätzlich zur Enzymhemmung eine Modulation der prä- und postsynaptischen nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren. Das führt dazu, dass präsynaptisch die Freisetzung von Acetylcholin und anderen Neurotransmittern moduliert wird und es postsynaptisch zur Induzierung eines Nervenimpulses im postsynaptischen Neuron kommt. Zudem wurde festgestellt, dass Galantamin in höherer Konzentration gegeben auch in Abwesenheit von Acetylcholin zu einer Aktivierung des nikotinergen Acetylcholin-Rezeptors führt. Galantamin ist bis heute der einzige Acetylcholinesterase-Inhibitor, der einen erwiesenen modulatorischen Einfluss auf den nikotinergen Acetylcholin-Rezeptor hat und stellt damit eine Erweiterung in der cholinergen Therapie dar. Es bleibt aber trotz allem Fortschritt, den die Forschung auf dem Gebiet der Behandlung des Morbus Alzheimer gemacht hat, zu erwähnen, dass alle vorhandenen

Substanzen lediglich symptomatisch wirken und auch die Nebenwirkungen, wie extrapyramidale Begleiterscheinungen, oftmals noch erheblich sind.

1.3 Vaskuläre Demenzen

1.3.1 Definition

Der Begriff „vaskuläre Demenz“ bezeichnet eine „auf dem Boden zerebrovaskulärer Erkrankung“ ausgelöste Demenz (Tatemichi et al. 1995) und umfaßt damit eine heterogene Gruppe von klinischen Erkrankungen. Die vaskuläre Demenz als klinisches Syndrom steht im Zusammenhang mit verschiedenen vaskulären Mechanismen und Veränderungen im Gehirn und hat verschiedene Ursachen und klinische Manifestationen.

1.3.2 Klassifikationen

Seit 1970 sind verschiedene klinische Kriterien zur Einteilung der vaskulären Demenz benutzt worden (Erkinjuntti 1994, Rockwood et al. 1994, Wetterling et al. 1996). Die am häufigsten genutzten Kriterien für die vaskuläre Demenz umfaßt die ICD-10. Eine mögliche Einteilung nach den verschiedenen Formen der vaskulären Demenz ist in Tabelle 1 dargestellt.

1.3.3 Zerebrale Mikroangiopathie

Die pathophysiologischen Mechanismen, die der risikofaktor-assoziierten zerebralen Mikroangiopathie zugrunde liegen, sind im Detail noch unzureichend gut bekannt. In der Initialphase der Erkrankung, die mit einer Endotheldysfunktion zusammenzuhängen scheint, kommt es primär zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und sekundär zu Veränderungen im Bereich des subintimalen Gewebes der Arteriolen. Eine nachfolgende Einschränkung der zerebralen Autoregulation ist wahrscheinlich mit ursächlich für die chronische Ischämie des Marklagers der Großhirnhemisphären, die zu einer flächigen Demyelinisierung (Leukoaraiosis) führt. Am Ende der Entwicklung stehen der lakunäre Infarkt bzw. die chronische Ischämie des Marklagers.

Tabelle 1

Formen der vaskulären Demenz (nach Loeb und Meyer 1996)

1. **Multiinfarktdemenz:** Summation der Effekte mehrerer Territorialinfarkte
2. **Strategische Infarkte:** vor allem in Thalamus, Basalganglien, frontalem Marklager oder Gyrus angularis
3. **Multiple lakunäre Infarkte (Status lacunaris):** typisch: Apathie, Denkverlangsamung, psychomotorische Verlangsamung, Bradykinesie,
4. **Binswanger-Erkrankung:** subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) mit diffusen Marklagerveränderungen
5. **Mischbilder der ersten drei Formen:** z.B. Territorialinfarkte und lakunäre Infarkte wie bei zerebraler Vaskulitis
6. **Singuläre oder multiple intrazerebrale Hämatome:** durch hämorrhagische Diathese, hypertonusbedingte Veränderungen, rupturierte Aneurysmen, Vasospasmen
7. **CADASIL-Syndrom:** zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
8. **Mixed dementia:** Patienten mit Alzheimer Erkrankung und intrakraniellen Blutungen

 (Loeb und Meyer 1996)

1.3.3.1 Pathoanatomische Veränderungen der Mikrozirkulation

Die risikofaktor-assoziierte zerebrale Mikroangiopathie zeichnet sich pathologisch-anatomisch durch einen diffusen, im tiefen Marklager betonten Myelinverlust und eine Atrophie der zerebralen weißen Substanz aus. Der Kortex und die subkortikalen U-Fasern sind hiervon ausgespart. Darüber hinaus lassen sich in unterschiedlichem Ausmaß zystisch degenerierte Defekte als Folge lakunärer Infarkte nachweisen. Schwerpunkte dieser Veränderungen sind das tiefe Marklager der Hemisphären, der Stammganglien und des Thalamus (Tanoi et al. 2000). Für diese morphologischen Veränderungen sind strukturelle und funktionelle Veränderungen kleiner basaler und perforierender Pia-Arterien und

Arteriolen verantwortlich. In diesen Gefäßen führt eine intimale Fibrose bzw. eine Fibrohyalinose zu einem Untergang von Mediamyozyten und einer Wandverdickung. So konnten Tanoi et al. 2000 zeigen, dass bei Patienten mit einer zerebralen Mikroangiopathie der Anteil der Arteriolen mit intimaler Verdickung um ca. 50 % erhöht ist. Am häufigsten sind dabei Arteriolen mit einem Gefäßradius von 25–100 µm betroffen. Der Anteil der Gefäße mit einer intimalen Verdickung von mehr als der Hälfte der Zirkumferenz liegt bei Betroffenen bei mehr als 50 %. Die Veränderungen finden sich nahezu ausschließlich nach Durchtritt der perforierenden Arterien durch den Kortex in das Marklager. Außerdem kommt es zu einer Nekrose der Mediamyozyten mit einem Verlust des Pools an kontraktilen Elementen und durch fibrotische Umbauvorgänge zu einer zwiebelschalenartigen Lumenreduktion (Tanoi et al. 2000, Kwa et al. 2002).

1.3.4 Diagnose

Für die Diagnose der vaskulären Demenz ist die Verknüpfung der kognitiven Symptomatik mit Hinweisen für zerebrovaskuläre Störungen entscheidend (Kloss et al. 1994, Amar und Wilcock 1996). Zur Sicherung vaskulärer Läsionen sind bildgebende Verfahren unerlässlich. Die Herstellung des Kausalzusammenhangs kann im Einzelfall sehr schwer fallen und grundsätzlich sollte die Diagnose nur im Zusammenhang von Anamnese, klinischem und bildgebenden Befund gestellt werden (Hennerici 1995). Zur klinischen Diagnose der vaskulären Demenz haben sich die NINDS-AIREN-Kriterien (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) durchgesetzt (Román et al. 1993). Für die Diagnose einer vaskulären Demenz ist erstens das Vorhandensein einer zerebrovaskulären Störung erforderlich, zweitens das Vorliegen neuropsychiatrischer Defizite und drittens ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Auftreten der beiden Ereignisse (Gertz et al. 2002). In der Anamnese finden sich neben vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, KHK, Rauchen, Hypercholesterinämie) oft Hinweise auf vorangegangene zerebrovaskuläre Ereignisse (Infarkt, TIA). Bei der Untersuchung sollte neben fokalen-neurologischen Ausfällen auf mögliche vaskuläre und kardiale Grunderkrankungen geachtet werden. Bei der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie besteht meist ein langjähriger Hypertonus bei nur diskreten neurologischen Ausfallerscheinungen. Die kraniale

Computertomographie ist eine wesentliche bildgebende Methode zur Diagnosestellung, obgleich die MRT umfassendere Informationen liefert. Problematisch ist die Zunahme der Marklagerveränderungen im Verlauf des physiologischen Alterungsprozesses. Durch den Einsatz der MRT wurde vor allem bei älteren Patienten mit vaskulären Risikofaktoren eine große Zahl von asymptomatischen Marklagerläsionen gefunden (Roman 1996).

1.4 Zerebrale Vasomotorenreaktivität

1.4.1 Anatomische Grundlagen der zerebralen Blutversorgung

Die Blutversorgung des Gehirns wird anatomisch in ein vorderes und ein hinteres Stromgebiet aufgeteilt. Das vordere Stromgebiet erhält seinen Blutzufluss über die Aa. carotides internae, das hintere Stromgebiet aus den Aa. vertebrales. Verbunden sind die zwei Stromgebiete über die Aa. communicantes, die den sogenannten Circulus arteriosus Willisii bilden (Abb. 7). Größere Arterien der zerebralen Blutversorgung gehen im Verlauf in kleinere Arterien über und werden letztlich zu Arteriolen, die an der Oberfläche des Gehirns verlaufen und als Pia-Arterien bezeichnet werden. Diese Bezeichnung kennzeichnet die Zugehörigkeit dieser Gefäße zur Pia mater des Gehirns. Von luminalseitig beginnend sind Pia-Arterien aus einer endothelialen Zellschicht, einer Schicht glatter Muskelzellen und einer äußeren Schicht leptomeningealer Zellen, der Adventitia aufgebaut. Die Adventitia verhindert ein direktes Aufliegen des Gefäßes auf der Hirnoberfläche. Zusammen bilden Adventitia als obere Begrenzung und Oberfläche des Gehirns als untere Begrenzung den Virchow-Robin-Raum. Später münden die Pia-Arterien in die Sulci des Gehirns ein und der Virchow-Robin-Raum verschmälert sich zunehmend bis es zu einer direkten Kommunikation zwischen vaskulärer Basalmembran und Astrozyten kommt. Vaskuläre Basalmembran und Astrozyten bilden zusammen die Blut-Hirn-Schranke. Pia-Arterien auf der Hirnoberfläche bieten dem Blutfluss den größten Widerstand im zentralen Kreislauf. Aus diesem Grund finden Regulationsprozesse mit Einfluss auf den zerebralen Blutfluss vor allem hier statt. Auch die Verschaltung von neuronalen mit vaskulären Prozessen zur zerebralen Blutversorgung geschieht an dieser Stelle. Perivaskulären Nerven, die ihren Ursprung in autonomen und sensorischen Strukturen haben, besorgen die Innervation der Pia-Arterien. Diese perivaskulären Nerven

transportieren verschiedene Transmitter, die eine Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation auslösen können. So erhalten intrazerebrale Arteriolen und Kapillaren vor allem Signale von lokalen Interneuronen oder aus anderen Regionen, wie zu Beispiel dem Nucleus basalis Meynert oder den Raphekernen.

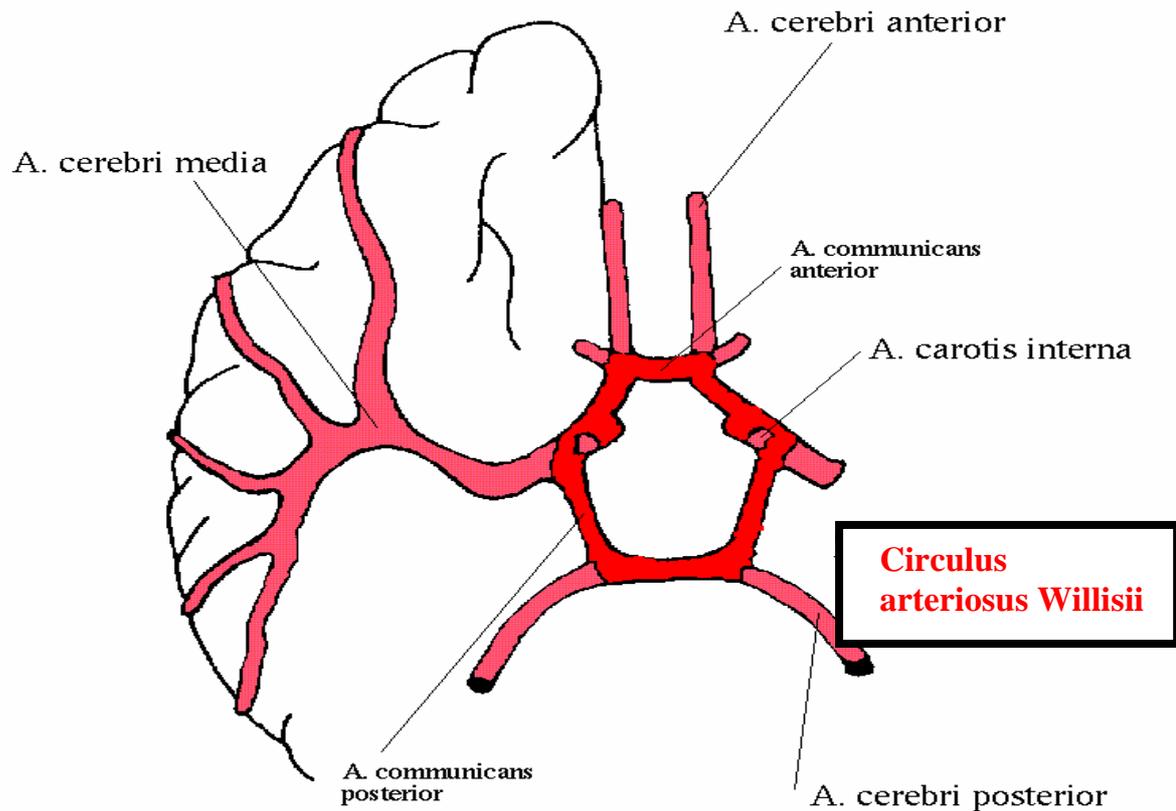


Abbildung 7. Darstellung des Circulus arteriosus Willisii

1.4.2 Physiologische Grundlagen der zerebralen Blutversorgung

Autoregulation beschreibt einen Mechanismus, der es dem Gehirn ermöglicht sich bei stärkeren Fluktuationen des systemischen Blutdrucks vor Ischämie und Ödembildung zu schützen. Die Wichtigkeit der zentralen Autoregulation wird neben der herausragenden Bedeutung des Gehirns für das Überleben des Organismus durch einen hohen Anspruch

des zerebralen Gewebes an eine konstante Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen begründet (Paulson 2002). Die autoregulatorische Konstanthaltung der Gehirndurchblutung bei Veränderungen der Blutdrucksituation wird durch Konstriktion und Dilatation der zerebralen Widerstandsarterien geleistet. Dabei führen schon kleine Veränderungen des Gefäßdurchmessers zu ganz erheblichen Modulationen des Gefäßwiderstands und damit zu einer Änderung des Blutflusses (Paulson 2002). Das durch die Arterie strömende Blutvolumen pro Zeiteinheit wird auf diese Weise weitestgehend stabil gehalten. Die autoregulatorischen Prozesse finden primär in den kleineren Gefäßen des Widerstandssystems, das heißt in den zerebralen Arteriolen, statt. Die größeren Hirnarterien dagegen bleiben von autoregulatorischen Veränderungen des Gefäßquerschnitts weitgehend unberührt (Kontos et al. 1978, Baumbach und Heistad 1985, Paulson et al. 1990).

Unter der Vasomotorenreaktivität versteht man die Perfusionsreserve des Gehirns. Es soll damit angegeben werden, wie sehr die Gehirndurchblutung, von Ruhebedingungen ausgehend, durch Stimulation (in unserer Studie durch CO₂) noch ansteigen kann. Dies geschieht im wesentlichen über eine Tonusänderung der präkapillären Widerstandsgefäße. Die Vasomotorenreaktivität ist trotz der gemeinsamen Endstrecke, den präkapillären Widerstandsgefäßen, nicht zu verwechseln mit der zerebralen Autoregulation. Die Autoregulation beschreibt allein die Reaktion dieser Gefäße auf Blutdruckänderungen, die Reservekapazität die Reaktion auf andere vasodilatorische Stimuli. Wie eingangs erwähnt liegt aber bei vorhandener eingeschränkter zerebraler Reservekapazität sicherlich auch ein eingeschränktes Vermögen auf Blutdruckabfälle zu reagieren vor. Wie die einzelnen Mechanismen zur Tonusänderung der intrazerebralen Arteriolen führen, soll im folgenden Abschnitt beschrieben werden.

1.4.3 Chemisch und humoral gesteuerte Tonusregulation

Hyperkapnie und Hypoxie sind im Hinblick auf die zerebrale Blutzirkulation zwei sehr potente Vasodilatoren und führen zu einer Steigerung des zerebralen Blutflusses. In anderen Regionen des Körpers, wie beispielsweise im Gefäßbett der Nieren ist dieser Effekt ebenfalls sehr ausgeprägt, hat aber kaum Einfluss auf die Durchblutung, weil es kompensatorisch zu einer chemoreflexgesteuerten Vasokonstriktion kommt (Faraci et al.

1988). Im zerebralen Kreislauf hingegen ist der vasokonstriktive Einfluss des Chemoreflexes minimal und der vasodilatative Effekt von Hyperkapnie und Hypoxie kommt ungehindert zum Tragen. Ein Anstieg der CO₂-Konzentration in den Hirnkapillaren und im umliegenden Gewebe führt zu Vasodilatation, eine Erniedrigung der CO₂-Konzentration verursacht eine Vasokonstriktion. Zu diesem Ergebnis kamen Huber und Handa als sie angiographisch die Tonusänderung von Hirngefäße bei hypo- bzw. hyperkapnischen CO₂-Partialdrücken untersuchten. Dabei fanden sie, dass es vornehmlich in zerebralen Gefäßen mit einem Lumendurchmesser von unter 2,5 mm zu einer Änderung des Gefäßtonus bei Änderung des pCO₂ kommt. Im Bereich der basalen zerebralen Arterien konnten keine relevanten Kaliberschwankungen durch Veränderung des CO₂-Partialdruckes beobachtet werden. Hieraus resultierte die Überlegung, dass vor allem die kleinen Arteriolen maßgeblich für den zerebralen Gefäßwiderstand verantwortlich sind (Huber und Handa 1967, Lindegaard et al. 1987, Poulin und Robbins 1996). Um eine gleichbleibende intrazerebrale Durchblutung zu gewährleisten, wird durch Vasodilatation der kleinen Arteriolen eine Erhöhung, bei Vasokonstriktion eine Verminderung des Blutflusses in den basalen Arterien, deren Querdurchmesser konstant bleibt, induziert. Diese vaskulären Reaktionen können durch Manipulation des CO₂-Gehaltes im Blut provoziert und zur Bestimmung der Vasomotorenreaktivität herangezogen werden. Die Ermittlung der Vasomotorenreaktivität durch Transkranielle Dopplersonographie wurde 1984 erstmals durch Markwalder beschrieben (Markwalder et al. 1984). Im Ergebnis dieser Studie, in der 31 gesunde Personen untersucht worden waren, zeigte sich eine exponentielle Beziehung zwischen zerebraler Blutflussgeschwindigkeit und pCO₂-Konzentration.

Die humorale Stimulation oder Tonusregulation ist aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht sehr ausgeprägt. Nur in einigen Fällen ist es bekannt, dass humorale Stimuli den Tonus der großen Zerebralarterien verändern konnten. Durch die Gegenregulation der kleineren Widerstandsgefäße hat das aber kaum Einfluss auf den zerebralen Blutfluss (Faraci et al. 1988). Einzig in Regionen, die nicht der Selektion durch die Blut-Hirn-Schranke unterworfen sind, hat die humorale Stimulation einen großen Anteil an der Änderung des Gefäßwandtonus und damit des Blutflusses. Der Plexus choroideus beispielsweise reagiert mit einem Abfall des Blutflusses bei pathologischen Vasopressin-Werten (Faraci et al. 1988).

1.4.4 Endothelvermittelte Tonusregulation

Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses stehen zur Zeit Untersuchungen, welchen Einfluss lokal chemische Faktoren wie Adenosin, endotheliale Faktoren wie NO, Prostaglandine und Hormone wie Angiotensin und Vasopressin auf die Tonusregulation besitzen (Wahl und Schilling 1993). Die Rolle der endothelialen Faktoren nimmt dabei eine Sonderstellung ein, ist sie doch die bisher am genauesten untersuchte. 1980 stellten Furchgott und Zawadzki erstmals fest, dass die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur als Antwort auf einen Acetylcholin-Reiz stark von einer Substanz des Endothels abhängig ist (Furchgott und Zawadzki 1980). 7 Jahre später wurde diese Substanz als NO identifiziert. Im Endothel wird die Aminosäure L-Arginin mittels vorhandener NO-Synthasen (endotheliale NOS - eNOS) in L-Citrullin und NO überführt. Die Genexpression der NO-Synthase wird hauptsächlich über das Auftreten von Scherkräften und Zellproliferation gesteuert. Verschiedene Agonisten steigern die eNOS Aktivität, wie beispielsweise Bradykinin, Serotonin, Adenosin, nicht zuletzt über einen intrazellulären Anstieg des freien Calciums. Man weiß heute, dass viele Substanzen wie Acetylcholin (Alonso et al. 1992, Faraci 1991), Bradykinin (Görlach und Wahl 1996, Miyamoto et al. 1994, Onoue et al. 1994), Vasopressin (Suzuki et al. 1993, Katusic 2007), Oxytocin (Suzuki et al. 1994) oder Histamin (Lassen et al. 2003, Mayhan 1996) ihre Relaxationswirkung über NO entfalten.

1.4.5 Autonome Steuerung des Vasotonus

Die großen Arterien des Gehirns enthalten sympathische, parasympathische und sensorische Afferenzen. Der Hauptanteil der sympathischen Fasern entstammt dem Ganglion cervicale superior. Zerebrale Gefäße und die Dura unterliegen einer ausgeprägten sympathischen Innervation. Hauptüberträgerstoff in diesem System neuronaler Verschaltungen ist Noradrenalin. Eine Aktivierung adrenerger Rezeptoren durch elektrische Stimulation der sympathischen Nervenfasern oder durch Noradrenalin induziert eine Konstriktion der extraparenchymalen Gefäße. Es folgt eine Verminderung des zerebralen Blutflusses. Unter Normalbedingungen ist der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf den Gefäßtonus zerebraler Gefäße eher als gering anzusehen, es ist vielmehr eine protektive Wirkung, die vornehmlich in Stresssituationen zum Tragen kommt. So führt der durch körperliche Belastung hervorgerufene Blutdruckanstieg zu einer

reflektorischen Vasokonstriktion der Gefäße im Gehirn. Parasympathische Fasern haben ihren Ursprung vor allem im Ganglion sphenopalatinum (Edvinsson und Goadsby 1990) und im Ganglion oticum (Branston et al. 1995). Die parasympathische Innervation zerebraler Gefäße hat ihren Ursprung in verschiedenen zerebralen Strukturen, wie beispielsweise dem Nucleus basalis Meynert (Sato et al. 2001). Mit Acetylcholin als Transmitter kommt es hierbei zu einer Dilatation der Zerebralgefäße.

1.5 Zerebrale Vasomotorenreaktivität -

Morbus Alzheimer und vaskuläre Demenzen

1.5.1 Hämodynamische Veränderungen in der Alzheimer Demenz

Neuere Arbeiten diskutieren vaskuläre Faktoren als wesentliche Bestandteile in der Pathogenese des Morbus Alzheimer. In einem Tierversuch aus dem Jahr 2002 fanden Niwa et al. heraus, dass Mäuse, die transgen so verändert worden sind, dass sie Amyloid-Precursor-Protein überexprimierten, eine verminderte vasoreaktive Antwort auf vasodilatatorische bzw. vasokonstriktive Substanzen zeigen (Niwa et al. 2002). APP-negative Mäuse hatten im Vergleich zu APP-positiven Mäusen wesentlich stärkere Antwortpotentiale auf vasoaktive Stimuli. Daraus resultiert, dass APP-positive Mäuse nur eine unzulängliche Fähigkeit besitzen auf vasoaktive Stimuli reagieren zu können.

Die Autoregulation in der Alzheimer Erkrankung ist nur teilweise untersucht. Sicher ist aber, dass Defekte in der Autoregulation entscheidenden Einfluss auf die funktionale und strukturelle Einheit des Gehirns haben können. Ein Verlust der Autoregulation führt zu einem Funktionsdefizits des Gehirns auf Änderungen des systemischen Bluttrucks reagieren zu können. Blutdruckschwankungen können zur zerebralen Ischämie besonders in der periventrikulären weißen Substanz führen. Solche Läsionen der periventrikulären weißen Substanz werden regelmäßig bei Alzheimer Patienten beobachtet (Brun und Englund 1986). Untersucht wurde zudem, welche vaskulären Funktionsstörungen zerebrales beta-Amyloid verursacht. Bereits 2001 erschien eine Arbeit, die der Frage nachging, welchen Effekt beta-Amyloid auf die zerebrale Vasokonstriktion besitzt (Niwa

et al. 2001). Im Tierversuch kamen die Autoren zu dem Resultat, dass beta-Amyloid direkt an den Zerebralarterien vasokonstriktiv wirkt. 1991 untersuchten Kuwabara et al. in einer PET-Studie die zerebrovaskuläre Antwort auf Hyperkapnie in der Alzheimer Demenz und in der vaskulären Demenz. Sie ermittelten sowohl für die Alzheimer Demenz als auch für die vaskuläre Demenz einen verminderten zerebralen Blutfluss in Ruhe. Weiterhin ergab die Untersuchung der Vasomotorenreaktivität bei Hyperkapnie unveränderte Werte für Patienten mit Morbus Alzheimer im Vergleich zu Werten der Vasomotorenreaktivität einer gesunden Kontrollgruppe. Patienten mit einer vaskulären Demenz reagierten mit einer eingeschränkten Vasomotorenreaktivität auf Hyperkapnie (Kuwabara und Gjedde 1991). Diese Ergebnisse konnten 2000 von Nagata reproduziert werden (Nagata et al. 2000).

1.5.2 Hämodynamische Veränderungen in der vaskulären Demenz

Nach Wardlaw steht zu Beginn der vaskulären Veränderungen wahrscheinlich eine Endothelzell dysfunktion, die nachfolgend zu einer teilweisen Störung der Blut-Hirn-Schranke führt. Durch die Insudation von Plasmaproteinen kommt es zu einer Destruktion der Mikroarchitektur der perforierenden Arterien (Wardlaw et al. 2003). Hält die chronische Schädigung der Blut-Hirn-Schranke an, treten sekundär Nekrosen umliegender Regionen auf.

Diese Veränderungen setzen nicht zwangsläufig den primär stenosierenden oder thrombotischen Verschluss des perforierenden Gefäßes voraus (Wardlaw et al. 2003). Zusammenfassend erfolgt die Initiierung der mikrovaskulären Veränderungen wahrscheinlich primär durch eine Endothelzellstörung. Diese ist entweder risikofaktor-assoziiert (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie) oder durch genetische Defekte verursacht. In der Folge kommt es zu einer chronischen Fehlfunktion der Blut-Hirn-Schranke mit Insudation von Plasmabestandteilen, welche zu einer Lipohyalinose des subintimalen Gewebes der Arteriolen und einem Untergang der Mediamyozyten führt. Sklerosierende Veränderungen resultieren schließlich in einer Verdickung der Gefäßwand.

Unabhängig voneinander fanden zwei verschiedene Arbeitsgruppen, dass die so genannte zerebrale Vasomotorenreaktivität nach CO₂-Stimulation bei Patienten mit einer zerebralen

Mikroangiopathie im Vergleich zu Normalpersonen eingeschränkt ist (Bakker et al. 1999, Terborg et al. 2000). In beiden Arbeiten bestand eine inverse Korrelation zwischen der Vasomotorenreaktivität und dem Ausmaß der Marklagerveränderungen, d. h. je ausgeprägter die Marklagerveränderungen waren, desto eingeschränkter war die Vasomotorenreaktivität (Bakker et al. 1999, Terborg et al. 2000). Auch bei Patienten mit lakunären Infarkten korrelierte sowohl im Bereich der vorderen als auch hinteren Zirkulation die Anzahl der Infarkte mit der Einschränkung der Vasomotorenreaktivität (Molina et al. 1999, Panczel et al. 1999). Zudem konnte mittels Transkranieller Dopplersonographie nachgewiesen werden, dass die so genannte zerebrale Transitzeit, d. h. die Zeit die vergeht, bis ein im fließenden Blut befindliches Partikel vom arteriellen Schenkel durch das Kapillarbett im venösen Schenkel erscheint, bei Patienten mit zerebralen Mikroangiopathien verlängert ist (Puls et al. 1999).

2 Ziele der Studie

Das Ziel unserer Arbeit sollte es sein Aussagen über eine mögliche Einschränkung der Vasomotorenreaktivität in der Demenz vom Alzheimer Typ treffen zu können. Im Anschluss sollte die Vasomotorenreaktivität in der Alzheimer Demenz mit der Vasomotorenreaktivität in der vaskulären Demenz verglichen werden. Die Ergebnisse beider Patientengruppen wurden zudem in Verhältnis gesetzt zu Ergebnissen einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe. Eine Beurteilung der Vasomotorenreaktivität gelingt durch einen kontrolliert induzierten CO₂-Reiz während Transkranieller Dopplersonographie der A. cerebri media.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob es einen medikamenten-induzierten Effekt auf die Vasomotorenreaktivität in der Demenz vom Alzheimer Typ und der vaskulären Demenz gibt. Hierfür wurden beide Patientengruppen einer medikamentösen Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Inhibitor unterzogen.

Als weiteres Resultat sollten Aussagen darüber möglich sein, ob es einen Alterseffekt für die Vasomotorenreaktivität gibt. Kommt es möglicherweise mit zunehmendem Lebensalter zu einer Reduktion der vasomotorischen Antwort auf vasoaktive Stimuli? Dazu führten wir Untersuchungen der Vasomotorenreaktivität in einer Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren durch und verglichen mit den Ergebnissen der gesunden Kontrollgruppe im Alter zwischen 64.7 ± 10.0 Jahren.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich für die Erkrankten eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der neuropsychologischen Defizite und der Vasomotorenreaktivität finden lässt und ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der veränderten β -42/41 ratio und der Vasomotorenreaktivität besteht.

3 Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

Für unsere Studie untersuchten wir Patienten der Demenz-Sprechstunde der Klinik für Psychiatrie, Friedrich-Schiller-Universität Jena. Alle teilnehmenden Patienten durchliefen ein standardisiertes diagnostisches Prozedere, das aus klinischer Untersuchung, einer MRT-Untersuchung des Kopfes, einem EEG und einer Liquorpunktion bestand. Zusätzlich wurden alle Patienten unserer Untersuchung einer neuropsychologischen Testung unterzogen. Diese Testung beinhaltete den MMST, den Wechsler-Memory-Test und das Nürnberger Altersinventar. Zum Ausschluss klinisch relevanter Karotis- oder Vertebralstenosen fand eine routinemäßige dopplersonographische Untersuchung der extra- und intrakraniellen Gefäße statt. In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Demenz vom Alzheimer Typ entsprechend den NINCDS-ADRDA Kriterien (McKhann et al. 1984) und Patienten mit der Diagnose einer vaskulären Demenz entsprechend den NINDS-AIREN Kriterien (Erkinjuntti 1994). Alle Personen mit nachweislich anderen körperlichen Erkrankungen, insbesondere des Herz-Kreislaufsystems, des peripheren Nervensystems oder des endokrinologischen Systems wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Eine psychische Erkrankung einschließlich starkem oder regelmäßigem Alkoholkonsum und Nikotinabhängigkeit in der Kontrollgruppe galt ebenfalls als ein Ausschlussgrund. Die Patienten durften keinen Acetylcholinesterase-Inhibitor einnehmen, andere Medikamente ohne bekannten Einfluß auf die Vasomotorenreaktivität waren erlaubt (Tab. 3). Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 34 Patienten, 17 Patienten mit einer Alzheimer Demenzerkrankung (Altersdurchschnitt 66.9 ± 11.9 Jahre) und 17 Patienten mit einer vaskulären Demenz (Altersdurchschnitt 69.4 ± 8.0 Jahre) in die Studie eingeschlossen werden (Tab 2). Einige der von uns untersuchten Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, weil aufgrund eines zu kleinen Knochenfensters im Schädelknochen die A. cerebri media nicht dopplersonographisch geschallt werden konnte. Als Vergleichsgruppe wurden 20 gesunde Teilnehmer mit einem Altersdurchschnitt $64.7 \pm$

10.0 Jahre in die Studie aufgenommen. Die „junge“ Kontrollgruppe bestand aus 20 gesunden Personen mit einem Altersdurchschnitt von 24.9 ± 2.3 Jahre. Alle Teilnehmer wurden vor der Untersuchung über die Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Ethikkommission Jena äußerte keine Bedenken hinsichtlich der Durchführbarkeit dieser Studie.

Tabelle 2

Demographische Daten der Probanden

	AD	VaD	Kontrollen alt	Kontrollen jung
Alter (Jahre)	66.9 ± 11.9	69.4 ± 8.0	64.7 ± 10.0	24.9 ± 2.3
Dauer der Erkrankung (Jahre)	4.08 ± 2.01	5.12 ± 1.63	o.A.	o.A.
Bluthochdruck	6	12	3	0
syst. 140 – 160 mmHg	5	10	2	0
syst. > 160 mmHg	1	2	1	0
Diabetes mellitus	2	5	2	0
KHK	4	3	3	0
Apoplex	0	0	0	0
renale Erkrankung	0	1	0	0

AD: Alzheimer Demenz; VaD: vaskuläre Demenz;
Alle Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

Tabelle 3

Medikamente der Probanden				
	AD	VaD	Kontrollen alt	Kontrollen jung
Medikation				
ACE-Hemmer	3	11	2	0
Statine	4	5	4	0
Beta-Blocker	5	8	1	0

AD: Alzheimer Demenz; VaD: vaskuläre Demenz;
Alle Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichung.

3.2 Aufbau der Studie

3.2.1 Studiendesign

Die Vasomotorenreaktivität wurde mit Hilfe des CO₂-Tests bestimmt. Wir untersuchten die Vasomotorenreaktivität jedes Patienten mittels dieses Tests zu zwei verschiedenen Messungen. Zum Messzeitpunkt 1 waren alle Patienten ohne medikamentöse Behandlung ihrer dementiellen Erkrankung. Zum Messzeitpunkt 2 erhielten alle Patienten eine medikamentöse Therapie mit Galantamin (Reminyl[®]). Die Anfangsdosis des Medikaments lag für 2 Wochen bei einer Dosierung von 8 mg pro Tag und wurde anschließend auf 16 mg pro Tag für weitere 3 Wochen gesteigert, so dass alle Patienten zum Messzeitpunkt 2 eine mindestens 5-wöchige Medikation mit Galantamin erhalten hatten (Abb. 8).



Abbildung 8. Schema des Versuchsdesigns

Zu beiden Messzeitpunkten wurde der CO₂-Test zur Bestimmung der vasomotorischen Reaktivität mit Transkranieller Dopplersonographie durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich beide Messzeitpunkte möglichst nicht unterschieden hinsichtlich Tageszeit und Untersucher. Die Vasomotorenreaktivität der Kontrollprobanden wurde einmalig mittels CO₂-Test bestimmt.

3.2.2 Versuchsdurchführung

Die zu untersuchende Person wurde zunächst in einen ruhigen Raum geführt und aufgefordert sich hinzulegen. Es folgte eine 10-minütige Phase der Ruhe, in der eine Adaption des Probanden an die Umgebung stattfinden sollte. Zur Vergleichbarkeit der einzelnen Untersuchungen wurden standardisierte Bedingungen hinsichtlich Tageszeit und Untersucher geschaffen. Die Untersuchungen fanden immer in der Zeit zwischen 8 und 10 Uhr am Morgen statt. Die Untersuchungen wurden in einem ruhigen, sowie angenehm temperierten (22-24 C°) Raum durchgeführt. Die Teilnehmer wurden aufgefordert, sich zu entspannen, nicht zu reden, gleichmäßig zu atmen, die Augen geschlossen zu halten und sich so wenig wie möglich zu bewegen. Nach der Adaptionphase begann die eigentliche Messung. Es wurde zunächst immer mit dem visuellen und akustischen Einstellen des Doppler-Signals für die Transkranielle Dopplersonographie begonnen. Für unsere Studie kam das Gerät TCD-X4 (DWL Medizintechnik aus Sipplingen, Deutschland) zum Einsatz. Die Justierung der benötigten Doppler-Schallköpfe erfolgte über eine spezielle Halterung am Schädel des Probanden. Die Schallköpfe nahmen das Signal im Schläfenbereich über der linken und der rechten Arteria cerebri media auf und leiteten es an einen stationären PC weiter. Die Dopplersignale wurden über dem M1 Segment der Arteria cerebri media in einer Tiefe von 45 – 55 mm abgenommen und gemessen. Nach einer visuellen Kontrolle

der eingehenden Daten aus der Dopplersonographie am PC wurde die Aufzeichnung gestartet. Zunächst folgte eine 10-minütige Aufzeichnung der Baseline-Daten in Ruhe und Normokapnie. Anschließend bekam der Proband eine Atemmaske auf Mund und Nase gesetzt. Dabei war zu beachten, dass die Maske um Mund und Nase dicht abschloss. Beim anschließenden CO₂-Test wurde ein Atembeutel, der mit einem Luftgemisch bestehend aus 95 % O₂ und 5 % CO₂ gefüllt war, mit der Atemmaske konnektiert. Dieses Luftgemisch wurde vom Probanden bis zu einem Anstieg des endexpiratorischen CO₂ um 1 %, sichtbar im Kapnographen (Kapnograph, Datex-Engström, Finnland), eingeatmet. Es folgte die Phase der Hyperkapnie. Sobald dieser Zustand erreicht war, wurde der Luftbeutel von der Atemmaske getrennt und die Person atmete wieder normale Atemluft mit 21 % Sauerstoff. Bereits nach wenigen Atemzyklen fand der Proband wieder in den Zustand der Normokapnie zurück (Abb. 9). Die Messung wurde beendet sobald alle Werte wieder ihr Ausgangsniveau erreicht hatten. Ein Analog-Digital-Wandler mit einer Abtastrate von 50 Hz nahm die offline Analysedaten auf, digitalisierte und mittelte sie. Anschließend wurden die Daten auf einem tragbarem PC mittels einer speziellen Messwerterfassungssoftware (Dasylab, Synotech) visualisiert und dokumentiert. Jede Untersuchung endete mit der Speicherung der Ergebnisse.

3.3 Messmethoden und Messgeräte

Die Vasomotorenreaktivität ist definiert als Änderung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit hervorgerufen durch einen festgelegten vasoaktiven Reiz und ist somit ein Maß für die Änderung des arteriellen Widerstands. Verschiedene vasoaktive Stimuli führen zu einer Änderung des arteriellen Widerstands, CO₂ ist beispielsweise ein hochpotenter Vasodilatator. Die Beurteilung der Vasomotorenreaktivität durch Variation des intraarteriellen CO₂-Druckes (pCO₂) mittels Dopplersonographie ist die etablierteste Methode zur Bestimmung der Vasomotorenreaktivität (Diehl et al. 1996), sie wird in der Literatur als CO₂-Test während Dopplersonographie der A. cerebri media beschrieben.

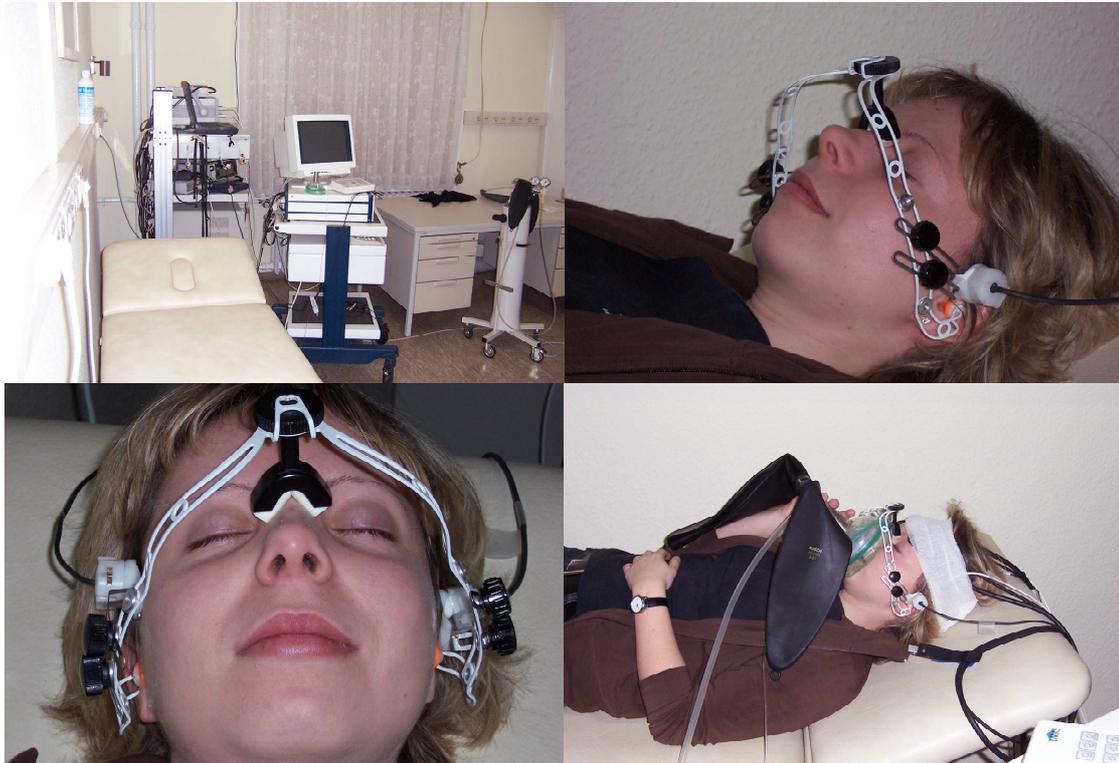


Abbildung 9. oben li:
oben re und unten li:
unten re:

Untersuchungsraum
Probandin mit Halterung der Dopplersonden
Atemmaske mit konnektiertem Atembeutel

3.3.1 CO₂-Test

Dieser Test prüft die Vasodilatationskapazität der zerebralen Arteriolen bei einem erhöhten CO₂-Partialdruck, indem man den Probanden ein Luftgemisch mit erhöhter CO₂-Konzentration inhalieren läßt. Ringelstein et al. bestimmten in einer 1988 von ihnen vorgenommenen Studie Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit während Normokapnie und unterschiedlichen Stadien der Hypo- und Hyperkapnie (Ringelstein et al. 1988). Es stellte sich heraus, dass die mit Transkranieller Dopplersonographie ermittelten Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit aufgetragen gegen den endexpiratorischen pCO₂ eine biasymptotische Beziehung ergaben (Ringelstein et al. 1988, Diehl et al. 1996). Im normokapnischen Bereich besteht ein fast lineares Verhältnis zwischen endexpiratorischem CO₂ (Vol% CO₂) und Änderung der zerebralen

Blutflussgeschwindigkeit. Im hypo- bzw. hyperkapnischen Bereich näherten sich die Werte der Blutflussgeschwindigkeit jeweils einer Asymptote an. Die obere Asymptote stellt die Grenze der Vasodilatationsfähigkeit bei Hyperkapnie dar und die untere Asymptote steht für die Grenze der Vasokonstriktionsfähigkeit bei Hypokapnie. Die Vasomotorenreaktivität ergibt sich demnach aus dem Anstieg im mittleren Teil der Kurve und kennzeichnet die prozentuale Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit pro Druckzunahme im $p\text{CO}_2$ [%/mmHg]. Zur Berechnung sind lediglich Transkranielle Dopplersonographische Messungen mit zwei verschiedenen $p\text{CO}_2$ -Werten notwendig (z.B. Normokapnie und mittelgradige Hyperkapnie) (Diehl et al. 1996).

3.3.2 Die Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Seit ihrer Einführung im Jahr 1982 stellt die Transkranielle Dopplersonographie ein wichtiges, nicht-invasives Untersuchungsverfahren zur Erfassung zerebrovaskulärer Erkrankungen dar. Es ermöglicht die Echtzeit-Messung der Blutflussgeschwindigkeit innerhalb eines Gefäßes. Dazu wird eine Sonde auf die Hautoberfläche in der Umgebung des zu untersuchenden Gefäßes aufgesetzt. Die Sonde gibt Wellen im Ultraschallbereich ab, die von denen sich im Gefäß bewegenden Blutteilchen reflektiert, von der Sonde wiederaufgenommen und gemessen werden. Durch die Bewegung der Blutteilchen kommt es zu einer Frequenzverschiebung zwischen den ausgesandten und empfangenen Schallwellen. Diese Frequenzverschiebung ist proportional zu Geschwindigkeit und Strömungsrichtung im Gefäß. Derzeit stellt die Transkranielle Dopplersonographie eine Routineuntersuchung in der Diagnostik von Hirnarterienstenosen, Vasospasmen und zur Messung der zerebrovaskulären Autoregulation dar.

3.3.3 Kapnometrie

Die Kapnometrie erfaßt den Kohlendioxid-Partialdruck in der Ausatemluft (etCO_2). Dazu wird der durch CO_2 absorbierte Anteil an Infrarotlicht in der Ausatemluft bestimmt und in einer CO_2 -Kurve sichtbar gemacht. Die Kurve läßt sich in verschiedene Phasen unterteilen, die jeweils einen Teil des normalen Atemzyklus darstellen. Am Zustandekommen des endexpiratorischen Kohlendioxidwertes sind drei Körperkompartimente beteiligt: der Metabolismus mit der Produktion des CO_2 in der Peripherie, die Zirkulation zum Transport des CO_2 zur Lunge, die Ventilation für das Abatmen des CO_2 . Vorausgesetzt diese 3

Systeme unterliegen keiner Störung, ist der endexpiratorische CO₂-Wert ein gutes Maß für den CO₂ Partialdruck.

3.3.4 Blutdruckaufzeichnung

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde kontinuierlich über ein nichtinvasives Schlag-zu-Schlag Fingerblutdruckmessgerät gemessen und aufgezeichnet (TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Niederlande).

3.4 Berechnungen

3.4.1 Berechnung der Vasomotorenreaktivität

Die Vasomotorenreaktivität wird beschrieben als prozentuale Änderung der Blutflussgeschwindigkeit. Maß der prozentualen Änderung der Blutflussgeschwindigkeit ist die normalisierte CO₂ Reaktivität (NCR in %).

$$\text{NCR} = 100 \cdot (\text{CBFV}_{\text{max}} - \text{CBFV}_{\text{normo}}) / \text{CBFV}_{\text{normo}} \cdot \Delta\text{CO}_2$$

NCR	normalisierte CO ₂ Reaktivität
CBFV _{max}	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit während Hyperkapnie
CBFV _{normo}	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit während Normokapnie

3.4.2 MRT-Untersuchung

Alle MRT-scans (T2-, FLAIR-, T1-gewichtete Sequenzen) der Patienten sind verblindet von einem erfahrenen Neuroradiologen beurteilt worden. Zur Beurteilung orientierten wir uns an den Kriterien der Erkinjuntti Skala (Mantyla et al. 1997). Periventrikuläre Hyperintensivitäten wurden mit "0" für keine Läsion, "1" für **caps**, "2" für **pencil-thin lining**, "3" für **smooth halo** und "4" für irreguläre Hyperintensivitäten, die sich bis zur **deep white matter** erstrecken, bewertet. Für andere **white matter** Hyperintensivitäten lautete die Bewertung "0" für keine Läsionen, "1" für weniger als 5 kleine fokale und/oder 2 große

fokale Läsionen, “2” für 5 bis 12 kleine fokale und/oder 2 bis 4 große fokale Läsionen, “3” für mehr als 12 kleine fokale und/oder mehr als 4 große fokale oder vereinzelte konfluierende Läsionen and “4” steht für überwiegend konfluierende Läsionen. Am Ende der Bewertung einer MRT-Scans wurde ein Gesamtwert errechnet.

3.4.3 Liquoruntersuchung

Eine Punktion zur Untersuchung des zerebrospinalen Liquors wurde bei jedem Patienten am Vormittag zwischen 10 und 11 Uhr durchgeführt. Blutig tingierte oder getrübe Proben wurden nicht für eine Analyse verwertet. Der Liquor wurde sofort zentrifugiert und Aliquots wurden anschließend in Polypropylen-Röhrchen bei -80°C gelagert. Die Proben wurden später einmalig zur endgültigen Analyse aufgetaut. Die Tau-Werte im Liquor wurden durch einen „double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA; Innostest h-tau antigen, Innogenetics, Genf, Belgien) den Herstellerhinweisen entsprechend doppelt bestimmt. A β 40 und A β 42 wurden durch den Amyloid A β 40- oder A β 42-ELISA High Sensitivity Kit (The Genetics Company, Zürich, Schweiz) bestimmt. Die Ergebnisse der Liquoruntersuchung wurden genutzt um zusätzlich zu den klinischen Symptomen eine genauere Spezifität der Art der Demenz vornehmen zu können.

3.5 Auswertung und Statistik

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Vasomotorenreaktivität zweier Patientengruppen (Morbus Alzheimer, vaskuläre Demenz) sowie zweier gesunder Kontrollgruppen. Dabei wurden Daten von Patienten zu zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten (U1-unmediziert, U2-mediziert) erhoben, untersucht und miteinander verglichen. Gleichzeitig fand eine Untersuchung einer alters- und geschlechtsentsprechenden Gruppe gesunder Probanden statt, sowie eine Untersuchung junger gesunder Probanden. Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS (Version 13.0 für Windows) vorgenommen. Der Kolmogorov-Smirnov Test wurde genutzt zur Bestätigung der Normalverteilung der erhaltenen Daten. Eine stufenweise Diskriminierungsanalyse sollte die Richtigkeit, der von uns vorgenommenen Gruppeneinteilung bestätigen. Es wurde eine MANOVA durchgeführt, um die Effekte des Faktors GRUPPE (Morbus Alzheimer, vaskuläre

Demenz, alterskorrelierte Kontrollgruppe, junge Kontrollgruppe) für den Parameter NCR (= normalisierte CO₂ Reaktivität) zu untersuchen. Gemischte two-way multivariate ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Morbus Alzheimer, vaskuläre Demenz) und dem Innersubjektfaktor ZEIT (vor Medikation, nach Medikation) wurden für alle Parameter einschließlich einer Greenhouse-Geisser Korrektur durchgeführt. Anschließend folgte ein post-hoc t-Test für gepaarte Stichproben, der Parameter für die Patientengruppen vor und nach Medikation miteinander verglich. Mit einer Korrelation nach Pearson analysierten wir, welche möglichen Interaktionen zwischen neuropsychologischen Defiziten und NCR bestehen. Dabei werden Signifikanzen als gegeben angenommen, wenn $p < 0.01$ (entsprechend der Bonferroni Korrektur) ist.

4 Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der NINDS-AIREN und NINDS-ADRDA Kriterien, sowie den Ergebnissen der MRT-Untersuchung, der Tau-Bestimmung im Liquor (Werte > 300 pg/ml bei Demenz vom Alzheimer Typ) und dem klinischen Vorhandensein einer Mikroangiopathie konnten insgesamt 17 Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ und 17 Patienten mit einer vaskulären Demenz eingeschlossen werden. Desweiteren wurden die Untersuchungsdaten 20 junger und 20 älterer Kontrollpersonen für diese Studie ausgewertet. Die klinischen Daten der untersuchten Probanden sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Klinische Parameter der Probanden

Parameter	AD	VaD	Kontrollen alt	Kontrollen jung
MMSE	23.88 ± 4.01	21.12 ± 5.33	o.A.	o.A.
Clinical dementia rating	2.19 ± 0.68	1.94 ± 0.79	o.A.	o.A.
Erkinjuntti Skala	2.18 ± 2.07	5.65 ± 2.32	1.18 ± 1.41	o.A.
tau (pg/ml)	624.71 ± 105.26	233.53 ± 91.75	o.A	o.A
β 42/40 ratio	0.98 ± 0.35	1.59 ± 0.39	o.A	o.A
Cholesterin (mmol/l)	5.48 ± 1.36	5.18 ± 1.43	o.A	o.A

AD: Alzheimer Demenz; VaD: vaskuläre Demenz; MMSE: mini mental state-Untersuchung
Alle Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

4.1 Vasomotorenreaktivität

Die durchgeführte MANOVA zeigte für den Zwischensubjektfaktor GRUPPE einen signifikanten Effekt für die normalisierte CO₂-induzierte Vasomotorenreaktivität bezogen auf die mittlere arterielle Blutdruckveränderung (NCR- Δ MAP) [$F(3,70)= 7.175$; $P < 0.0001$]. Post-hoc Analysen zeigten nach Bonferroni Korrektur einen signifikanten Unterschied für die NCR- Δ MAP beim Vergleich der Kontrollgruppe alt mit der Gruppe Alzheimer Demenz (Abb. 10, $p = 0.01$). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die NCR- Δ MAP beim Vergleich der Kontrollgruppe alt mit der Gruppe vaskuläre Demenz (Abb. 10, $p < 0.03$). Kein Unterschied zeigte sich hingegen beim Betrachten des NCR- Δ MAP zwischen den beiden Patientengruppen und zwischen den beiden Kontrollgruppen.

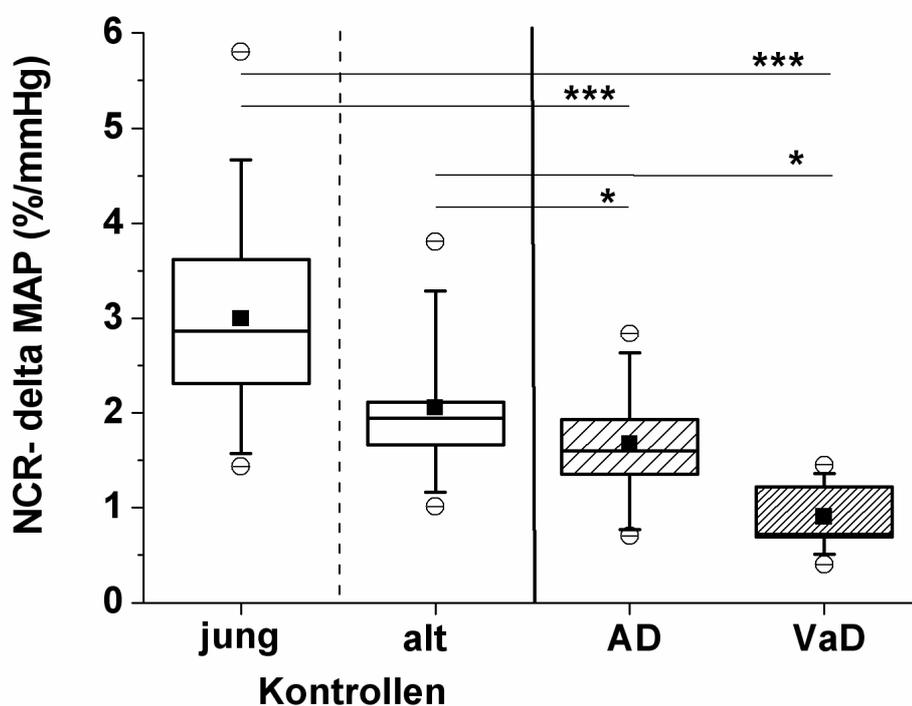


Abbildung 10. Vergleich der NCR- Δ MAP für alle untersuchten Gruppen

4.2 Einfluss der Galantamin-Therapie

Für die Behandlung mit Galantamin zeigte die gemischte two-way ANOVA einen signifikanten “overall” Effekt für den Parameter NCR- Δ MAP bezogen auf den Innersubjektfaktor ZEIT (vor / nach Galantamin-Einnahme) [$F(1,28) = 10.89$; $P < 0.001$], bezogen auf den Zwischensubjektfaktor GRUPPE (AD / VD) [$F(1,28) = 3.24$; $P < 0.02$] und bezogen auf die ZEIT x GRUPPE Interaktion [$F(1,28) = 3.24$; $P < 0.02$].

Die two-way ANOVA zeigte nach Anwendung der Greenhouse-Geisser Korrektur einen signifikanten Effekt bezogen auf den Faktor ZEIT für den Parameter NCR- Δ MAP [$F(1,32) = 18.7$; $P < 0.001$](Abb. 11). Für keinen Parameter konnte eine ZEIT x GRUPPE Interaktion gezeigt werden. Gepaarte t-Tests berechneten einen signifikanten Effekt der Behandlung mit Galantamin für den Parameter NCR- Δ MAP in der Alzheimer Erkrankung ($p < 0.006$) und der vaskulären Demenz ($p < 0.007$).

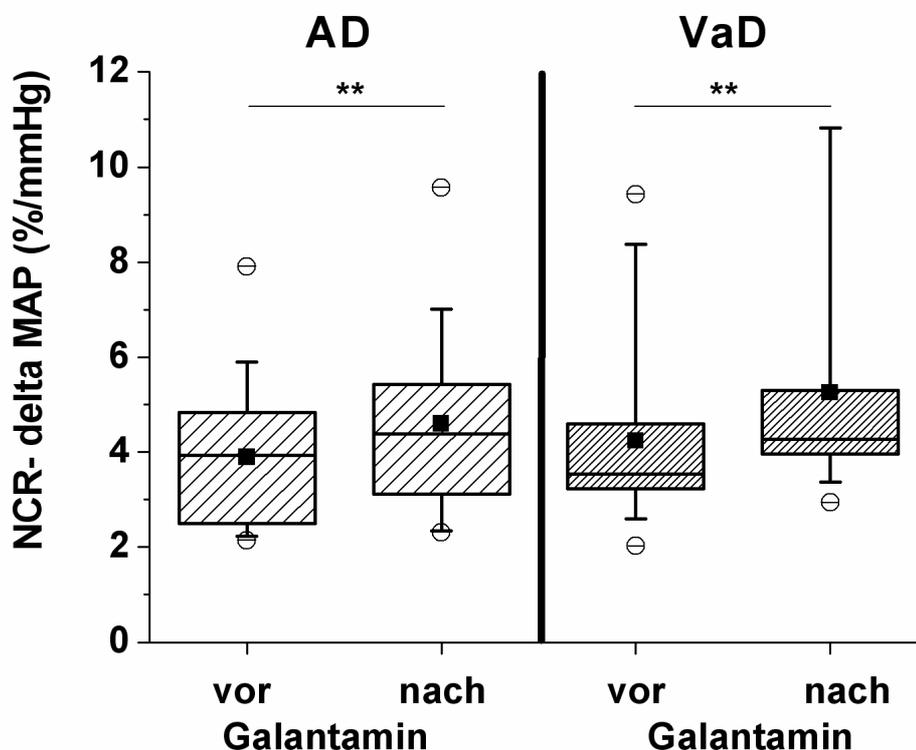


Abbildung 11. NCR- Δ MAP vor und nach Galantamin-Einnahme, Vgl. zwischen den Patientengruppen

4.3 Korrelationen

Es konnten in unseren Untersuchungen keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Vorhandensein neuropsychologischer Defizite und eingeschränkter Vasomotorenreaktivität gefunden werden. Ebenso zeigte sich keine Korrelation zwischen A β 42/41 ratio und Vasomotorenreaktivität.

4.4 Blutdruck

Physiologischerweise steigt der Blutdruck während der Durchführung eines CO₂-Test an (mittlerer Blutdruckanstieg für alle Patienten: 8.4 ± 7.3 mmHg). Es konnte weder in einer der Patientengruppe ein signifikanter Unterschied des Blutdrucks in Hyperkapnie zur Baseline-Untersuchung gefunden werden, noch in einer der Kontrollgruppen (9.5 ± 8.2 mmHg).

5 Diskussion

5.1 Veränderungen der Vasomotorenreaktivität und Alzheimer Demenz

Die häufigste Ursache einer Demenz ist der Morbus Alzheimer. Klinisch kommt es über Jahre zu einem progredienten Verlust kognitiver Fähigkeiten. Nach dem heutigen Wissen geht man davon aus, dass unterschiedliche Faktoren an der Entstehung und Progression der Erkrankung beteiligt sind. In der vorliegenden Arbeit sollten vaskuläre Veränderungen in der Alzheimer Demenz untersucht und mit der vaskulären Demenz verglichen werden.

Bekannt ist, dass zerebrovaskuläre Störungen, wie strukturelle Veränderungen der Gefäße (Shi et al. 2000), Arteriosklerose (Roher et al. 2003) und eine eingeschränkte hämodynamische Antwort auf funktionelle Stimulation (Smith et al. 1999, Bookheimer et al. 2000, Johnson und Albert 2000) ein frühes Charakteristikum der Alzheimer Demenz sind. Die Gefäße weisen neben einer verdickten Basalmembran eine Umgebungsreaktion mit aktivierten Astrozyten und mikroglialen Zellen auf (Buee et al 1994, Vinters et al. 1994, Zarow et al. 1997, Paris et al. 2000). Weiterhin ist die Zerstörung perivaskulärer cholinergischer Bahnen beschrieben (Tong und Hamel 1999), was einen wichtigen Einfluss auf die Steuerung des kortikalen Blutflusses hat (Hamel et al. 2004). Es wird zunehmend angenommen, dass diese Veränderungen den bekannten neurodegenerativen Veränderungen in der Alzheimer Demenz vorausgehen und die beschriebenen vaskulären Veränderungen nicht alleine eine Konsequenz der Degeneration sind, sondern vielmehr einen eigenständigen pathogenetischen Faktor in der Entstehung dieser Erkrankung bilden (Shi et al. 2000, de la Torre 2005).

Verschiedene epidemiologische Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass vaskuläre Faktoren einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung einer Alzheimer Demenz besitzen. So werden eine bestehende Hypertonie, eine Hypercholesterinämie und Hyperhomozysteinämie in verschiedenen Studien als begünstigende Faktoren für die Entstehung einer Alzheimer Demenz beschrieben (Kalaria 2000, Iadecola 2003, de la Torre 2004, Casserly und Topol 2004).

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine durch CO₂-induzierte Hyperkapnie bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz eine signifikant reduzierte Vasomotorenreaktion auslöst. Das heißt, dass diese Patienten nur bedingt in der Lage waren, ihre zerebrale Blutflussgeschwindigkeit bei Hyperkapnie zu steigern. Die ebenfalls von uns untersuchte alters- und geschlechtsangepasste Kontrollgruppe zeigte im Vergleich eine deutlich stärkere Blutflussgeschwindigkeit bei induzierter Erhöhung des CO₂-Partialdrucks.

Dieses interessante Ergebnis stellt die Frage nach den zugrunde liegenden Mechanismen. Zunächst bleibt festzuhalten, dass verschiedenen Studien ohne CO₂-Reiz auch einen verminderten zerebralen Blutfluss in der A. cerebri media für die Alzheimer Demenz beschrieben haben (Franceschi et al. 1995, Rosengarten et al. 2006). Die Autoren führen diesen reduzierten Blutfluss auf eine starke Atrophie des Gehirns in dieser Region und einen reduzierten Metabolismus zurück (Ruitenbergh et al. 2005). Die verminderte Dilatation auf einen CO₂-Reiz könnte aber weit mehr Ursachen haben, insbesondere deshalb, weil eine CO₂-Antwort nur bedingt vom atrophierten Kortex abhängt.

Als mögliche Mechanismen für unser Ergebnis soll zunächst das für die Erkrankung typische cholinerge Defizit besprochen werden. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass cholinerge Bahnen mit Ursprung im Nucleus basalis Meynert auch an der Regulation der Vasodilatation beteiligt sind (Sato et al. 2001). Diese Regulation wird vermutlich über NO-vermittelte Mechanismen gesteuert. Bekannt ist, dass Acetylcholin die NO-Synthetase beeinflusst und somit indirekt die Vasomotion im Gehirn verändern kann (Furchgott und Vanhoutte 1989). Ein Mangel an Acetylcholin könnte somit über einer herabgesetzte NO-Synthese zu einer verminderten Vasodilatation und einer mangelnden Vasomotorenreaktivität führen. Bei weiterer Überlegung kommt man so zu dem Schluss, dass bei einer möglichen Schädigung der Dilatationsfähigkeit der präkapillären Widerstandsgefäße auch eine Einschränkung der Autoregulation vorliegt. Damit wären wesentliche protektive Mechanismen für das Gehirn von Patienten mit Alzheimer Demenz während Blutdruckschwankungen weniger wirksam. Bei zusätzlich bestehender Hypertonie könnte es neben den funktionellen Konsequenzen auch zu strukturellen Veränderungen der zerebralen Blutgefäße über die Induktion einer vaskulären Hypertrophie kommen. Dieser Prozess mündet in arteriosklerotischen Umbauvorgängen der großen Zerebralarterien und induziert in den Arteriolen eine Lipohyalinose. Das

wiederum würde die Fähigkeit der zerebralen Gefäße ihr Lumendurchmesser durch Dilatation oder Konstriktion zu verändern, weiter schwächen. Eine Progression der Demenz vom Alzheimer Typ würde so begünstigt werden. Diese Hypothese könnte auch zu der beschriebenen epidemiologischen Assoziation von Hypertonie und Demenz vom Alzheimer Typ beitragen.

Als zweiter Mechanismus wäre eine Störung der Vasomotorenreaktivität durch krankheitstypische pathologische Proteine denkbar. Befunde wurden hier vor allem im Tiermodell beschrieben. Mäuse wurden transgen so verändert, dass es zu einer Überexprimierung von Amyloid-Precursor-Protein (APP) in diesen Tieren kam. Diese transgenen Mäuse zeigten einen erhöhten beta-Amyloidspiegel im Gehirn im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Tiere. Im Verlauf entwickelten die Mäuse mit erhöhten zerebralen APP-Werten neuropathologische, kognitive und metabolische Funktionsstörungen ähnlich den bekannten des Morbus Alzheimer (Hsiao et al. 1996, Niwa et al. 2002a). Dieses Ergebnis bestätigt frühere Arbeiten, die zeigen konnten, dass eine erhöhte beta-Amyloid Konzentration neben einer neuronalen Schädigung auch eine zerebrovaskuläre Dysfunktion bewirkt (Selkoe 2001, Mattson 1997).

Zudem ist bekannt, dass synthetisches beta-Amyloid die Endothelium-abhängige Relaxation schädigt und so die Vasokonstriktion sowohl *in vitro*, als auch *in vivo* fördert (Niwa et al. 2000a, Niwa et al. 2001, Thomas et al. 1996). Es kommt zu Störungen in der zerebrovaskulären Reaktivität infolge erhöhter beta-Amyloid Konzentrationen (Iadecola et al. 1999, Niwa et al. 2000a, Niwa et al. 2002b). Im Tiermodell fiel weiterhin auf, dass lösliches Amyloid einen direkten Einfluß auf vaskuläre Veränderungen hat. So induzierte beta-Amyloid in APP-überexprimierenden Mäusen oxidativen Stress, was eine abgeschwächte dilatatorische Antwort der Gefäße auf Acetylcholin, eine eingeschränkte Autoregulation und eine gestörte funktionelle Hyperämie nach sich zog (Hamel et al. 2008). Zusätzlich wiesen diese Tiere morphologische Veränderungen auf, die auf eine vermehrte Ablagerung von beta-Amyloid zurückgeführt werden. Beta-Amyloid scheint verantwortlich für das Auftreten seniler Plaques, Steuerung neuronaler Umbauprozesse und eine deutliche Acetylcholin-Denervierung zu sein (Aucoin et al. 2005). Gleichzeitig bestätigte sich ein zerebraler Hypometabolismus (Niwa et al. 2002) und das Vorhandensein kognitiver Defizite in diesen Tieren (Palop et al. 2003). Erhöhte zerebrale

Amyloidkonzentrationen, wie sie beim Morbus Alzheimer zu finden sind, stören demnach die zerebrovaskuläre Reaktion auf vasoaktive Stimuli. Eine dilatative Reaktion der Arteriolen auf CO₂ mit darauffolgender Blutflusserhöhung bleibt folglich aus.

Zu diskutieren ist in diesem Zusammenhang weiterhin die krankheitsspezifische Amyloidangiopathie. Vaskuläre beta-Amyloidablagerungen bilden möglicherweise den Ausgangspunkt einer inflammatorischen Kaskade an deren Ende strukturelle und funktionelle Veränderungen der Gefäße stehen. Doch die Amyloidangiopathie allein kann nicht gänzlich die Ursache für eine eingeschränkte Vasomotorenreaktivität sein. So konnten verschiedene Studien nachweisen, dass es auch in Abwesenheit von vaskulärem Amyloid bei erhöhten beta-Amyloidspiegeln zu einer eingeschränkten Vasomotorenreaktivität in der Alzheimer-Demenz kommt (Niwa et al. 2002, Park et al. 2004). Andere Mechanismen scheinen die Ursache für diesen vaskulären Funktionsverlust, im Sinne der gestörten zerebralen Vasomotorenreaktivität, zu sein. Die Amyloidangiopathie spielt demnach nur eine untergeordnete Rolle in der Beeinflussung der Vasomotorenreaktivität.

Es gibt Hinweise darauf, dass ischämiebedingte Läsionen, hervorgerufen durch einen reduzierten zerebralen Blutfluss, zusammen mit erhöhten beta-Amyloidspiegeln zu einer verstärkten Progression der Erkrankung führen (Iadecola 2004). Möglicherweise kommt es zu einer gestörten Passage des beta-Amyloids durch die Blut-Hirn-Schranke und eine verstärkte Akkumulation des Proteins im Gehirn könnte die Folge sein (Zlokovic et al. 2005). Gleichzeitig würde es durch die für die Alzheimer Demenz typische zerebrale Hypoperfusion zu einem verminderten Abtransport von beta-Amyloid kommen, was ebenfalls zu einer vermehrten Ablagerung von beta-Amyloid im Hirnparenchym führt.

Welche Stellung den vaskulären Veränderungen - durch beta-Amyloid hervorgerufen - aber endgültig im Kontext der Alzheimer Demenz zugeschrieben werden kann und welchen Einfluss diese Veränderungen auf zerebrovaskuläre Regulationsmechanismen ausüben, muss sicher in nachfolgenden größeren Studien untersucht werden.

Es ist gut beschrieben, dass es in der Alzheimer Demenz zu einem vermehrten Auftreten von oxidativem Stress kommt (Zhu et al. 2005, Zhu et al. 2004). Oxidativer Stress bewirkt im Rahmen der Erkrankung einen Abfall der ungesättigter Fettsäuren (Lovell et al. 1998),

eine verstärkte DNA-Oxidation (Mecocci et al. 1997) sowie eine vermehrte RNA-Oxidation (Nunomura et al. 2004). Zudem wurden in Neurofibrillen und senilen Plaques vermehrt oxidativen Stress-auslösende Substanzen wie advanced glycation end products (AGE) nachgewiesen (Rottkamp et al. 2000).

Ein möglicher Erklärungsansatz im Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und verminderter zerebrovaskulärer Funktionalität geht davon aus, dass oxidativer Stress zu einer verringerten Bioverfügbarkeit von NO führt und somit die Tonussteuerung zerebraler Gefäße stören könnte. Insbesondere gesteigerter oxidativer Stress beeinflusst die Funktion von NO und damit die Relaxation des Gefäßes, erhöht die Gefäßpermeabilität und fördert die Leukozytenadhäsion. Desweiteren kommt es zu Veränderungen der endothelialen Signaltransduktion und einer Reduktion des zerebralen Blutflusses (Lum und Roebuck 2001). Diskutiert wird ferner ein Zusammenhang zwischen oxidativem Stress nach Hypoxie und Hyperkapnie und die sich möglicherweise hieraus ergebende Begünstigung des Auftretens neurodegenerativer Erkrankungen (Jellinger 2002, Kienzl et al. 1999).

5.2 Vasomotorenreaktivität und vaskuläre Demenz

Auch bei den Patienten mit einer vaskulären Demenz fanden wir eine signifikante Reduktion der Vasomotorenantwort auf einen CO₂-Reiz. Diese Reduktion der Reaktion auf einen vasosaktiven Stimulus unterschied sich statistisch nicht von den Veränderungen bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz und ist vergleichbar mit Befunden, die bei Patienten mit einer Mikroangiopathie ohne Demenz beschrieben wurden (Terborg et al. 2001). Auch hierbei stellt sich die Frage nach den möglichen Ursachen für diesen Befund. Zunächst könnten rein mechanische Veränderungen, wie etwa eine verstärkte Arteriosklerose als Ursache in Frage kommen. Diese könnte die Flexibilität und Reagibilität des Gefäßes deutlich einschränken. Aber auch wenn arteriosklerotische Veränderungen keine mechanische Barriere darstellen sollten, so sind dennoch verschiedene pathophysiologische Vorgänge zu vermuten, die wiederum mit den Relaxationsmechnismen interagieren.

Bekannt ist, dass eine bestehende vaskuläre Demenz in hohem Maße mit dem Auftreten einer Hypertonie assoziiert ist. Das könnte unter anderem auf eine verminderte NO-Wirkung am Endothel zurückzuführen sein. NO wird bei der Umwandlung von L-Arginin zu Citrullin freigesetzt, ein Vorgang, der von der endothelialen NO-Synthase (eNOS) katalysiert wird (Furchgott und Vanhoutte 1989). Nach Entstehung diffundiert NO unter anderem in Richtung glatter Gefäßmuskelzellen und hemmt über einen intrazellulären Kalziumabfall letztlich die Kontraktion des Gefäßes. Die Vasodilatation überwiegt. Bereits 1980 schlussfolgerten Furchgott und Zawadzki aus ihren Untersuchungen, dass intakte Endothelzellen die Voraussetzung dafür sind, dass NO vasodilatierend wirken kann. Kommt es Rahmen einer vaskulären Demenz zu einer Schädigung des Endothels beispielsweise durch eine Homozysteinämie könnte eine unzureichende Gefäßdilatation die Folge sein. Eine verminderte NO-Wirkung könnte also einen dauerhaft erhöhten Vasotonus zur Folge haben und somit das Auftreten einer vaskulären Demenz begünstigen.

In diesem Zusammenhang ist die Homozysteinämie als bekannter Risikofaktor für die Entstehung einer vaskulären Demenz zu beschreiben. Homozystein, ein Zwischenprodukt des Aminosäurestoffwechsels, führt bei pathologisch erhöhten Serum-Konzentrationen zu Gefäßschädigungen und beeinflusst das Gerinnungssystem und das Endothel in Bezug auf thrombotische Veränderungen. Diese Endothelschädigung führt vermutlich zu einem verminderten Ansprechen des Endothels auf NO (Stamler und Slivka 1996).

Als weiterer Mechanismus sind aber auch mikroangiopathische, subkortikal gelegene Veränderungen zu nennen. Es wird angenommen, dass diese zur Unterbrechung von cholinergen Bahnen aus dem Nucleus Basalis Meynert führen. Diese Pathologie bedingt letztlich auch einem Mangel von Acetylcholin am Gefäß, welcher dann, ähnlich den Patienten mit einer Alzheimer Demenz, zu direkten und indirekten Effekten führt. Studien zur Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-Inhibitoren in der vaskulären Demenz haben immer wieder diesen Erklärungsansatz gewählt.

Generell bleibt aber festzuhalten, dass eine gestörte Vasomotorenreaktivität die vorbestehende vaskuläre Pathologie noch weiter verschlechtert. Eine schlechte Regulation am Gefäß kann zu Episoden mit zeitweise kritischen Hypoperfusionen des Gehirns führen. Auf der anderen Seite können hypertone Krisen das Hirngewebe durch eine fehlende

protektive Widerstandsreaktion stärker schädigen als bei Gesunden. Die Folge sind die bekannten Manifestationen von Lakunen und Demyelinisierungen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die sichere Zuordnung einer Demenzerkrankung zu einem neurodegenerativen oder einem vaskulären Pathomechanismus Probleme bereiten kann. Überlappungen zwischen beiden Krankheitsbildern sind häufig. So sind mikroangiopathische Marklagerveränderungen auch in der Demenz vom Alzheimer Typ beschrieben worden. Kontrovers wird in diesem Zusammenhang diskutiert, ob diese mikroangiopathische Veränderungen unabhängig von einer Neurodegeneration auftreten oder ob es eine wechselseitige Beeinflussung beider Mechanismen gibt. In der NUN-study wurden Nonnen mit einer Alzheimer Demenz untersucht, bei denen zusätzlich eine vaskuläre Pathologie vorlag, beispielsweise ein lakunärer oder kortikaler Infarkt (Snowdon 2003). Es zeigte sich, dass bei zusätzlichem Vorliegen vaskulärer Läsionen ein häufigeres Auftreten eines Demenzsyndroms und eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit gefunden wurden. Als Begründung führten die Autoren eine mögliche Beschleunigung der Alzheimer Demenz bei Vorliegen einer zusätzlichen vaskulären Pathologie an.

Aufgrund der Überlappung zwischen neurodegenerativen und vaskulären Pathomechanismen wird die Alzheimer Demenz in einigen Publikationen auch als „primär vaskuläre Erkrankung“ beschrieben, was vornehmlich in der zerebralen Hypoperfusion seinen Ausdruck findet (Yao et al. 1990).

5.3 Einfluss von Galantamin auf die Vasomotorenreaktivität

Bereits Mitte der 70er Jahre wurde festgestellt, dass das Auftreten der Demenz vom Alzheimer Typ mit einem massiven Verlust cholinergener Neurone im basalen Vorderhirn einhergeht (Davies und Maloney 1976). Zudem war die Aktivität der Acetylcholintransferase deutlich reduziert. Die Acetylcholintransferase katalysiert die Synthese von Acetylcholin aus Acetyl-Coenzym A und Cholin und ist ein spezifischer Marker cholinergener Neurone. Ein Verlust an nikotinergen Acetylcholinrezeptoren in verschiedenen Hirnarealen ist ebenfalls für die Erkrankung beschrieben worden (Davies und Maloney 1976, Perry et al. 1995). Das Ausmaß eines vorhandenen cholinergen Defizits korreliert mit dem Verlust kognitiver Funktionen (Perry et al. 1978). Lange Zeit bestand der pharmakotherapeutische Ansatz zur Therapie der Alzheimer Demenz vor allem in einer Beseitigung des Acetylcholinmangels. Primäres Ziel dieser antidementiven Therapie ist es, über eine Erhöhung des Acetylcholin-Angebotes im Gehirn, die gestörte kognitive Leistungsfähigkeit zu verbessern oder zu stabilisieren. So soll das Verweilen in der häuslichen Umgebung verlängert und die Selbständigkeit der Patienten möglichst lange aufrechterhalten werden.

Auch in der vaskulären Demenz ist aufgrund zunehmender Gefäßveränderungen von einer möglichen Störung im cholinergen System auszugehen. Zu überlegen ist in diesem Zusammenhang, ob es durch subkortikale Veränderungen zu einer Unterbrechung cholinergener Bahnen und damit zu einem verminderten Angebot von Acetylcholin am Gefäß kommt oder ob angiopathische Umbauprozesse zu einem Defekt am Rezeptor für Acetylcholin führen. Im ersteren Fall würden auch diese Patienten von einer Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren profitieren.

Ziel der medikamentösen Therapie ist es über eine Hemmung der Acetylcholinesterase einen höheren Acetylcholinspiegel zu erreichen. Galantamin ist ein tertiäres Alkaloid, das selektiv, kompetitiv und reversibel die Acetylcholinesterase inhibiert und so einen verminderten Abbau von Acetylcholin bewirkt. Für die Alzheimer Demenz konnte gezeigt werden, dass Galantamin als sogenannter allosterisch potenzierender Ligand zudem die Empfindlichkeit der verbliebenen nikotinischen Rezeptoren erhöht und somit zusätzlich

selektiv die nikotinisch-cholinerge Neurotransmission stärkt. Durch diesen zusätzlichen Wirkmechanismus können sowohl das cholinerge Transmittersystem als auch andere Transmittersysteme (z.B. Glutamat, Serotonin, GABA) möglicherweise günstig beeinflusst werden (Maelicke und Weichel 2002). So kann Galantamin nicht nur eine Verbesserung der Kognition bewirken, sondern kann auch durch eine erhöhte Ausschüttung von Glutamat Lernvorgänge unterstützen und durch erhöhte Ausschüttung von Serotonin die Emotionslage verbessern (Santos et al. 2002).

Zur Bestätigung der Wirkung von Galantamin, wurde mittels PET-Studien an Alzheimer-Patienten der klinische Effekt von Galantamin auf die Aktivität der Acetylcholinesterase und den Glukosemetabolismus im Gehirn untersucht. Bei einer 71-jährigen Patientin mit leicht-bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz wurde im FDG-PET nach fünfwöchiger Galantamin-Behandlung eine Reduktion der Acetylcholinesterase-Aktivität von 20 % beobachtet. Beachtlicher als diese begrenzte Hemmung der Acetylcholinesterase war jedoch, dass unter gleichen Bedingungen die Glukoseaufnahme und der Glukosemetabolismus in verschiedenen Gehirnarealen eine deutliche Steigerung erfuhr (Mielke et al. 2002). Diese erhöhte Glukoseutilisation korrespondierte mit einer deutlichen kognitiven Verbesserung. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse erfolgte in einer vor kurzem vorgestellten PET-Studie mit 18 Patienten, bei denen eine signifikant erhöhte Glukoseaufnahme im frontalen Kortex beobachtet wurde (Forsberg et al. 2004). Es ist wahrscheinlich, dass diese klinischen Effekte durch die zusätzliche allosterische Modulation der Nikotinrezeptoren maßgeblich mitverursacht werden.

Ein wichtiges pathologisches Merkmal der Alzheimer Erkrankung sind die Amyloidablagerungen in den krankheitstypischen Plaques, denen eine neurotoxische Wirkung zugeschrieben wird. In neueren *in vitro* Studien konnte nachgewiesen werden, dass Galantamin auch den durch beta-Amyloid verursachten Zelltod (Apoptose) von Nervenzellen verhindern kann (Arias et al. 2004).

In unserer ersten Untersuchung konnten wir zeigen, dass die Alzheimer Demenz und die vaskuläre Demenz gleichermaßen mit einer eingeschränkten Vasomotorenantwort auf einen vasoaktiven Stimulus reagieren. Als Ursache dieser verminderten Vasomotorenreaktivität vermuteten wir ein vermindertes Angebot an Acetylcholin. Eine Beseitigung

dieses Defizits müsste demnach mit einer Verbesserung der Vasomotorenreaktivität einhergehen. Untersuchen wollten wir in diesem Zusammenhang sowohl die Demenz vom Alzheimer Typ, als auch die vaskuläre Demenz. Beide Patientengruppen wurden ein zweites Mal untersucht, nachdem eine ausreichend lange Therapie mit Galantamin durchgeführt worden war.

Als Ergebnis unserer Untersuchung konnten wir für die Alzheimer Demenz einen klaren Zusammenhang feststellen, zwischen der Einnahme von Galantamin und einer im Vergleich zur ersten Untersuchung gesteigerten Vasomotorenreaktivität gemessen in der A. cerebri media. Interessant war, dass sich dieses Phänomen gleichermaßen in der Patientengruppe der vaskulären Demenz zeigte. Wir können also aufgrund unserer Ergebnisse davon ausgehen, dass cholinerge Therapien in der Lage sind einen verbessernden Effekt auf die zerebrale Vasomotorenreaktivität, sowohl in der Alzheimer als auch in der vaskulären Demenz auszuüben. Dieses Resultat unterstützt unsere bereits zuvor ausgeführten Überlegungen, dass es, ähnlich wie in der Alzheimer Demenz, auch bei der vaskulären Demenz zu einer Funktionsstörung im cholinergen Transmittersystem kommt.

Die Ursachen für solch eine Funktionsstörung sollen im Folgenden näher betrachtet werden. Da die Alzheimer Demenz eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung ist, wäre eine zunehmende Degeneration der Zellen im Nucleus basalis Meynert mit nachfolgender mangelhafter Freisetzung von Acetylcholin denkbar. Ein Mangel an Acetylcholin führt zu einer verminderten NO Freisetzung. Die Folge ist ein erhöhter Tonus des Gefäßes, da die NO gesteuerte Relaxation gestört wäre. Ein weiterer Denkansatz geht davon aus, dass es in der Alzheimer Demenz durch abgelagertes beta-Amyloid zusätzlich zu einer veränderten Sensitivität der Postsynapse auf Acetylcholin kommt. Das würde zusätzlich zum Acetylcholin-Mangel eine weitere Funktionsstörung im cholinergen System bedeuten, da Acetylcholin seine Wirkung an der Empfängerzelle nur unzureichend entfalten könnte.

Unterstützend wirken in diesem Zusammenhang wieder Untersuchungen am Tiermodell. Mäuse wurden in ihrer Genexpression so verändert, dass es zu einer vermehrten Ablagerung von Amyloid-Precursor-Protein in den Gehirnen dieser Tiere kam.

Anschließend wurde untersucht, ob es eine veränderte Vasomotorenreaktivität auf Acetylcholin und Bradykinin gibt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es bei den Tieren mit einer vermehrten APP-Synthese zu einer gestörten Vasomotorenreaktion im Vergleich zu gesunden Tieren kommt (Niwa et al. 2000a, Niwa et al. 2000b). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen erhöhtem A β 40 und einer verminderten funktionellen Hyperämie während somatosensorischer Aktivierung im Neokortex von Mäusen gibt (Niwa et al. 2000b).

5.4 Einfluss des Alters auf die Vasomotorenreaktivität

Wir konnten in der Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse eine deutliche Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit mit zunehmendem Alter unabhängig vom Geschlecht feststellen. Das bestätigt Ergebnisse früherer Studien, die gezeigt haben, dass es mit steigendem Lebensalter zu einer Abnahme der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit kommt (Jiménez-Caballero et al. 2006). Erklärbar wird dies durch eine Betrachtung möglicher Risikofaktoren, die mit steigendem Lebensalter assoziiert sind. So ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen Lebensalter und Dyslipidämie erkennbar. Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass es mit zunehmendem Alter zu einem erhöhten Gesamtcholesterinspiegel kommt. Die bekannten Folgen einer Dyslipidämie sind strukturelle und funktionelle Gefäßveränderungen. Hohe Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten beispielsweise sind signifikant mit dem Auftreten arteriosklerotischer Erkrankungen verbunden. Mit steigendem Lebensalter wäre also eine durch arteriosklerotische Gefäßveränderungen hervorgerufene mechanische Einschränkung der Vasodilatation denkbar. Diese hätte einen eingeschränkten zerebralen Blutfluss und damit eine veränderte Vasomotorenreaktivität zur Folge.

Trotzdem ist die Altersabhängigkeit der zerebrovaskulären Reaktivität, einschließlich der zerebrovaskulären CO₂-Reaktivität, nicht unumstritten (Kastrup et al., 1998). In einer Untersuchung mit 100 gesunden, nichtrauchenden Probanden zwischen 20-70 Jahren (10 Männer, 10 Frauen pro Dekade) wurde die zerebrovaskuläre Reaktivität mittels transkranieller Dopplersonographie bestimmt. Bei den männlichen Probanden fand sich mit steigendem Alter keine Veränderungen der zerebrovaskulären Reaktivität. Im

Gegensatz zu den Frauen, bei denen eine signifikante Abnahme der zerebrovaskulären Reaktivität von der 4. zur 5. Dekade zu verzeichnen war. Dieser Geschlechterunterschied hat sich im von uns untersuchten Patientenkollektiv nicht gezeigt. Der Grund hierfür liegt möglicherweise in einer zu geringen Probandenzahl.

5.5 Betrachtung der verwendeten Untersuchungsmethoden

5.5.1 Transkranielle Dopplersonographie

Wie bereits beschrieben, ist die Untersuchung mittels Transkranieller Dopplersonographie gut geeignet zur Quantifizierung der zerebralen Autoregulation (Stoll und Hamann 2002). Anwendung findet diese Methode vornehmlich in der Lokalisation von Stenosen, Vasospasmen, aber auch der Emboli-Detektion und der autoregulatorischen Antwort auf verschiedene Medikamente. Heutige Lehrmeinung ist, dass diese Untersuchung zu den wichtigsten Untersuchungen zur Erfassung der zerebralen Zirkulation zählt (Newell et al. 1994). Ein erheblicher Vorteil des transkraniellen Dopplers ist dessen nicht invasiver Charakter und eine relativ einfache, leicht wiederholbare Durchführbarkeit. Radiologische Methoden sind mit den bekannten Risiken der Strahlenbelastung für den Patienten verbunden und im Vergleich zur Transkraniellen Dopplersonographie wesentlich aufwendiger in ihrer Durchführung.

Natürlich sind dieser Methode auch Grenzen gesetzt. So kann sie nur bei Patienten mit einem suffizienten temporalen Knochenfenster eingesetzt werden. Bei Frauen jenseits des 60. Lebensjahres kann ein ausreichendes Schallfenster temporal in einigen Fällen sogar komplett fehlen. So ist die Ausfallrate bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern. Auch in unserer Studie konnte aufgrund dieses Umstandes nur etwa die Hälfte aller untersuchten Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Dahl überprüfte die Zuverlässigkeit der Transkraniellen Dopplersonographie bei der Bestimmung der zerebralen Vasomotorenreaktivität im Vergleich mit bereits etablierten Techniken wie beispielsweise der SPECT (Dahl et al. 1992). Dazu wurde bei 43 zerebrovaskulär erkrankten Patienten die Blutflussgeschwindigkeit beidseits in der A. cerebri media vor und nach Verabreichung von Acetazolamid gemessen und dann mit den regional zerebralen Blutflussveränderungen in den nachgeschalteten Hirnarealen verglichen. Der

regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) wurde mittels Xenon-133-Inhalation und SPECT-Technik bestimmt. Bei 86 untersuchten Gefäßen erreichte die Doppler-Messung in 74 Fällen ein mit der SPECT-Untersuchung übereinstimmendes Ergebnis. Mit der Transkraniellen Dopplersonographie konnten alle Patienten identifiziert werden, die im Rahmen der SPECT-Untersuchung nachweislich einen deutlich verminderten regionalen zerebralen Blutfluss aufwiesen.

Auch Muller et al. bedienten sich der Transkraniellen Dopplersonographie, um die Vasomotorenreaktivität bei 74 Patienten mit ein- oder beidseitiger Karotisokklusion zu bestimmen (Muller et al. 1995). Sie registrierten Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media nach der Gabe von Acetazolamid und beim Anhalten des Atems. Zudem wurde bei 18 Patienten mittels Xe-Computertomographie die rCBF-Veränderungen im Versorgungsgebiet der A. cerebri media nach Acetazolamid-Gabe bestimmt. Durch eine lineare Regressionsanalyse wurde die Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden Untersuchungstechniken, Transkranielle Dopplersonographie und Computertomographie, untersucht. Hierbei korrelierte der absolute Anstieg der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit und der prozentuale rCBF-Anstieg beim „Atem-Anhalten“ mit $r=0,4332$. Und auch die Korrelation zwischen der prozentualen Vasomotorenreaktivität und dem absoluten Anstieg des rCBF im Gebiet der A. cerebri media war mit $r=0,4580$ vergleichbar.

5.5.2 CO₂-Test

Die Beurteilung der Vasomotorenreaktivität durch Variation des intraarteriellen CO₂-Druckes (pCO₂) ist die etablierteste funktionsdopplersonographische Methode (Diehl et al. 1996). Der Methodikteil beschreibt die Testdurchführung mit der Atmung eines Sauerstoff-CO₂ Gemisches und der damit verbundenen pCO₂-Erhöhung ausführlich. Markwalder et al. untersuchten in der Dopplersonographie die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media während Hyperventilation und bei Inhalation eines 5- bzw. 7%-igen CO₂-Luftgemisches. Beim Auftragen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit gegen den endexpiratorischen CO₂-Partialdruck (pCO₂) zeigte sich ein exponentieller Anstieg der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit bei zunehmendem pCO₂. Dabei stellt die kapnometrische Messung des pCO₂ ein gutes Schätzmaß für den intraarteriellen CO₂-Partialdruck dar (Diehl et al. 1996). Ogawa et al. untersuchten 12

gesunde Probanden dopplersonographisch während Normo- und Hyperventilation sowie bei der Inspiration von einem 5-%-igen CO₂-Luftgemisch (Ogawa et al. 1988). Die Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit erfolgte in der A. cerebri media. Wie bei der Untersuchung von Markwalder et al. zeigte das Ergebnis einen exponentiellen Anstieg der mittleren Strömungsgeschwindigkeit bei zunehmendem pCO₂.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist der CO₂-Test im Rahmen einer dopplersonographischen Untersuchung gut geeignet um eine gestörte Vasomotorenantwort zu validieren.

5.6 Limitation der Untersuchung

Der von uns für diese Untersuchung verwendete CO₂-Test führt durch Erhöhung des arteriellen CO₂-Partialdrucks zu einer Vasodilatation. Innerhalb von Sekunden wird hierbei, in Abhängigkeit der Lungenkapazität des Probanden, das Erreichen eines „steady state“ zwischen CO₂-Konzentration in der Ausatemluft und CO₂-Konzentration im Pulmonalkreislauf realisiert (Hlastala 1986). Eine arterielle Blutgasanalyse zum sicheren Nachweis einer Hyperkapnie ersetzen wir aber aufgrund der kognitiven Einschränkung unserer Patienten durch eine nicht-invasive Messung der endexpiratorischen CO₂ – Konzentration. Den endgültigen Nachweis eines erhöhten CO₂-Partialdrucks kann aber nur die arterielle Blutgasanalyse liefern.

Eine weitere Einschränkung, die es sicher bei der Beurteilung unserer Ergebnisse zu beachten gilt, ist die zusätzliche Medikation der von uns untersuchten Patienten. Da Patienten im progredienten Stadium einer Demenzerkrankung meist multimorbide sind und aus diesem Grund mit einer dauerhaften medikamentösen Therapie ihrer Begleiterkrankungen behandelt werden, kann ein Einfluss dieser Medikamente auf die Vasomotorenreaktivität nicht sicher ausgeschlossen werden. Um einen möglichen Einfluss zu kompensieren, haben wir soweit möglich Kontrollpersonen untersucht, die eine ähnliche medikamentöse Therapie erhielten. Jedoch sind größere Studienpopulationen notwendig um den Einfluss anderer, nicht-cholinerges Medikamente auf die Vasomotorenreaktivität zu belegen.

Zudem gilt es zu bedenken, dass wir lediglich Kurzzeiteffekte der cholinergen Therapie betrachten. Möglicherweise ist unsere verbesserte Vasomotorenreaktivität unter Acetylcholinesterase-Inhibitoren nur ein Phänomen, das sich zu Beginn dieser Therapie zeigt und im Verlauf aber wieder verschwindet. Gewöhnungseffekte sind ebenfalls in diesem Zusammenhang nicht sicher auszuschließen.

5.7 Ausblick und therapeutische Anwendung

Wie bereits beschrieben, nimmt beta-Amyloid eine zentrale Stellung in der Pathogenese der Alzheimer Erkrankung ein. Als möglicher Auslöser einer Kaskade, die zu funktionellen und strukturellen Veränderungen vor allem der Zerebralgefäße führt, steht eine Auflösung des beta-Amyloids bzw. eine Verhinderung der Bildung dieses Proteins als derzeitiger therapeutischer Ansatz zur Diskussion.

Über eine Stimulation von Proteasen, die beta-Amyloid abbauen, soll die Ablagerungen von beta-Amyloid verhindert werden (Leissring et al. 2003). In der Literatur wurde über den Einfluss der Protease Neutrale Endopeptidase auf die beta-Amyloid Konzentration im Gehirn von Knock-out-Mäusen berichtet. Die Neutrale Endopeptidase kann demnach beta-Amyloid *in vitro* abbauen (Iwata et al. 2001, Selkoe 2001b, Marr et al. 2003, 2004). Valide Studien über einen *in vivo* Abbau liegen derzeit noch nicht vor.

Ein anderer Ansatz beschäftigt sich mit der Wirkung des Angiotensin Converting Enzyme. Auch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) ist imstande durch den Abbau von beta-Amyloid die Aggregation, die Ablagerung und die Zytotoxizität von beta-Amyloid *in vitro* zu hemmen (Hu et al. 2001).

Bei der Entwicklung der Demenz spielen die Umwelt und der Lebensstil eine wesentlich größere Rolle als bisher angenommen. Die Entstehung einer Demenz hängt stark vom Konsum hochkalorischer Nahrung ab. Diese führt zu einer Erhöhung der LDL-Spiegel (Low-Density-Lipoproteine) im Blut. Bekannte Folgen sind Schädigungen der Gefäßwand und die Bildung arteriosklerotischer Plaques. Die vermehrte Aufnahme von Fett ist zudem möglicherweise Oxidationsprozessen unterworfen, die zur Bildung schädlicher freier Sauerstoffradikale führen. Gleichzeitig kommt es in Folge einer verringerten Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren zu einer vermehrten Bildung von Homozystein, welches den

oxidativen Stress erhöht und die Gefäße schädigt (Seshadri et al. 2002, Quadri et al. 2004). So konnte eine Studie nachweisen, dass der vermehrte Verzehr von Fett das Demenzrisiko um den Faktor 2,4 erhöht (Kalmijn et al. 1997). Es wird zukünftig zu klären sein, wie groß der Einfluss der Ernährungsweise auf die Entstehung einer Demenz tatsächlich ist.

Es bleibt festzuhalten, dass komplexe Umbauprozesse im Gehirn von dementiell-erkrankten Patienten zu einer Schädigung vor allem der Zerebralgefäße führen. Daraus ergibt sich eine gestörte Funktionalität des Gehirns, was letztlich in den bekannten klinischen Erscheinungen wie Gedächtnisverlust und kognitiven Einbußen mündet. Unsere Ergebnisse bestätigten Untersuchungen, die zeigten, dass sowohl die Alzheimer Demenz, als auch die vaskuläre Demenz mit einer eingeschränkten Vasomotorenreaktivität vergesellschaftet sind. Das wiederum lässt eine zunehmend deutlich werdende vaskuläre Komponente in der Pathogenese der Alzheimer Demenz vermuten. Die von uns durchgeführte Untersuchung könnte zukünftig als ein mögliches Instrument in der Diagnostik des Ausmaßes der vaskulären Veränderungen in der Alzheimer Demenz angewandt werden. Als Differenzierungsuntersuchung zwischen beiden Demenzerkrankungen eignen sich andere Untersuchungen, die zielgerichtet vor allem morphologische Veränderungen betrachten und so eine Unterscheidung möglich machen.

Der von uns angewandte CO₂-Test bestätigt unsere Arbeitsthese, dass vaskuläre Veränderungen einen bedeutenden Anteil an der Entstehung und Progression der Alzheimer Demenz besitzen. So zeigten beide von uns untersuchten dementiellen Krankheitsbilder eine verminderte Vasomotorenreaktivität auf den induzierten CO₂-Reiz. Das lässt auch für die Alzheimer Demenz auf eine bedeutende vaskuläre Komponente in der Pathogenese der Erkrankung schließen. Ein weiterer Hinweis auf einen möglichen gemeinsamen vaskulären Pathomechanismus beider Erkrankungen liefert die Untersuchung der Vasomotorenreaktivität nach Einnahme eines Acetylcholinesterase-Inhibitors. Beide Krankheitsbilder zeigten nach Einnahme eine Steigerung der Blutflussgeschwindigkeit und somit eine Verbesserung der Vasomotorenreaktivität.

Wir stimmen in der Betrachtung unserer Ergebnisse mit Autoren überein, die den Standpunkt vertreten, dass die sichere Zuordnung einer Demenzerkrankung zu einem neurodegenerativen oder einem vaskulären Pathomechanismus Probleme bereiten kann.

Beide Erkrankungen zeigen eine verminderte Vasomotorenreaktivität, die durch Einnahme eines Acetylcholinesterase-Inhibitors gesteigert werden konnte, was einen zumindest ähnlichen Pathomechanismus beider Erkrankungen mit Störungen im cholinergen System vermuten lässt. Es wird zukünftig zu klären sein, ob die bekannten neurodegenerativen Veränderungen in der Alzheimer Demenz eine vaskuläre Pathologie nach sich ziehen, oder ob die vaskulären Veränderungen einen eigenständigen pathogenetischen Faktor in der Entstehung der Demenz vom Alzheimer Typ darstellen. Sicher scheint derzeit zu sein, dass das Vorliegen beider Merkmale zu einer Progression der Erkrankung führt und klinische Symptome stärker hervortreten lässt.

6 Literaturverzeichnis

- Akiyama H**, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Griffin WS, Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrak R, Mackenzie IR, McGeer PL, O'Banion MK, Pachter J, Pasinetti G, Plata-Salaman C, Rogers J, Rydel R, Shen Y, Streit W, Strohmeyer R, Tooyoma I, Van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T. 2000. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21 (3):383-421. Review.
- Alonso MJ**, Salaces M, Sanchez-Ferrari CF, Marin J. 1992. Predominant role for nitric oxide in the relaxation induced by acetylcholine in cat cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther*, 261 (1):12-20.
- Alzheimer A**. 1907. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatrie Psych Ger Med*, 146-148.
- Amar K**, Wilcock G. 1996. Vascular dementia. *Bmj*, 312 (7025):227-231.
- Arias E**. 2004. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharm*, 46 (1): 103–14.
- Aucoin JS**, Jiang P, Aznavour N, Tong XK, Buttini M, Descarries L, Hamel E. 2005. Selective cholinergic denervation, independent from oxidative stress, in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 132 (1):73-86.
- Bär KJ**, Franke S, Wenda B, Müller S, Kientsch-Engel R, Stein G, Sauer H. 2003. Pentosidine and N(epsilon)-(carboxymethyl)-lysine in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging*, 24 (2):333-8.
- Bakker SL**, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. 1999. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology*, 52 (3):578-583.
- Bartus RT**, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. 1982. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217 (4558):408-14. Review.
- Baumbach GL**, Heistad DD. 1985. Regional, segmental, and temporal heterogeneity of cerebral vascular autoregulation. *Ann Biomed Eng*, 13 (3-4):303-10. Review.
- Berres M**, Monsch AU, Bernasconi F, Thalmann B, Stähelin HB. 2000. Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Stud Health Technol Inform*, 77:195-9.
- Bickel H**. 1999. Epidemiologie der Demenzen. *Alzheimer Demenz*, Berlin: Springer-Verlag; 9-13.
- Bickel H**. 2000. Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen*, 62 (4):211-8.
- Blacker D**, Tanzi RE. 1998. The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol*, 55 (3):294-6. Review.
- Bleecker ML**, Bolla-Wilson K, Kawas C, Agnew J. 1988. Age-specific norms for the Mini-Mental State Exam. *Neurology*, 38 (10):1565-1568.
- Blennow K**, Hampel H. 2003. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, (2):605–613.

- Bonte FJ**, Weiner MF, Bigio EH, White CL, 3rd. 2001. SPECT imaging in dementias. *J Nucl Med*, 42 (7):1131-1133.
- Bookheimer SY**, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, Small GW. 2000. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 343 (7):450-456.
- Bosser M**. 1992. Dementia. In: *Diseases of the Nervous System*. Philadelphia.
- Braak H**, Braak E. 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol Berl*, 82 (4):239-259.
- Braak H**, Braak E. 1996. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol Berl*, 92 (2):197-201.
- Branston NM**, Umemura A, Koshy A. 1995. Contribution of cerebrovascular parasympathetic and sensory innervation to the short-term control of blood flow in rat cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, 15 (3):525-531.
- Brun A**, Englund E. 1986. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol*, 19 (3):253-262.
- Buée L**, Hof PR, Bouras C, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH, Fillit HM. 1994. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol*; 87 (5):469-80.
- Casserly I**, Topol E. 2004. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*, 363 (9415):1139-1146.
- Clegg A**, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, Waugh N. 2001. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess*, 5 (1):1-137.
- Collerton D**. 1986. Cholinergic function and intellectual decline in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 19 (1):1-28.
- Cummings JL**, Masterman DL. 1998. Assessment of treatment-associated changes in behavior and cholinergic therapy of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 13:23-30.
- Cummings JL**, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. 1998. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 51 (1 Suppl 1):S2-17; discussion S65-17.
- Dahl A**, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. 1992. A comparison of regional cerebral blood flow and middle cerebral artery blood flow velocities: simultaneous measurements in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12 (6):1049-1054.
- Davies P**, Maloney AJ. 1976. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2 (8000): 1403.
- de la Torre JC**. 2004. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*, 3 (3):184-190.
- de la Torre JC**. 2005. Cerebrovascular gene linked to Alzheimer's disease pathology. *Trends Mol Med*, 11 (12):534-6. Review.
- Diehl RR**, Linden D, Chalkiadaki A, Ringelstein EB, Berlit P. 1996. Transcranial Doppler during neurocardiogenic syncope. *Clin Auton Res*, 6 (2):71-74.

- Doody RS**, Dunn JK, Clark CM, Farlow M, Foster NL, Liao T, Gonzales N, Lai E, Massman P. 2001. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 12(4):295-300.
- Drachman DA**, Leavitt J. 1974. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol*, 30 (2):113-21.
- Edvinsson L**, Goadsby PJ. 1990. Extracerebral manifestations in migraine. A peptidergic involvement? *J Intern Med*, 228 (4):299-304.
- Ellis RJ**, Olichney JM, Thal LJ, Mirra SS, Morris JC, Beekly D, Heyman A. 1996. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology*, 46 (6):1592-1596.
- Engelhart MJ**, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC, Stijnen T, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. 2004. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Arch Neurol*, 61 (5):668-72.
- Erkinjuntti T**. 1994. Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria. *Dementia*, 5 (3-4):189-192.
- Faraci FM**, Mayhan WG, Schmid PG, Heistad DD. 1988. Effects of arginine vasopressin on cerebral microvascular pressure. *Am J Physiol*, 255 (1 Pt 2):H70-76.
- Faraci FM**. 1991. Role of endothelium-derived relaxing factor in cerebral circulation: large arteries vs. microcirculation. *Am J Physiol*, 261 (4 Pt 2):H1038-42.
- Farkas E**, Luiten PG. 2001. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 64 (6):575-611.
- Farrer LA**, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. 1997. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278 (16):1349-56.
- Ferri CP**, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M. 2005. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366 (9503):2111-7.
- Fishel MA**, Watson GS, Montine TJ, Wang Q, Green PS, Kulstad JJ, Cook DG, Peskind ER, Baker LD, Goldgaber D, Nie W, Asthana S, Plymate SR, Schwartz MW, Craft S. 2005. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults. *Arch Neurol*, 62 (10):1539-44.
- Folstein MF**, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (3):189-98.
- Forsberg A**. 2004. Longitudinal PET evaluation of cerebral glucose metabolism in galantamine treated Alzheimer patients. Poster presented at the 8th Int. Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Montreal
- Forstl H**, Besthorn C, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Schreiter-Gasser U. 1993. Psychotic features and the course of Alzheimer's disease: relationship to cognitive, electroencephalographic and computerized tomography findings. *Acta Psychiatr Scand*, 87 (6):395-399.
- Franceschi M**, Alberoni M, Bressi S, Canal N, Comi G, Fazio F, Grassi F, Perani D, Volonte MA. 1995. Correlations between cognitive impairment, middle cerebral artery flow velocity and cortical glucose metabolism in the early phase of Alzheimer's disease. *Dementia*, 6 (1):32-38.

- Franco KS**, Bronson D. 2005. Diabetes mellitus and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62 (2):330; author reply 330-1.
- Franssen EH**, Reisberg B, Kluger A, Sinaiko E, Boja C. 1991. Cognition-independent neurologic symptoms in normal aging and probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 48 (2):148-54.
- Furchgott RF**, Vanhoutte PM. 1989. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*, 3 (9):2007-18.
- Furchgott RF**, Zawadzki JV. 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 (5789):373-376.
- Gertz HJ**, Wolf H, Arendt T. 2002. Vascular dementia. *Nervenarzt*, 73 (5):393-404.
- Giess R**, Schlote W. 1995. Localisation and association of pathomorphological changes at the brainstem in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*, 84 (3):209-226.
- Görlach C**, Wahl M. 1996. Bradykinin dilates rat middle cerebral artery and its large branches via endothelial B2 receptors and release of nitric oxide. *Peptides*, 17 (8):1373-8.
- Gottfries CG**. 1990. Neurochemical aspects on aging and diseases with cognitive impairment. *J Neurosci Res*, 27 (4):541-7. Review.
- Haass C**. 1996. Presenile because of presenilin: the presenilin genes and early onset Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*, 9 (4):254-9. Review.
- Haass C**, Selkoe DJ. 1993. Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. *Cell*, 75 (6):1039-42. Review.
- Hamel E**, Nicolakakis N, Aboukassim T, Ongali B, Tong XK. 2008. Oxidative stress and cerebrovascular dysfunction in mouse models of Alzheimer's disease. *Exp Physiol*, (1):116-20.
- Hampel H**, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N, Sjoegren M, DeBernardis J, Kerkman D, Ishiguro K, Ohno H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, McCulloch C, Moller HJ, Davies P, Blennow K. 2004. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (1):95-102.
- Häfner H**. 1990. Epidemiology of Alzheimer's disease. In: Alzheimer's disease. Epidemiology, neuropathology, neurochemistry and clinics. Wien, New York: Springer-Verlag, 23-29.
- Hennerici M**. 1995. Vascular dementia: a changing concept. *Arzneimittelforschung*, 45 (3A):366-370.
- Herholz K**, Schopphoff H, Schmidt M, Mielke R, Eschner W, Scheidhauer K, Schicha H, Heiss WD, Ebmeier K. 2002. Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 43 (1):21-26.
- Hossmann KA**. 1993. Disturbances of cerebral protein synthesis and ischemic cell death. *Prog Brain Res*, (96):161-77.
- Hsiao K**, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G. 1996. Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*, 274 (5284):99-102.
- Hu J**, Igarashi A, Kamata M, Nakagawa H. 2001. Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide (A β); retards A β aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity. *J Biol Chem*, 276 (51):47863-8.

- Huber P**, Handa J. 1967. Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. Angiographic determination in man. *Invest Radiol*, 2 (1):17-32.
- Iadecola C**. 2003. Atherosclerosis and neurodegeneration: unexpected conspirators in Alzheimer's dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23 (11):1951-1953.
- Iadecola C**. 2004. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 5 (5):347-60. Review.
- Iadecola C**, Zhang F, Niwa K, Eckman C, Turner SK, Fischer E, Younkin S, Borchelt DR, Hsiao KK, Carlson GA. 1999. SOD1 rescues cerebral endothelial dysfunction in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Nat Neurosci*, 2 (2):157-161.
- Iwata N**, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee HJ, Saido TC. 2001. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science*, 292 (5521):1550-2.
- Jagust WJ**. 2000. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin*, 18 (4):885-902.
- Jellinger KA**. 2002. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J of Neural Trans*, 62:347-76.
- Jiménez-Caballero PE**, Segura T. 2006. Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the Breath-Holding Test. *Rev Neurol*, 43 (10):598-602.
- Johnson KA**, Albert MS. 2000. Perfusion abnormalities in prodromal AD. *Neurobiol Aging*, 21 (2):289-292.
- Kalaria RN**. 2000. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21 (2):321-330.
- Kalia M**. 2003. Dysphagia and aspiration pneumonia in patients with Alzheimer's disease. *Metabolism*, 52(10 Suppl 2):36-8. Review.
- Kalmijn S**, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. 1997. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 42 (5):776-82.
- Kastrup A**, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M. 1998. Changes of cerebrovascular CO₂ reactivity during normal aging. *Stroke*, (7):1311-4.
- Katusic ZS**. 2007. Mechanisms of endothelial dysfunction induced by aging: role of arginase I. *Circ Res*, 101 (7):640-1.
- Kienzl E**. 1999. Iron as catalyst for oxidative stress in the pathogenesis of Parkinson's disease? *Life Sci*, 65:1973-1976.
- Kloss TM**, Malessa R, Weiller C, Diener HC. 1994. Progress in vascular dementia--an overview of vascular dementia from past to new concepts. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 62 (6):197-219.
- Knopman DS**, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. 2001. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56 (9):1143-1153.
- Kontos HA**, Wei EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, Patterson JL Jr. 1978. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol*, 234 (5):H582-91.

- Krasuski JS**, Alexander GE, Horwitz B, Daly EM, Murphy DG, Rapoport SI, Schapiro MB. 1998. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry*, 43 (1):60-8.
- Kuwabara H**, Gjedde A. 1991. Measurements of glucose phosphorylation with FDG and PET are not reduced by dephosphorylation of FDG-6-phosphate. *J Nucl Med*, 32 (4):692-698.
- Kwa VI**, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL. 2002. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology*, 59 (10):1536-1540.
- Lassen LH**, Christiansen I, Iversen HK, Jansen-Olesen I, Olesen J. 2003. The effect of nitric oxide synthase inhibition on histamine induced headache and arterial dilatation in migraineurs. *Cephalalgia*, 23 (9):877-86.
- Launer LJ**, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A. 1999. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology*, 52 (1):78-84.
- Le Y**, Gong W, Tiffany HL, Tumanov A, Nedospasov S, Shen W, Dunlop NM, Gao JL, Murphy PM, Oppenheim JJ, Wang JM. 2001. Amyloid (beta)42 activates a G-protein-coupled chemoattractant receptor, FPR-like-1. *J Neurosci*, 21 (2):RC123.
- Leissring MA**, Farris W, Chang AY, Walsh DM, Wu X, Sun X, Frosch MP, Selkoe DJ. 2003. Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. *Neuron*, 40 (6):1087-93.
- Lindegaard KF**, Lundar T, Wiberg J, Sjoberg D, Aaslid R, Nornes H. 1987. Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements. *Stroke*, 18 (6):1025-1030.
- Linn RT**, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, Kaplan EF, D'Agostino RB. 1995. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*, 52 (5):485-90.
- Lobotesis K**, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. 2001. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*, 56 (5):643-649.
- Loeb C**, Meyer JS. 1996. Vascular dementia: still a debatable entity? *J Neurol Sci*, 143 (1-2):31-40.
- Lovell MA**, Xie C, Markesbery WR. 1998. Decreased glutathione transferase activity in brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurology*, 51:1562-6.
- Luchsinger JA**, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. 2005. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65 (4):545-551.
- Lum H**, Roebuck KA. 2001. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 280:C719-41.
- Maelicke A**, Weichel C. 2002. New theory! Galantamine and nicotinic-cholinergic transmission. *Pharm Unserer Zeit*, 31 (4): 390-3.
- Malvin GM**, Hlastala MP. 1986. Effects of lung volume and O₂ and CO₂ content on cutaneous gas exchange in frogs. *Am J Physiol*, 251(5 Pt 2):R941-6.

- Mantyla R**, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, Standertskjold-Nordenstam CG. 1997. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke*, 28 (8):1614-1623.
- Markwalder TM**, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. 1984. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 4 (3):368-372.
- Marr RA**, Rockenstein E, Mukherjee A, Kindy MS, Hersh LB, Gage FH, Verma IM, Masliah E. 2003. Neprilysin gene transfer reduces human amyloid pathology in transgenic mice. *J Neurosci*, 23 (6):1992-6.
- Marr RA**, Guan H, Rockenstein E, Kindy M, Gage FH, Verma I, Masliah E, Hersh LB. 2004. Neprilysin regulates amyloid Beta peptide levels. *J Mol Neurosci*, 22 (1-2):5-11.
- Mattson MP**. 1997. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev*, 77 (4):1081-1132.
- Mayhan WG**. 1996. Role of nitric oxide in histamine-induced increases in permeability of the blood-brain barrier. *Brain Res*, 743 (1-2):70-6.
- McKhann G**, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34 (7):939-944.
- Mecocci P**, Beal MF, Cecchetti R, Polidori MC, Cherubini A, Chionne F, Avellini L, Romano G, Senin U. 1997. Mitochondrial membrane fluidity and oxidative damage to mitochondrial DNA in aged and AD human brain. *Mol Chem Neuropathol*, 31:53-64.
- Meyer MR**, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Wyse BW, Breitner JC. 1998. APOE genotype predicts when--not whether--one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet*, 19 (4):321-2.
- Mielke R**, Lenz O, Bauer B, Herholz K, Heiss WD. 2002. The clinical effect of galantamine is linked to the nicotinic mode of action. *Neurobiol Aging*, 23 (Suppl.1): S82.
- Miyamoto A**, Matsumoto M, Nishio A. 1994. Endothelial modulation of vascular tone in isolated porcine and bovine basilar arteries. *J Vet Med Sci*, 56 (5):947-50.
- Moise P**, Schwarzing M, Um MY. 2004. Dementia Care in 9 OECD Countries: A comparative analysis, OECD Health Working Papers No. 13, OECD, Paris.
- Molina C**, Sabin JA, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. 1999. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: A case-control study. *Stroke*, 30 (11):2296-2301.
- Monsch AU**, Foldi NS, Ermini-Fünfschilling DE, Berres M, Taylor KI, Seifritz E, Stähelin HB, Spiegel R. 1995. Improving the diagnostic accuracy of the Mini-Mental State Examination. *Acta Neurol Scand*, 92 (2):145-50.
- Morris JC**, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9):1159-65.
- Muller M**, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K. 1995. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke*, 26 (1):96-100.

- Nagata K**, Kondoh Y, Atchison R, Sato M, Satoh Y, Watahiki Y, Hirata Y, Yokoyama E. 2000. Vascular and metabolic reserve in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21 (2):301-7.
- Nagy Z**, Esiri MM, Hindley NJ, Joachim C, Morris JH, King EM, McDonald B, Litchfield S, Barnetson L, Jobst KA, Smith AD. 1998. Accuracy of clinical operational diagnostic criteria for Alzheimer's disease in relation to different pathological diagnostic protocols. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9 (4):219-226.
- Newell DW**, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. 1994. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*, 25 (4):793-797.
- Niwa K**, Carlson GA, Iadecola C. 2000a. Exogenous A beta1-40 reproduces cerebrovascular alterations resulting from amyloid precursor protein overexpression in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20 (12):1659-1668.
- Niwa K**, Kazama K, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. 2002a. Alterations in cerebral blood flow and glucose utilization in mice overexpressing the amyloid precursor protein. *Neurobiol Dis*, 9 (1):61-68.
- Niwa K**, Porter VA, Kazama K, Cornfield D, Carlson GA, Iadecola C. 2001. A beta-peptides enhance vasoconstriction in cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281 (6):H2417-2424.
- Niwa K**, Kazama K, Younkin L, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. 2002b. Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283 (1):315-323.
- Niwa K**, Younkin L, Ebeling C, Turner SK, Westaway D, Younkin S, Ashe KH, Carlson GA, Iadecola C. 2000b. A beta 1-40-related reduction in functional hyperemia in mouse neocortex during somatosensory activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97 (17):9735-9740.
- Nunomura A**, Chiba S, Lippa CF, Cras P, Kalaria RN, Takeda A, Honda K, Smith MA, Perry G. 2004. Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of familial Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 17:108-13.
- Ogawa S**, Handa N, Matsumoto M, Etani H, Yoneda S, Kimura K, Kamada T. 1988. Carbondioxide reactivity of the blood flow in human basilar artery estimated by the transcranial Doppler method in normal men: a comparison with that of the middle cerebral artery. *Ultrasound Med Biol*, 14 (6):479-483.
- Onoue H**, Kaito N, Tomii M, Tokudome S, Nakajima M, Abe T. 1994. Human basilar and middle cerebral arteries exhibit endothelium-dependent responses to peptides. *Am J Physiol*, 267 (3 Pt 2):H880-6.
- Padberg F**, Fuchsberger T, Unger J. 2003. Ätiologie und Pathogenese. In: Hampel H, Padberg F, Möller H-J, Hrsg. *Alzheimer Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 50-72.
- Panczel G**, Bonoczk P, Voko Z, Spiegel D, Nagy Z. 1999. Impaired vasoreactivity of the basilar artery system in patients with brainstem lacunar infarcts. *Cerebrovasc Dis*, 9 (4):218-223.
- Panerai RB**, Dawson SL, Potter JF. 1999. Linear and nonlinear analysis of human dynamic cerebral autoregulation. *Am J Physiol*, 277 (3 Pt 2):H1089-99.
- Pantel J**, Schröder J, Essig M, Jauss M, Schneider G, Eysenbach K, von Kummer R, Baudendistel K, Schad LR, Knopp MV. 1998. In vivo quantification of brain volumes in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. An MRI-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9 (6):309-16. Review.

- Paris D**, Town T, Parker T, Humphrey J, Mullan M. 2000. A beta vasoactivity: an inflammatory reaction. *Ann N Y Acad Sci*, 903:97-109.
- Park L**, Anrather J, Forster C, Kazama K, Carlson GA, Iadecola C. 2004. Abeta-induced vascular oxidative stress and attenuation of functional hyperemia in mouse somatosensory cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, 24 (3):334-42.
- Perry EK**. 1995. Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neurosci*, 64 (2):385-95.
- Perry EK**. 1978. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J*, 2 (6150): 1457-9.
- Paulson OB**, Strandgaard S, Edvinsson L. 1990. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 2 (2):161-92. Review.
- Paulson OB**. 2002. Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12 (6):495-501. Review.
- Petersen RC**, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. 1994. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44 (5):867-72.
- Petersen RC**, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. 1997. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 9 Suppl 1:65-9.
- Poeck K**. 1992. *Neurologie*. 8. Aufl. Berlin: Springer-Verlag.
- Poulin MJ**, Robbins PA. 1996. Indexes of flow and cross-sectional area of the middle cerebral artery using doppler ultrasound during hypoxia and hypercapnia in humans. *Stroke*, 27 (12):2244-2250.
- Quadri P**, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, Lucca U. 2004. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*, 80 (1):114-22.
- Reitz C**, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. 2004. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*, 61 (5):705-14.
- Ringelstein EB**, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. 1988. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*, 19 (8):963-969.
- Rockwood K**, Parhad I, Hachinski V, Erkinjuntti T, Rewcastle B, Kertesz A, Eastwood MR, Phillips S. 1994. Diagnosis of vascular dementia: Consortium of Canadian Centres for Clinical Cognitive Research consensus statement. *Can J Neurol Sci*, 21 (4):358-364.
- Roher AE**, Esh C, Kokjohn TA, Kalback W, Luehrs DC, Seward JD, Sue LI, Beach TG. 2003. Circle of willis atherosclerosis is a risk factor for sporadic Alzheimer's disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23 (11):2055-2062.
- Roman GC**. 1996. From UBOs to Binswanger's disease. Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke*, 27 (8):1269-1273.
- Roman GC**, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. 1993. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43 (2):250-260.

- Rosengarten B**, Paulsen S, Molnar S, Kaschel R, Gallhofer B, Kaps M. 2006. Acetylcholine esterase inhibitor donepezil improves dynamic cerebrovascular regulation in Alzheimer patients. *J Neurol*, 253 (1):58-64.
- Rottkamp CA**, Nunomura A, Raina AK, Sayre LM, Perry G, Smith MA. 2000. Oxidative stress, antioxidants and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 14(Suppl 1):S62-6.
- Ruitenbergh A**, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. 2005. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 57 (6):789-794.
- Santos MD**. 2002. The nicotinic allosteric potentiating ligand galantamine facilitates synaptic transmission in the mammalian central nervous system. *Mol Pharmacol*, 61 (5):1222-34.
- Sass HM**. 2003. Advance directives for psychiatric patients? Balancing paternalism and autonomy. *Wien Med Wochenschr*, 153 (17-18):380-384.
- Sato A**, Sato Y, Uchida S. 2001. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Int J Dev Neurosci*, 19 (3):327-337.
- Schellenberg GD**, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Bonnycastle L, Weber JL, Alonso ME. 1992. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*, 258 (5082):668-71.
- Selkoe DJ**. 1998. The cell biology of beta-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol*, 8 (11):447-53. Review.
- Selkoe DJ**. 2001. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*, 81 (2):741-766.
- Seshadri S**, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. 2002. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 346 (7):476-83.
- Seshadri S**, Wolf PA, Beiser AS, Selhub J, Au R, Jacques PF, Yoshita M, Rosenberg IH, D'Agostino RB, DeCarli C. 2008. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol*, 65 (5):642-9.
- Shi J**, Perry G, Smith MA, Friedland RP. 2000. Vascular abnormalities: the insidious pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21 (2):357-361.
- Sigle JP**, Zander J, Ehret A, Honegger J, Jackisch R, Feuerstein TJ. 2003. High potassium-induced activation of choline-acetyltransferase in human neocortex: implications and species differences. *Brain Res Bull*, 60 (3):255-62.
- Silverman JM**, Smith CJ, Marin DB, Mohs RC, Propper CB. 2003. Familial patterns of risk in very late-onset Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (2):190-7.
- Silverman DH**, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME. 2001. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *Jama*, 286 (17):2120-2127.
- Sisodia SS**, St George-Hyslop PH. 2002. gamma-Secretase, Notch, Abeta and Alzheimer's disease: where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci*, 3 (4):281-90. Review.

- Smith CD**, Andersen AH, Kryscio RJ, Schmitt FA, Kindy MS, Blonder LX, Avison MJ. 1999. Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease. *Neurology*, 53 (7):1391-1396.
- Snowdon DA**. 2003. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med*, 139 (5 Pt 2):450-454.
- Solfrizzi V**, Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Basile AM, Capurso A. 2002. Lipoprotein(a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72 (6):732-6.
- Stamler JS**, Slivka A. 1996. Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr Rev*, 54 (1 Pt 1):1-30. Review.
- Starke K** 2001. Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U et al., Hrsg. *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie*. 8. Aufl. Stuttgart: Urban & Fischer Verlag, 111-146.
- Stern Y**, Jacobs DM. 1995. Preliminary findings from the predictors study: utility of clinical signs for predicting disease course. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 9 Suppl 1:14-18.
- Stoll M**, Hamann GF. 2002. [Cerebrovascular reserve capacity]. *Nervenarzt*, 73 (8):711-718.
- Suzuki Y**, Satoh S, Oyama H, Takayasu M, Shibuya M. 1993. Regional differences in the vasodilator response to vasopressin in canine cerebral arteries in vivo. *Stroke*, 24 (7):1049-53.
- Tanoi Y**, Okeda R, Budka H. 2000. Binswanger's encephalopathy: serial sections and morphometry of the cerebral arteries. *Acta Neuropathol Berl*, 100 (4):347-355.
- Tapiola T**, Overmyer M, Lehtovirta M, Helisalmi S, Ramberg J, Alafuzoff I, Riekkinen P Sr, Soininen H. 1997. The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, (8):3961-3963.
- Tatemichi TK**, Desmond DW, Prohovnik I. 1995. Strategic infarcts in vascular dementia. A clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung*, 45 (3A):371-385.
- Terborg C**, Gora F, Weiller C, Rother J. 2000. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy : a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke*, 31 (4):924-929.
- Terborg C**, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J. 2001. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 27 (7):1231-1234.
- Terry RD**. 1994. Neuropathological changes in Alzheimer disease. *Prog Brain Res*, 101:383-390.
- Terry RD**, Katzman R. 1983. Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol*, 14 (5):497-506.
- Thomas T**, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. 1996. beta-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature*, 380 (6570):168-171.
- Tong XK**, Hamel E. 1999. Regional cholinergic denervation of cortical microvessels and nitric oxide synthase containing neurons in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 92 (1):163-75.
- Trojanowski JQ**, Shin RW, Schmidt ML, Lee VM. 1995. Relationship between plaques, tangles, and dystrophic processes in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 16 (3):335-40.

- van Duijn CM**, Stijnen T, Hofman A. 1991. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*, 20 Suppl 2:S4-12.
- Vinters HV**, Gilbert JJ. 1983. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke*, 14 (6):924-928.
- Vinters HV**, Secor DL, Read SL, Frazee JG, Tomiyasu U, Stanley TM, Ferreiro JA, Akers MA. 1994. Microvasculature in brain biopsy specimens from patients with Alzheimer's disease: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol*, 18 (3):333-48.
- von Strauss E**, Viitanen M, De Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L. 1999. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol*, 56 (5):587-92.
- Wahl M**, Schilling L. 1993. Regulation of cerebral blood flow--a brief review. *Acta Neurochir Suppl Wien*, 59:3-10.
- Wallin A**, Blennow K. 1994. The clinical diagnosis of vascular dementia. *Dementia*, 5 (3-4):181-184.
- Walsh DM**, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowan MJ, Selkoe DJ. 2002. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*, 416 (6880):535-9.
- Wardlaw JM**, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. 2003. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke*, 34 (3):806-812.
- Wetterling T**, Kanitz RD, Borgis KJ. 1996. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*, 27 (1):30-36.
- Whitmer RA**. 2007. Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7 (5):373-80.
- Wilcock GK**, Ashworth DL, Langfield JA, Smith PM. 1994. Detecting patients with Alzheimer's disease suitable for drug treatment: comparison of three methods of assessment. *Br J Gen Pract*, 44 (378):30-3.
- Wilkinson DG**, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, Maud CM, Engelbrecht I, Hock C, Ieni JR, Bahra RS. 2002. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*, 56 (6):441-6.
- Wolfe N**, Reed BR, Eberling JL, Jagust WJ. 1995. Temporal lobe perfusion on single photon emission computed tomography predicts the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 52 (3):257-262.
- Wu Z**, Kinslow C, Pettigrew KD, Rapoport SI, Schapiro MB. 1998. Role of familial factors in late-onset Alzheimer disease as a function of age. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12 (3):190-7.
- Yao H**, Sadoshima S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. 1990. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*, 21 (12):1694-9.
- Yan SD**, Stern D, Schmidt AM. 1997. What's the RAGE? The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the dark side of glucose. *Eur J Clin Invest*, 27 (3):179-181.
- Zarow C**, Barron E, Chui HC, Perlmutter LS. 1997. Vascular basement membrane pathology and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 826:147-60.

- Zhu X**, Lee HG, Casadesus G, Avila J, Drew K, Perry G, Smith MA. 2005. Oxidative imbalance in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 31:205–17.
- Zhu X**, Raina AK, Lee HG, Casadesus G, Smith MA, Perry G. 2004. Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1000:32–9.
- Zlokovic BV**. 2005. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci*, 28 (4):202-8. Review.
- Zuccala G**, Onder G, Pedone C, Cesari M, Landi F, Bernabei R, Cocchi A. 2001. Dose-related impact of alcohol consumption on cognitive function in advanced age: results of a multicenter survey. *Alcohol Clin Exp Res*, 25 (12):1743-1748.

Lebenslauf

Name Nicole Josiger, geb. Seidler

Familienstand verheiratet

Geburtsdatum 08.08.1979

Geburtsort Rudolstadt

Schulbildung

1991-1998 Gymnasium Jena
Juni 1998 Abitur

Hochschulstudium

1999-2001 Studium der Humanmedizin FU Berlin
2001-2006 Studium der Humanmedizin FSU Jena
2002 erstes Staatsexamen
2005 zweites Staatsexamen
2006 drittes Staatsexamen und Approbation

Berufliche Tätigkeit

2006-2007 Prüferärztin
Socratec, Arzneimittelinstitut Erfurt
seit 2007 Assistenzärztin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hanse-Klinikum Wismar

Jena, 29.08.2008

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. K.-J. Bär
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Friedrich-Schiller-Universität Jena

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 29.08.2008

Danksagung

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich dem Direktor der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Jena, Herrn Prof. Dr. Heinrich Sauer.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, der mich bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie der Erstellung der Dissertationsschrift betreute und mir in allen fachlichen Fragen stets zur Seite stand.

Für die Bereitstellung der Untersuchungsgeräte gilt mein Dank der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Otto W. Witte.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei meinen Eltern und meiner Schwester, die stets für mich da waren, mir immer den nötigen Rückhalt gaben und Unterstützung jeglicher Art zukommen ließen.

Meinem Ehemann Manuel Josiger danke ich für sein Verständnis und seine große moralische Unterstützung gerade in der Endphase dieser Arbeit.