

Können psychosoziale Faktoren vor der späteren Entwicklung einer Demenzerkrankung schützen?

1. Einleitung

Mehrere epidemiologische Studien haben sich in den vergangenen Jahren um die Aufdeckung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenzerkrankung bemüht. Mit einer Aufdeckung von Risikofaktoren ist die Hoffnung verbunden, durch präventive Strategien die Inzidenz von Demenzerkrankungen verringern zu können. Nach heutigem Stand der Forschung gelten das Alter, eine positive Familienanamnese, genetische Faktoren (ApoE-Genotyp, Down-Syndrom), Kopfverletzungen und eine niedrige schulische Bildung als gesicherte Risikofaktoren. Lange Zeit wurde darüber hinaus von einem negativen Zusammenhang zwischen dem Zigarettenrauchen und dem Auftreten einer Demenzerkrankung ausgegangen – Zigarettenrauchen würde demzufolge also vor der Entwicklung einer Demenzerkrankung schützen. Allerdings ergeben neuere epidemiologische Forschungsergebnisse eher ein gegenteiliges Ergebnis: Rauchen scheint mit einem erhöhten Risiko für Demenzerkrankungen verbunden zu sein.

2. *Methodische Probleme der epidemiologischen Erforschung von Risikofaktoren für Demenzerkrankungen*

Ein wesentlicher Grund für die teilweise inkonsistenten Studienergebnisse wie auch für die verhältnismäßig geringe Zahl aussagekräftiger epidemiologischer Studien liegt in methodischen Problemen, die die epidemiologische Erforschung von Demenzerkrankungen mit sich bringt. Diesbezüglich ist zunächst darauf hinzuweisen, dass der Begriff »Demenzerkrankung« unterschiedliche Krankheitsentitäten bezeichnet: Die beiden häufigsten Demenzerkrankungen stellen die Demenz vom Alzheimer-Typ sowie die sogenannte »vaskuläre« Demenz dar. Eine klinische Unterscheidung dieser beiden Erkrankungsformen ist – insbesondere im Rahmen epidemiologischer Studien – nicht immer möglich; soweit sich die Risikofaktoren für diese beiden Erkrankungsformen unterscheiden,

wird die Aufdeckung von Risikofaktoren durch eine »Vermischung« dieser beiden Erkrankungsformen in epidemiologischen Studien erschwert. Ein weiteres methodisches Problem der epidemiologischen Demenzforschung liegt in der Schwierigkeit der Datengewinnung begründet: In retrospektiven Studien – die die Daten erst zeitlich nach der Diagnose der Demenzerkrankung erheben – ist die Informationsgewinnung über potentielle Risikofaktoren weitgehend auf die Befragung von nahe stehenden Angehörigen angewiesen. Auch in prospektiven Studien, in denen »demenzfreie« Probanden befragt und im Abstand von einigen Jahren im Hinblick auf das Auftreten einer Demenz nachuntersucht werden, können die Informationen zu potentiellen Risikofaktoren durch präklinische kognitive Veränderungen der späteren Demenzpatienten verzerrt werden.

3. Epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen dem psychosozialen Netzwerk und dem Auftreten einer Demenzerkrankung

Seit einigen Jahren wird dem Zusammenhang von Bildung sowie psychosozialer Aktivität und dem Auftreten einer Demenzerkrankung verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet. Entsprechend der sogenannten »Reservekapazitäts-Hypothese« haben Personen mit einer hohen Bildung eine größere Reservekapazität des Gehirns (»brain reserve capacity«) als Personen mit niedrigem Bildungsstatus (Mortimer 1988; Satz 1993). Die größere Reservekapazität befähigt höher gebildete Personen möglicherweise dazu, Beeinträchtigungen aufgrund einer »neurodegenerativen« Erkrankung besser zu kompensieren als weniger Gebildete. Das Modell impliziert, dass eine Schwelle überschritten werden muss, bis die Diagnose einer Demenz gestellt werden kann; diese Schwelle liegt dem Modell zufolge bildungsabhängig höher oder niedriger. Die Reservekapazitätshypothese wird von Studien gestützt, die bei Patienten mit einem hohen Grad an Bildung (Stern et al. 1992) oder prämorbidem Intelligenz (Alexander et al. 1997) größere zerebrale metabolische Defizite nachweisen können als bei weniger gebildeten Patienten mit vergleichbarer Demenzausprägung. Im Folgenden sollen zunächst die diesbezüglichen epidemiologischen Studienergebnisse zusammengefasst werden, bevor auf die Ergebnisse einer eigenen epidemiologischen Studie (Seidler et al. 2003) eingegangen wird. Die Studienmerkmale und Ergebnisse der im Folgenden referierten epidemiologischen Untersuchungen einschließlich der eigenen Fall-Kontroll-Studie werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Autoren	Jahr/Ort	Art der Studie	Studiengruppe*; Fälle/Kontrollen	Alter	Follow-Up
Fabrigoule et al. 1995	Frankreich, PAQUID-Studie	Prospektive Kohortenstudie	2 040 Personen*	65+	3 Jahre
Fratiglioni et al. 2000	Schweden, Kungsholmen-Projekt	Prospektive Kohortenstudie	1 203 Personen*	75+	3 Jahre
Friedland et al. 2001	USA	Fall-Kontroll-Studie	191/358	65+	–
Helmer et al. 1999	Frankreich PAQUID-Studie	Prospektive Kohortenstudie	2 881 Personen*	65+	5 Jahre
Kondo et al. 1994	Japan	Fall-Kontroll-Studie	60/120	43+	–
Kropiunigg et al. 1999	Österreich	Fall-Kontroll-Studie	50/90	62+	–
Laurin et al. 2001	Kanada CSHA	Prospektive Kohortenstudie	4 615 Personen*	65+	5 Jahre
Scarmeas et al. 2001	USA (nördliches Manhattan)	Prospektive Kohortenstudie	1 772 Personen	65+	3 Jahre
Seidler et al. 2003	BR Deutschland	Fall-Kontroll-Studie	195/229	65+	–

* initial nicht dement, nicht institutionalisiert; PAQID = Personnes Agées QUID, CSHA = Canadian Study of Health and Aging; RR = Relatives Erkrankungsrisiko; OR = Odds Ratio (als Schätzer für das RR); in Klammern: 95 %-Konfidenzintervall

** Teilnahme an >6 vs. = 6 der folgenden Aktivitäten im Monat vor dem initialen Interview: Handarbeiten, Musik oder anderes Hobby; Spazieren gehen; Freunde oder Verwandte besuchen, von Freunden oder Verwandten besucht werden; physisches Training; Besuch von Kino, Restaurant oder sportlichen Veranstaltungen; Lesen; Fernsehen oder Radio hören; ehrenamtliche Aktivitäten; Kartenspielen; Besuch von Vereinsveranstaltungen; Besuch eines (Abend-)Kurses; Besuch einer Kirche/einer Synagoge/eines Tempels

Risikoschätzer adjustiert	Signifikante Ergebnisse (Auswahl)
Alter, kognitive Leistung bei Erstuntersuchung	Soziale und Freizeit-Aktivitäten: – Reisen RR=0,5 (0,2-0,9) – Handarbeiten RR=0,5 (0,3-0,9) – Gartenarbeit RR=0,5 (0,3-1,0)
Alter, Geschlecht, Bildung, kognitive Leistung bei Erstuntersuchung, depressive Symptome, »activities of daily living«, vaskuläre Erkrankungen	Psychosoziales Netzwerk: – Allein Stehende/Singles RR=1,9 (1,2-3,1) – Gering ausgeprägtes soziales Netzwerk RR=1,6 (1,2-2,1)
Geburtsjahr, Bildung, Geschlecht, Einkommen	– Geringe Aktivitäten OR=3,9 (2,7-5,6)
Bildung, Weinkonsum, Personen im sozialen Netzwerk, Freizeitaktivitäten, Depression	– Niemals verheiratet RR=1,9 (1,1-3,3)
Nein	– Freizeitaktivitäten OR 2,0 (1,0-3,7) – Hobbys OR=2,3 (1,2-4,2) – physische Aktivität (»walking«) OR=0,4 (0,2-0,8)
Nein	Arbeit: – Aktiv-unproduktiver Arbeitsstil OR=4,1 (2,2-7,8) – Orientierung an Arbeitsqualität OR=0,5 (0,4-0,8) – Arbeit im »Wunschberuf« OR=0,4 (0,2-0,7) Familie: – Großes familiäres Interesse OR=0,5 (0,4-0,8) – »Dominanter Lebenspartner« OR=2,7 (1,7-4,3)
Alter, Geschlecht, Bildung, Rauchen, Alkohol, »activities of daily living«, selbst eingeschätzte Gesundheit, Gebrauch antiinflammatorischer Medikamente	– Physische Aktivitäten OR=0,5 (0,3-0,9) bzgl. Alzheimer-Demenz – Physische Aktivitäten OR=0,6 (0,4-1,0) bzgl. aller Demenzformen
Alter, ethnische Zugehörigkeit, Bildung, Beruf	– Hohe vs. niedrige Freizeitaktivitäten** RR=0,6 (0,5-0,8) bzgl. Alzheimer-Demenz
Alter, Region, Geschlecht, Demenz bei Eltern, Bildung, Rauchverhalten	– Enge Bezugspersonen im Alter von 30 Jahren: >10 vs. <3 OR=0,1 (0,01-0,9) – Sportliche Aktivitäten im Alter von 30 Jahren OR=0,4 (0,2-0,7) – Kulturelle Aktivitäten pro Monat im Alter von 30 Jahren: >3 vs. <1 OR 0,3 (0,1-0,5) – Psychosoziales Netzwerk im Alter von 30 Jahren (psychosoziale Bindungen und soziale Aktivitäten kombiniert): höchste vs. niedrigste Kategorie OR=0,1 (0,04-0,5)

Den Einfluss des sozialen Netzwerks untersuchen Fratiglioni und Mitarbeiter (2000) im Rahmen des schwedischen »Kungsholmen-Projektes«. Allein lebende Personen und Personen ohne enge soziale Bindungen zeigen in dieser prospektiven Kohortenstudie ein erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken. Unregelmäßige Sozialkontakte steigern das Erkrankungsrisiko allerdings dann nicht, wenn diese Kontakte als befriedigend erlebt werden. Bei Zusammenführung aller erhobenen Komponenten in einem Index zeigt sich das Demenzerkrankungs-Risiko bei einem gering ausgeprägten sozialen Netzwerk um 60 % erhöht.

Friedland und Mitarbeiter (2001) untersuchen in ihrer Fall-Kontroll-Studie den Einfluss von intellektuellen und physischen Aktivitäten auf die Alzheimer-Krankheit. Geringe Aktivitäten im mittleren Lebensalter sind in dieser Studie mit der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz assoziiert. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass in dieser Studie u.a. Freunde und Nachbarn der Alzheimer-Patienten als Vergleichspersonen dienen. Damit könnte eine selektionsbedingte Verzerrung eintreten, da die Freunde und Nachbarn demenzkranker Patienten nicht ohne weiteres als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung (bspw. im Hinblick auf ihre sozialen Aktivitäten) angesehen werden können.

Im Rahmen der prospektiven PAQUID-Studie (Personnes Agées QUID) werden 2040 Personen in die Erstuntersuchung einbezogen (Fabrigoule et al. 1995); davon entwickeln 84 Personen eine Demenzerkrankung. Im Ergebnis lässt sich ein signifikant geringeres Demenzerkrankungs-Risiko bei Personen mit regelmäßigen Aktivitäten wie Reisen, Handarbeiten und Gartenarbeit aufzeigen. Einschränkend ist anzumerken, dass länger zurückliegende soziale Aktivitäten und Freizeitaktivitäten in dieser Studie nicht erfasst werden, sondern lediglich die Aktivitäten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und zu zwei späteren Messzeitpunkten.

Ebenfalls im Rahmen der PAQUID-Studie untersuchen Helmer und Mitarbeiter (1999) den Zusammenhang von Familienstand und Demenzerkrankungs-Risiko. Im Ergebnis lässt sich ein fast zweifach erhöhtes Demenz-Risiko und ein fast dreifach erhöhtes Alzheimer-Risiko für nicht verheiratete Personen aufzeigen. Niemals verheiratete Personen leben häufiger alleine, haben eine geringere Anzahl von Personen in ihrem sozialen Netzwerk und weisen häufiger eine depressive Symptomatik auf als verheiratete. Ein Zusammenhang zwischen der Zufriedenheit mit dem sozialen Netzwerk und dem späteren Auftreten einer Demenz kann nicht festgestellt werden.

Kondo und Mitarbeiter (1994) können in ihrer Fall-Kontroll-Studie mit 60 Alzheimer-Patienten und 120 Kontrollpersonen zeigen, dass Alzheimer-Fälle durchschnittlich weniger Freizeitaktivitäten und Hobbys

ausüben als Kontrollpersonen. Die Autoren vermuten, dass physische und psychische Aktivität wichtige Faktoren für die Entstehung neuronaler Plastizität sowie für die Erhaltung und das Funktionieren des Gehirns darstellen. Methodisch zu kritisieren ist an dieser Studie, dass zur Informationsgewinnung bei den Demenzpatienten die Angehörigen befragt wurden, bei den Kontrollpersonen (gesunde Nachbarn) die Probanden selbst. Weiterhin wird keine Adjustierung der Risikoschätzer bezüglich Bildung oder anderer Variablen vorgenommen.

In ihrer Fall-Kontroll-Studie zu psychosozialen Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit vergleichen Kropiunigg und Mitarbeiter (1999) 50 Alzheimer-Patienten mit 90 chirurgischen Kontrollpersonen. Im Ergebnis können als Risikofaktoren ein aktiv-unproduktiver Arbeitsstil sowie ein »dominanter Lebenspartner« ermittelt werden. Protektive Faktoren sind eine Arbeit im Wunschberuf, mehr Orientierung an der Qualität statt Quantität der Arbeit und ein höheres familiäres Engagement.

In der Kohortenstudie von Laurin und Mitarbeitern (2001) erkrankten Personen mit regelmäßiger physischer Aktivität signifikant seltener an einer Demenzerkrankung. Dieser Zusammenhang wird überwiegend bei Frauen beobachtet und zeigt eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Ausmaß der körperlichen Aktivität und dem Erkrankungsrisiko. Verschiedene Mechanismen könnten einen »protektiven« Einfluss physischer Aktivität auf die Entstehung einer Demenzerkrankung erklären: Physische Aktivität erhalte den zerebralen Blutfluss durch einen geringeren Blutdruck aufrecht, senke den Lipidspiegel, hemme die Anhäufung von Blutplättchen und verbessere die zerebrale Nährstoffzufuhr. Die verstärkten Effekte bei Frauen könnten mit dem Zusammenhang von Training und Hormonstoffwechsel zusammenhängen.

Scarmeas und Mitarbeiter (2001) untersuchen in ihrer Kohortenstudie den Zusammenhang von Freizeitaktivitäten und dem Auftreten einer Alzheimer-Erkrankung. Die Ergebnisse werden für das Alter, die ethnische Zugehörigkeit, Bildung und Berufsstatus adjustiert. Personen mit vielen Freizeitaktivitäten erkrankten während der Beobachtungszeit von durchschnittlich drei Jahren signifikant seltener an einer Alzheimer-Demenz als Personen mit wenigen Freizeitaktivitäten.

4. Ergebnisse einer eigenen Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang zwischen dem psychosozialen Netzwerk und dem Auftreten einer Demenzerkrankung

Die im Folgenden vorgestellte eigene Fall-Kontroll-Studie wurde in Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Arbeitsmedizin und der Klinik

für Psychiatrie und Psychotherapie I der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main durchgeführt. Die Ärztinnen und Ärzte von 23 Frankfurter Allgemeinarztpraxen waren aufgefordert, alle in ihrer Behandlung befindlichen Patienten mit einer Demenzerkrankung zu identifizieren. Um das kognitive Defizit zu verifizieren, wurde bei den Patienten der sogenannte »Mini-Mental-Test« (MMST) durchgeführt. Auf der Grundlage der vorliegenden klinischen Unterlagen (einschließlich der Ergebnisse computertomographischer und kernspintomographischer Aufnahmen sowie fachneurologischer Untersuchungsergebnisse, soweit vorhanden) wurden die Demenzpatienten (n=195) in Patienten mit möglicher Alzheimer-Demenz (n=108), Patienten mit einer möglichen vaskulären Demenz (n=59) sowie Patienten mit einer sekundären oder unklassifizierbaren Demenz (n=28) eingeteilt.

Als »Kontrollpersonen« wurden zum einen 122 auf der Grundlage einer Stichprobe des Einwohnermeldeamtes zufällig ausgewählte Frankfurter Einwohner/innen im Alter von mindestens 65 Jahren (»Bevölkerungskontrollen«) für die Studienteilnahme gewonnen. Als zweite Gruppe von Kontrollpersonen wurden alle nicht an Demenz erkrankten Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren in die Studie einbezogen (n=107 »Praxiskontrollen«), die in einer von neun teilnehmenden Allgemeinarztpraxen zur Behandlung vorstellig wurden. Da sich in einer ersten Auswertung keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kontrollgruppen ergaben, wurden die beiden Kontrollgruppen im Weiteren zusammengefasst. Kontrollpersonen mit kognitiven Defiziten im »Mini-Mental-Test« wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Daten wurden bei Fällen wie Kontrollpersonen mit einem strukturierten persönlichen Interview erhoben; bei den Fällen wurde das Interview überwiegend mit nahen Angehörigen geführt. Als Effektschätzer für die relativen Erkrankungsrisiken wurden mittels logistischer Regressionsanalyse Odds Ratios berechnet. Die Odds Ratios wurden für folgende Faktoren adjustiert: Alter, Wohngebiet, Geschlecht, Demenzerkrankung bei den Eltern, Rauchverhalten und Schulbildung.

Im Ergebnis ist für alle betrachteten Altersstufen (Alter von 30 Jahren, Alter von 50 Jahren, Alter 10 Jahre vor der Datenerhebung) die Zahl enger Bezugspersonen wie auch die Durchführung sportlicher Aktivitäten mit einem erniedrigten Risiko verbunden, später eine Demenzerkrankung zu entwickeln. Im Alter von 30 Jahren ebenso wie 10 Jahre vor der Datenerhebung sind häufige kulturelle Aktivitäten mit einem verminderten Demenz-Erkrankungsrisiko verbunden. Werden die psychosozialen Bindungen und die sozialen Aktivitäten in einer einzigen Variable zusammengefasst, so beträgt das Demenzerkrankungs-Risiko bei einem

ausgeprägten psychosozialen Netzwerk nur etwa ein Zehntel des entsprechenden Demenzerkrankungs-Risikos bei einem gering ausgeprägten psychosozialen Netzwerk.

5. *Diskussion und Ausblick*

In Übereinstimmung mit früheren epidemiologischen Studien findet die vorgestellte eigene Fall-Kontroll-Studie einen Zusammenhang zwischen einem gering ausgeprägten psychosozialen Netzwerk und einer Demenzerkrankung. Für diesen Zusammenhang sind unterschiedliche Erklärungsansätze zu diskutieren: Eine geringe emotionale und intellektuelle Stimulierung könnte zu einer Verringerung der Synapsenzahl führen mit der Folge der Entstehung einer Demenz (oder zumindest deren zeitlicher Vorverlagerung). Alternativ könnte eine – möglicherweise bereits Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation bestehende – präklinische Demenz Einfluss auf die Ausgestaltung des psychosozialen Netzwerks haben. Diese beiden Erklärungsansätze müssen sich nicht notgedrungen gegenseitig ausschließen: Auch wenn die Tendenz zu sozialem Rückzug und zu geringer sportlicher und kultureller Aktivität Ausdruck eines präklinischen Erkrankungsstadiums Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation der Demenzerkrankung sein sollte, könnte ein funktionierendes und anregendes soziales Umfeld zumindest den Krankheitsausbruch verzögern.

Im Zusammenhang mit der Bedeutung psychosozialer Faktoren ist auch die Frage nach der Bedeutung psychosozialer beruflicher Faktoren zu stellen. Erstmals wurden in der vorgestellten eigenen Fall-Kontroll-Studie auch psychosoziale Arbeitsbedingungen auf ihren Zusammenhang mit einer Demenzerkrankung untersucht. Da die Erfassung der psychosozialen Arbeitsbedingungen durch Angehörigeninterviews zu einer erheblichen Verzerrung führen könnte, wurden die psychosozialen Arbeitsbelastungen auf der Grundlage einer finnischen Job-Expositions-Matrix (der sogenannten »FINJEM«) abgeschätzt (Kauppinen/Toikkanen/Pukkala 1998). Im Ergebnis entwickelten sich Demenzerkrankungen seltener bei Beschäftigten mit als abwechslungsreich und interessant empfundenen Tätigkeiten sowie bei Beschäftigten mit hohen Einflussmöglichkeiten auf ihre Tätigkeit. Auch Personen, die früher Tätigkeiten mit hohen sozialen Anforderungen ausgeübt hatten, wiesen signifikant seltener die Diagnose einer Demenzerkrankung auf. Der Einfluss psychosozialer Arbeitsbedingungen bestand unabhängig von dem oben beschriebenen Einfluss des »privaten« psychosozialen Netzwerks.

Auf der Grundlage der bisherigen Forschungsergebnisse kommt dem psychosozialen Netzwerk ebenso wie abwechslungsreichen, selbst-

bestimmten Arbeitsbedingungen möglicherweise ein präventives Potential im Hinblick auf die Entstehung von Demenzerkrankungen zu. Umgekehrt könnte eine hohe Arbeitslosenzahl in Verbindung mit dem Abbau sozialer Leistungen den zukünftigen Anstieg der Zahl von Demenzerkrankungen beschleunigen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andreas Seidler, MPH

Institut für Arbeitsmedizin

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main

Theodor Stern-Kai 7

60590 Frankfurt/Main

a.seidler@em.uni-frankfurt.de

Literatur

- Alexander, G.E. et al. (1997): Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implication for the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatr.* 154: 165-72.
- Fabrigoule, C. et al. (1995): Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 43: 485-490.
- Fratiglioni, L. et al. (2000): Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 355: 1315-1319.
- Friedland, R.P. et al. (2001): Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 98: 3440-3445.
- Helmer, C. et al. (1999): Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology* 53: 1953-1958.
- Kauppinen, T.; Toikkanen, J.; Pukkala, E. (1998): From cross-tabulations to multipurpose information systems: a new job-exposure matrix. *Am. J. Ind. Med.* 33: 409-417.
- Kondo, K.; Niino, M.; Shido, K. (1994): A case-control study of Alzheimer's disease in Japan—significance of life-styles. *Dementia* 5: 314-326.
- Kropiunigg, U. et al. (1999): Psychosocial risk factors for Alzheimer's disease. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 49: 153-159.
- Laurin, D. et al. (2001): Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch. Neurol.* 58: 498-504.
- Mortimer J. (1988): Do psychosocial risk factors contribute to Alzheimer's disease? In: A. Henderson; J. Henderson (eds.): *Etiology of dementia of Alzheimer's type*. New York: John Wiley & Sons, 39-52.
- Satz, P. (1993): Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence of threshold theory. *Neuropsychology* 3: 273-293.
- Scarmeas, N. et al. (2001): Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 2236-2242.
- Seidler, A. et al. (2003): Association between the psychosocial network and dementia – a case-control study. *J. Psychiatr. Res.* 37: 89-98.
- Stern, Y. et al. (1992): Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 32: 371-375.