

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinisch-neuropsychologische Charakterisierung des  
*Subjective Cognitive Decline* und des moderaten  
Verlaufs der Alzheimer-Demenz

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Manuel Fuentes Casañ

aus Valencia (Spanien)

Datum der Promotion: 17.09.2021

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung .....	6
Abstract.....	7
<b>1. Einführung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Stadien der AD-Prävention.....	8
1.2 Subjective clinical decline (SCD).....	9
1.2.1 SCD: Definition .....	9
1.2.2 SCD, Alzheimer-Krankheit und die neuen therapeutischen Möglichkeiten.....	10
1.3 Demenzverlauf bei der Alzheimer-Krankheit .....	11
1.3.1 Fast AD-Demenz Progression.....	12
<b>2. Zielstellungen.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Methodik .....</b>	<b>15</b>
3.1 Kompetenznetz Demenz (KND) und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).....	15
3.2 Beschreibung der Stichproben .....	15
3.3 Beschreibung des Studiendesigns .....	17
3.4 Testverfahren .....	18
3.5 Statistische Auswertung .....	20
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
4.1 Ergebnisse der ersten Studie.....	23
4.2 Ergebnisse der zweiten Studie.....	24
4.3 Ergebnisse der dritten Studie.....	25
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>25</b>
5.1 Diskussion der Ergebnisse der ersten Studie .....	26
5.2 Diskussion der Ergebnisse der zweiten Studie .....	27
5.3 Diskussion der Ergebnisse der dritten Studie.....	28
5.4 Fazit .....	30
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>32</b>
<b>7. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung .....</b>	<b>39</b>
<b>8. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....</b>	<b>43</b>
8.1 Erste Studie: <i>Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE)</i> .....	43

8.2 Zweite Studie: <i>Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline</i> .....	53
8.3 Dritte Studie: <i>Identification of a Cascade of Changes in Activities of Daily Living Preceding Short-Term Clinical Deterioration in Mild Alzheimer’s Disease Dementia via Lead-Lag Analysis</i> .....	64
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>76</b>
<b>10. Komplette Publikationsliste .....</b>	<b>78</b>
<b>11. Danksagung .....</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A<math>\beta</math></b>	Beta-Amyloid
<b>AD</b>	Alzheimer's disease
<b>ADAS-cog 13</b>	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale
<b>ADL</b>	Activities of daily living
<b>ANCOVA</b>	Analysis of covariance
<b>ANOVA</b>	Analysis of variance
<b>ApoE</b>	Apolipoprotein E
<b>Bayer-ADL</b>	Bayer-Activities of Daily Living Scale
<b>BFI-10</b>	10-item short form of the Big Five Inventory
<b>BNT</b>	Boston Naming Test
<b>CDR-SOB</b>	Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes
<b>CERAD</b>	Consortium to Establish a Registry of Dementia
<b>CDT</b>	Clock Drawing Test
<b>CFA</b>	Confirmatory factor analysis
<b>CSF</b>	Cerebrospinal fluid
<b>DAP</b>	Diagnostic and Prognostic Study
<b>DELCODE</b>	DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>DZNE</b>	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
<b>ECog</b>	Everyday Cognition-Fragebogen
<b>ESS</b>	Epworth Sleepiness Scale
<b>FAQ</b>	Functional Activities Questionnaire
<b>FCSRT-IR</b>	Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall
<b>FDA</b>	U.S. Food and Drug Administration
<b>FDG</b>	Fluorodesoxyglucose
<b>GAI-SF</b>	Geriatric Anxiety Inventory – Short Form
<b>GDS</b>	15-item short form of the Geriatric Depression Scale
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases
<b>IF</b>	Impact Factor
<b>KND</b>	Kompetenznetz Demenzen
<b>LEQ</b>	Lifetime of Experiences Questionnaire
<b>LSNS-6</b>	Lubben Social Network Scale - 6

<b>MCI</b>	Mild Cognitive Impairment
<b>MMSE</b>	Mini Mental Status Examination
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging
<b>MRT</b>	Magnet-Ressonanz-Tomographie
<b>MWT-B</b>	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-B
<b>NINCDS-ADRDA</b>	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
<b>NPI-Q</b>	Neuropsychiatric Inventory Questionnaire
<b>N.S.</b>	Nicht signifikant
<b>PASE</b>	Physical Activity Scale for the Elderly
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PSQI</b>	Pittsburgh sleep quality index
<b>pTau</b>	Phospho-Tau
<b>RBD-Q</b>	REM sleep behavior disorder Questionnaire
<b>SCD</b>	Subjective Cognitive Decline
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SDMT</b>	Symbol–Digit–Modalities Test
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>WMS-R</b>	Wechsler Memory Scale-Revised
<b>WST</b>	Wortschatztest

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Nach aktuellem Forschungsstand gibt es wenig Daten zu einer verfeinerten Phänotypisierung des SCD als Prä-MCI-Risikostatus der AD-Demenz. Derartige Daten sind für AD-Präventionsstudien jedoch erforderlich. Ebenso ist die zeitliche Dynamik der Beeinträchtigung kognitiver Domänen und ADL bei der fortschreitenden AD inkonsistent und wenig bekannt. Die Dissertation zielte darauf ab, das Ausmaß geringfügiger neuropsychologischer Defizite und ihre Assoziation mit AD-Biomarkern bei Patienten mit SCD zu explorieren. Ein weiteres Ziel war es, die Kaskade von funktionellen sowie kognitiven Veränderungen vor einer kurzfristigen klinischen Verschlechterung der leichten AD-Demenz mittels lead-lag-Analyse zu untersuchen. Alle diese Ergebnisse könnten schließlich verwendet werden, um frühzeitige sekundäre bzw. tertiäre Präventionsmaßnahmen festzulegen. **Methodik:** Im Rahmen der DELCODE-Studie des DZNE wurde die Phänotypisierung des SCD durch zwei verschiedene multizentrische Beobachtungs- und Querschnittsstudien erforscht. Die Kohorte in jeder Studie umfasste 126 bzw. 240 Patienten mit SCD sowie 141 bzw. 209 gesunde Kontrollprobanden. Zudem wurden 65 bzw. 115 amnestische MCI- und 40 bzw. 77 AD-Demenzpatienten sowie 22 bzw. 44 erstgradige Verwandte eines AD-Demenzpatienten rekrutiert und als Vergleichsgruppen eingesetzt. Die Teilnehmer erhielten umfassende klinische und neuropsychologische Untersuchungen zusätzlich zu MRT, PET, APOE-Genotypisierung und Lumbalpunktion zur Identifizierung der AD-Pathologie im CSF. Weiterhin wurden im Rahmen der DAP-Studie des KND 164 Patienten mit leichter AD-Demenz nach 12 und 24 Monaten Follow-Up neuropsychologisch und klinisch ausführlich untersucht. Hier wurde eine lead-lag-Analyse der Veränderungen in kognitiven und funktionellen Scores durchgeführt, um die zeitliche Reihenfolge dieser Veränderungen auf einer Ordinalskala einzustufen. **Ergebnisse:** Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten Patienten mit SCD in der DELCODE Studien eine geminderte aber trotzdem durchschnittliche Leistung sowohl in klassischen kognitiven und funktionellen Tests als auch in der allgemeinen und domänenspezifischen kognitiven Leistung zusätzlich zu einer größeren Häufigkeit des ApoE-ε4-Allels und der AD-Pathologie im CSF. Die Unterschiede bei allen Werten zwischen der Kontrollgruppe und der MCI-Gruppe sowie der AD-Gruppe waren wie erwartet. In der DAP-Studie wurden über 24 Monate 86 moderate AD-Demenz Progressors identifiziert. Bei diesen Patienten übertraf ein gut definiertes Set von ADL alle anderen neuropsychologischen Scores in wiederholten lead-lag-Analysen. Der TMT-A und MMSE waren in allen lead-lag-Analysen ebenso zeitlich sensitive Variablen. **Schlussfolgerung:** Sowohl Patienten mit SCD, die sich im AD-Kontinuum befinden, als auch Patienten mit leichter AD-Demenz, die kurzfristig ADL-Veränderung erfahren, bieten ein großes Potenzial für *disease modifying* Therapien bzw. klinische, soziale und bekannte pharmakologische Interventionen, die die Abhängigkeitsphase verzögern.

## Clinical-neuropsychological characterisation of subjective cognitive decline and moderate course of Alzheimer's dementia

### Abstract

**Background:** According to the current state of research, there is little data on refined phenotyping of SCD as a pre-MCI risk status of AD dementia. However, this is required for AD prevention studies. Similarly, the temporal dynamics of cognitive and functional impairment with progressing AD are inconsistent. The dissertation aimed to explore the extent of minor neuropsychological deficits and their association with AD biomarkers in patients with SCD. Furthermore, an additional objective was to gain insight into the classical temporal cascade of specific cognitive and ADL changes before a short-term clinical worsening in mild AD dementia. Findings could be eventually used to implement early secondary or tertiary prevention measures, respectively. **Method:** As part of the DZNE's DELCODE study, the SCD phenotype was investigated through two different multicentre, observational, cross-sectional studies. The cohort in each study comprised 141 and 209 cognitively unimpaired control subjects as well as 126 and 240 patients with SCD, respectively. In addition, 65 and 115 patients with amnesic MCI, 40 and 77 patients with mild AD dementia, as well as 22 and 44 first-degree relatives of patients with AD dementia, were recruited and employed as comparison groups, respectively. Participants received extensive clinical and neuropsychological assessments, MRI, PET, APOE genotyping, and lumbar puncture to determine AD pathology. Moreover, as part of the DAP study of the KND, patients with mild AD dementia were followed at 12 and 24 months. Lead-lag analysis of changes in cognitive and functional scores was performed to chronologically rank the order of these changes on an ordinal scale. **Results:** Compared to the control group, patients with SCD from both DELCODE studies showed slightly poorer performance on classical cognitive and functional tests as well as on global and specific cognitive domains, with all mean scores in a range considered as unimpaired. Additionally, these patients demonstrated a higher frequency of the ApoE- $\epsilon$ 4 allele and AD pathology in the CSF. Differences in all measures between the control group and the MCI, as well as the AD groups, were as expected. In the DAP study, of 164 patients with mild AD Dementia, moderate disease progression was identified in 86 patients over 24 months. A well-defined set of ADL surpassed all neuropsychological measures in repeated lead-lag analysis in moderate progressors. The TMT-A and MMSE were also lagging variables in all lead-lag analyses. **Conclusion:** Patients with SCD in the AD continuum as well as patients with mild AD dementia who experience short-term changes in the ADL offer great potential for disease-modifying therapies or clinical, social, and pharmacological interventions that delay the dependency phase, respectively.

# 1. Einführung

## 1.1 Stadien der AD-Prävention

Die Alzheimer-Krankheit betrifft mehr als 35 Millionen Menschen weltweit [1] und ist ursächlich für ca. 70% aller Demenzerkrankungen [2]. Da der Hauptrisikofaktor für AD das Alter ist, steigt die Prävalenz der Krankheit mit zunehmender Alterung der Bevölkerung weltweit dramatisch an. Angesichts der mangelnden Fortschritte bei der Entwicklung eines Heilmittels für die AD und der hierdurch bedingten steigenden Kosten bei fortschreitender Demenz haben Mediziner, Gesundheitswissenschaftler und politische Entscheidungsträger einen großen Anreiz, mehr Ressourcen für die Frühdiagnose sowie die Entwicklung von AD-Therapeutika bereitzustellen [3]. Anfangs konzentrierten sich die diagnostischen sowie therapeutischen Maßnahmen auf an Demenz erkrankte Patienten, später verlagerte sich der Fokus auf das MCI-Stadium und erst im letzten Jahrzehnt wurde die Bedeutung des präklinischen AD-Stadiums erkannt. Das anfänglich stille und asymptomatische präklinische AD-Stadium ist durch eine Folge von pathophysiologischen Merkmalen gekennzeichnet, die sich mehrere Jahrzehnte vor dem Auftreten der klinischen Symptome manifestieren [4-5]. Daher liegt der Fokus klinischer Interventionen aktuell auf drei Stadien der AD-Prävention sowohl für gesunde Menschen als auch für an Demenz erkrankte Patienten. Die Primärprävention führt zur Risikominderung oder Verringerung der Krankheitsinzidenz bei kognitiv gesunden Menschen in der allgemeinen Bevölkerung durch Management von kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes, Bluthochdruck, Fettleibigkeit, etc.) sowie Lebensgewohnheiten (z.B. Rauchen, körperliche Aktivität, Ernährung, kognitive und soziale Stimulation) [4, 6]. Die Sekundärprävention bezeichnet die pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen zur Verlangsamung des Fortschreitens der präklinischen Erkrankung zur klinischen Erkrankung bei Risikopatienten. Hier weisen die Individuen kein MCI auf. Sie haben jedoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufgrund einer genetischen Veranlagung, positiver AD-Biomarker oder eines SCD ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MCI und sodann einer Demenz [2, 6]. Die tertiäre Prävention betrifft die Verringerung oder Verzögerung der kognitiven und funktionellen Einschränkungen bei diagnostizierten MCI- oder Demenzpatienten durch pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen [2, 6]. Die vorliegende Arbeit liefert Anhaltspunkte für Patienten mit SCD im AD-Kontinuum sowie Patienten mit leichter AD-Demenz, die zur sekundären bzw. tertiären Prävention beitragen können.



## 1.2 Subjective clinical decline (SCD)

### 1.2.1 SCD: Definition

Das Konzept des SCD wurde 1982 zum ersten Mal von Reisberg et al. *in der Global Deterioration Scale* beschrieben [7-8]. Die Skala beschreibt den kognitiven Zustand eines Individuums über sieben verschiedene Stadien. Jedes Stadium ist nummeriert (1-7) und beinhaltet verschiedene Merkmale, die ein spezifisches klinisches Bild beschreiben. Die Stadien 1 bis 3 sind die Vorstufen eines dementiellen Syndroms [d.h. (1) keine kognitiven Leistungseinbußen, (2) SCD und (3) MCI]. Die Stadien 4-7 stellen ein dementielles Syndrom dar [(4) leichtes dementielles Syndrom, (5) mittelschweres dementielles Syndrom, (6) mittelschweres bis schweres dementielles Syndrom und (7) schweres dementielles Syndrom)]. Die Autoren charakterisieren den SCD als das zweite Stadium der Global Deterioration Scale, welches subjektive Gedächtnisbeschwerden im Kontext einer intakten objektiven Gedächtnisleistung impliziert. Die subjektiven Beschwerden gehen dem symptomatischen Prä-Demenz-Stadium der AD – sprich dem MCI – voraus. Die Kriterien dieses Stadiums erforderten auch eine intakte Funktion in beruflichen und sozialen Situationen sowie ein angemessenes Maß an Besorgnis über die Symptome. Das SCD-Konzept erreichte bis zu seinem Wiederauftauchen in der Literatur ab 2005 ein relatives Plateau [9]. Verschiedene Begriffe wurden verwendet, um es zu charakterisieren, wie "subjektive kognitive Beschwerden", "subjektive kognitive Abnahme" oder "subjektive Gedächtnisbeschwerden" [9-10]. Im Jahr 2014 schlug eine internationale Arbeitsgruppe von Forschern und Klinikern, bekannt als SCD-Initiative, einen gemeinsamen Rahmen für die SCD-Forschung vor, der die Terminologie standardisierte und Kriterien bereitstellte [10]. Die vorgeschlagenen SCD-Kriterien wurden im Kontext der AD-Forschung entwickelt. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist jedoch bekannt, dass ein Großteil der Patienten mit SCD keine Demenz entwickeln werden [11]. Trotz allem können dieselben SCD-Kriterien heute auch im klinischen Kontext nützlich sein [11]. Diese umfassen zwei Hauptmerkmale: ein subjektives und ein objektives. Erstens ein selbst erlebter anhaltender Rückgang der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu einem zuvor normalen kognitiven Status, der nicht mit einem akuten Ereignis zusammenhängt. Dieses Kriterium lässt darauf schließen, dass der SCD einen Zustand des kognitiven Rückgangs aus der Sicht des Individuums widerspiegelt. Die Beobachtung eines solchen Rückgangs durch andere ist nicht erforderlich. Das zweite

Kriterium bezieht sich auf die alters-, geschlechts- und bildungsbereinigte Leistung bei standardisierten kognitiven Tests, die zur Klassifizierung von MCI oder prodromaler AD verwendet werden [10-11]. Als solches ist die Kognition des Individuums von einem objektiven Standpunkt aus unbeeinträchtigt.

*Jessen et al.* [11] gehen davon aus, dass folgende Merkmale – die sogenannten SCD-plus Merkmale – das Risiko eines MCI erhöhen: (1) Subjektiver Rückgang des Gedächtnisses unabhängig von der Leistung in anderen kognitiven Domänen; (2) Beginn des SCD in den letzten 5 Jahren; (3) Beginn des SCD mit 60 Jahren und mehr (4) Bedenken (Sorgen) im Zusammenhang mit dem SCD; (4) Dauer des SCD über die Zeit; (5) Inanspruchnahme klinischer Hilfe; (6) Bestätigung des kognitiven Rückgangs durch einen Beobachter. Die letzten beiden SCD plus-Merkmale (4 und 5) waren ursprünglich keine Merkmale [10] und wurden 2020 ergänzt [11]. Zu beachten ist, dass der SCD aktuell keine diagnostische Kategorie der ICD-11 oder des DSM-5 ist [11]. In diesem Sinne wird das SCD-Konzept eher als die Beschreibung eines klinischen Bildes als eine diagnostische Kategorie betrachtet.

### **1.2.2 SCD, Alzheimer-Krankheit und die neuen therapeutischen Möglichkeiten**

Prospektive Langzeitstudien an Personen, die an einer Form der Demenz erkrankten, legen nahe, dass der SCD durchschnittlich etwa 10 Jahre vor der Demenzdiagnose auftritt [12-13]. Zwei Drittel dieser Demenzfälle sind auf die AD zurückzuführen, während etwa ein Drittel anderen Ätiologien zugeschrieben wird [14]. Obwohl der SCD mit einem erhöhten Risiko für ein klinisches Fortschreiten zur Demenz verbunden ist, befinden sich nicht alle Patienten mit SCD im AD-Kontinuum [10-11, 15] oder werden einen MCI bzw. eine Demenz entwickeln [11]. Tatsächlich ergab eine Metaanalyse von epidemiologischen Längsschnittstudien an kognitiv unbeeinträchtigten Patienten mit SCD (mit 4,8 Jahren Follow-up-Daten im Durchschnitt) eine Progression zu MCI oder Demenz bei 26,6% bzw. 14,1% der Teilnehmer [16]. Dementsprechend ist eine genaue klinische Phänotypisierung des SCD, der einem *MCI due to AD* und einer AD-Demenz vorausgeht, besonders erforderlich. Einige Diskrepanzen in dieser Hinsicht werden im neuesten von der NIA-AA beschriebenen Forschungsrahmen hervorgehoben, in dem anhand verschiedener Schemata zwischen kognitivem Syndrom, AD-Biomarkern und Risiko eines kurzfristigen kognitiven Rückgangs klar unterschieden wird [17]. So spiegelt

das Stadium II des *numeric clinical staging*-Schemas ein Übergangsstadium im Alzheimer-Kontinuum zwischen kognitiver Normalität ohne SCD und MCI wider, das durch subjektive kognitive Beschwerden gekennzeichnet ist [17]. Trotz der Fortschritte auf diesem Gebiet im letzten Jahrzehnt ist der SCD studienübergreifend heterogen definiert. Dies kann zu Diskrepanzen in der Prävalenz der AD-Pathologie [18] und in der klinisch-neuropsychologischen Charakterisierung führen. Heterogene Definitionen können auf das Alter, den APOE-Status, das Zentrum, die Art der Rekrutierung (klinische oder bevölkerungsbasierte Datenbanken), die Größe der Stichprobe, die neuropsychologischen Testverfahren, die analysierten kognitiven Domänen, die verschiedenen Messprotokolle, das Vorhandensein eines spezifischen Hirnatrophiepatterns, die Art der subjektiven kognitiven Beschwerden sowie andere entscheidende Fragen zurückzuführen sein [10-11,14-15,18-21]. So wurde beispielsweise in einer aktuellen multizentrischen Studie, die SCD-Stichproben aus drei verschiedenen europäischen Gedächtniskliniken oder Konsortien analysierte, gezeigt, dass die Prävalenz abnormaler A $\beta$ 42-Konzentrationen, jedoch nicht von Tau- oder pTau(181) Konzentrationen, zwischen den Zentren unterschiedlich war [18]. Bei A $\beta$ 42-Anomalien wurde einen *center effect* beobachtet, der auf eine Heterogenität zwischen den Zentren hingewiesen hat und der nicht durch Alter, APOE-Genotyp oder die anderen eingeschlossenen Kovariablen erklärt wurde [18]. Die Standardisierung unter anderem von Konzepten und Messmethoden zusätzlich zur Beschreibung der relevanten Variablen und Kovariablen in diesem Zusammenhang würde eine verfeinerte Charakterisierung des SCD im AD-Kontinuum in verschiedenen Forschungsumgebungen fördern [10]. Gleichzeitig könnten Vergleichbarkeit und Synergien zwischen Studien hergestellt werden [10], die letztendlich die Kompensation oder die Wiederherstellung der relativen intakten kognitiven Funktion durch frühzeitige Anwendung von *disease modifying* Therapien sowie nicht pharmakologischer Interventionen erleichtern würden [9, 22] .

### **1.3 Demenzverlauf bei der Alzheimer-Krankheit**

Demenz ist ein Syndrom mit variablem Krankheitsverlauf, welches zu einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten führt, die schwerwiegend genug ist, um die alltagspraktischen Tätigkeiten des täglichen Lebens zu beeinträchtigen. Obwohl wenig darüber bekannt ist, wie sich Individuen nach einer Demenzdiagnose verändern, besteht

Einigkeit darüber, dass Veränderungen über verschiedene Zeitskalen und neuropsychologische Domänen hinweg auftreten [23]. Dies erklärt, warum sich die prädiktive Forschung auf so viele verschiedene Aspekte des Fortschreitens der Demenz konzentriert hat [23-24]. Die häufigste AD-Form – sprich die *late-onset* AD – ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die durch kognitive, funktionelle und Verhaltensänderungen gekennzeichnet ist [25] und die mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von ca. sieben Jahren nach der Diagnosestellung assoziiert wird [26]. Die Progressionsrate ist jedoch individuell unterschiedlich, wobei mehrere Studien über einen jährlichen Rückgang des MMSE zwischen 0,8 und 4,4 Punkten, mit einem Mittelwert von 1,5 Punkten im ersten Jahr und 2,5 Punkten nach dem zweiten Jahr berichteten [24].

### 1.3.1 Fast AD-Demenz Progression

Um die zukünftige Versorgung einer an AD erkrankten Person zu planen und familiäre und soziale Strategien rechtzeitig anzupassen, wäre es für Betroffene und ihre Angehörigen wichtig, die Dauer der Krankheit, die Geschwindigkeit der Progression und die geschätzte verbleibende Lebenszeit bis zum schweren Stadium zu kennen [24]. Darüber hinaus könnten Forschungs- und Behandlungsmaßnahmen auf den Verlauf der einzelnen Patienten im klinischen Bereich zugeschnitten werden [27-28], vor allem im Fall einer fast AD Progression. Daher besteht ein Bedarf an kognitiven und funktionellen Markern, zusätzlich zu anderen vorhandenen klinischen, genetischen und demographischen Markern, mit denen eine fast AD-Demenz frühzeitig erkannt werden kann [28]. Unter Verwendung des MMSE wurden bisher verschiedene Definitionen einer fast AD Progression vorgeschlagen wie (1) ein Verlust von  $\geq 6$  MMSE-Punkten pro Jahr [29]; (2) Prozentsatz der Abnahme des MMSE-Scores  $> 25\%$  nach einem Jahr [30]; (3) MMSE-*differential Score* unter dem Gesamtstichprobenmedian [31]. Weitere kognitive Testverfahren und neuropsychologische Skalen zu diesem Zweck wurden ebenso beschrieben [23], wobei die Anwendung von grundlegenden und instrumentellen ADL-Skalen eher selten war. Unter Verwendung verschiedener Definitionen von fast AD Progression machen ungefähr 10% bis 30% der AD-Fälle diesen Phänotyp aus [29]. Trotz des enormen Interesses im klinischen und Forschungsbereich sind das Konzept und die Art der Analysen einer fast AD Progression heute noch weit davon entfernt, einen allgemeinen Konsens zu erzielen. Methodische oder konzeptionelle Probleme in dieser

Hinsicht stellen sich wie folgt dar: 1) Es besteht keine Festlegung bezüglich der Definition einer fast AD Progression, ob sie durch die Überlebenszeit oder die Rate des kognitiven Rückgangs gekennzeichnet sein sollte und anhand welcher neuropsychologischen Testverfahren oder Bewertungsmethoden letztere bestimmt werden sollte [1, 29]; 2) Häufig besteht keine einheitliche Definition des Zeitpunkts des Beginns einer fast AD Progression, so dass unklar ist, ob der Patient zum Zeitpunkt der Baseline die Kriterien für MCI oder Demenz erfüllte [1]; 3) Überwiegend gehen die Forscher von einem linearen neuropsychologischen Rückgang bei der AD aus, andere schlagen jedoch drei oder sogar sechs verschiedene Verläufe vor [29]; 4) Häufig fehlt eine hinreichende Charakterisierung von Komorbiditäten und anatomischen sowie kognitiven Untertypen der AD. Diese sind häufige Störfaktoren, die sich auf die Beschleunigung der Mortalität und die Bewertung der Rate des kognitiven Rückgangs auswirken [1, 32-33]; 5) Nur wenige Studien haben sich auf die Analyse der ADL und der neuropsychiatrischen Variablen konzentriert. Das bedeutet, dass ein großer Teil der Literatur sich nur auf kognitive Variablen bezieht und daher die Vorhersagekraft der anderen Variablen nicht exploriert wurde; 6) Es fehlen Longitudinalstudien, die die Veränderung neuropsychologischer Variablen im Zeitverlauf unabhängig von ihrem Schweregrad analysieren. Das führte bisher nur zu einer Analyse der pathologischen Variablen.

Die Implementierung neuer methodischer Ansätze und Marker könnte neue Erkenntnisse und mehr Klarheit in der vorhandenen Literatur zur fast AD-Demenz Progression einbringen und die Umsetzung von frühzeitigen Maßnahmen auf der Grundlage der Tertiärprävention erleichtern.

## **2. Zielstellungen**

Die erste Studie untersucht, inwiefern sich Patienten mit SCD, die über Gedächtnisambulanzen rekrutiert werden, in einigen ausgewählten klassischen kognitiven Testverfahren und funktionellen Skalen, ApoE-Genotyp und einigen spezifischen CSF-Biomarkern für AD von gesunden Kontrollprobanden ohne SCD unterscheiden. Zudem wurden MCI- und AD-Demenzpatienten sowie erstgradige Verwandte von AD-Demenzpatienten rekrutiert und als Vergleichsgruppen eingesetzt. Über die AD-Biomarker hinaus würde die Identifizierung von zeitsparenden und einfach anzuwendenden neuropsychologischen Testverfahren, die eine subtile aber

nachweisbare kognitive Dysfunktion im SCD-Stadium erfassen könnten, die Charakterisierung dieses klinischen Bildes und die Früherkennung der AD-Risikopatienten verbessern. Ziel dieser Studie war die Entwicklung eines verfeinerten Verständnisses des SCD-Konzepts als Prä-MCI-Risiko-Stadium der AD-Demenz, das für eine Anreicherungsstrategie für das *late-stage* der präklinischen AD sowie für die frühzeitigen nicht-pharmakologischen Interventionen in Rahmen der sekundären Prävention von Interesse ist.

Die zweite Studie ging der Frage nach, inwiefern sich Patienten mit SCD, die über Gedächtnisambulanzen rekrutiert werden, in der allgemeinen und vor allem domänenspezifischen kognitiven Leistung von gesunden Kontrollprobanden ohne SCD unterscheiden. Darüber hinaus wurde untersucht, ob domänenspezifische kognitive Scores, die mittels einer CFA aus den neuropsychologischen Testverfahren der DELCODE Studie abgeleitet werden können, eine Assoziation mit der Anzahl der *self-experienced/informant-reported* Domänen mit kognitivem Rückgang, dem ApoE-Genotyp sowie einigen spezifischen CSF-Biomarkern für AD aufweisen. Ziel dieser Studie war es, nachweisbare subtile Dysfunktionen in den Scores spezifischer kognitiver Domänen bei Patienten mit SCD zu identifizieren, die eine Assoziation mit AD-Biomarkern aufweisen und die sich von gesunden Kontrollprobanden ohne SCD unterscheiden. Über die AD-Biomarker hinaus könnten empfindliche domänenspezifische kognitive Scores zur Charakterisierung des SCD beitragen, als sensitive *outcome measures* sowohl in Studien zu Risikofaktoren als auch in *disease modifying trials* dienen und die Anwendung frühzeitiger nichtpharmakologischer Interventionen in Rahmen der sekundären Prävention bei Patienten mit SCD erleichtern.

Die dritte Studie untersucht die chronologische Reihenfolge der Veränderungen in funktionellen und kognitiven Scores über zwei Jahre, die zu einer schnellen klinischen Verschlechterung bei Patienten mit einer vorhandenen leichten AD-Demenz führen. Da die funktionellen Variablen von mehreren kognitiven Domänen aufrechterhalten werden, könnten sie folglich noch empfindlicher für eine bevorstehende schnelle klinische Verschlechterung als klassische kognitive Testverfahren sein. Aus diesem Grund wurde angenommen, dass die klinische Verschlechterung in einem neuen ADL-composite Score und nicht in klassischen kognitiven Testverfahren beginnen wird. Ziel dieser Studie war es, die funktionellen und kognitiven Scores zu identifizieren, die sich am frühesten

bei Alzheimer-Demenz Patienten, die eine kurzfristige und schnelle klinische Verschlechterung zeigen, ändern. Die Anwendung dieser Scores im klinischen Kontext könnte zur Früherkennung einer schnellen klinischen Verschlechterung bei Patienten mit einer leichten AD-Demenz beitragen. Dies könnte zur Implementierung klinischer und psychosozialer Interventionen in Rahmen der tertiären Prävention weit im Voraus führen, so dass in der Folge das Fortschreiten der Abhängigkeitsphase verzögert werden könnte.

### **3. Methodik**

#### **3.1 Kompetenznetz Demenz (KND) und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)**

Die hier vorgestellten Studien entstammen unter anderem den Gedächtnisambulanzen der Psychiatrie der Charité Campi Benjamin Franklin sowie Berlin-Buch, die Teil des KND und des DZNE sind. Im Rahmen der DAP und der DELCODE Studien haben das KND bzw. das DZNE als öffentlich-rechtlich geförderte multizentrische Projekte universitärer Gedächtnisambulanzen und Zentren über 1600 bzw. 1000 Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Verlauf untersucht. Parallel zum Krankheitsverlauf mit regelmäßigen klinischen und neuropsychologischen Untersuchungen wurde eine Vielzahl von Biomarkern erhoben und eine große Biomarker-Datenbank angelegt.

#### **3.2 Beschreibung der Stichproben**

Die teilnehmenden ambulanten Patienten und gesunden Kontrollprobanden der ersten Studie stammten aus 10 Gedächtnisambulanzen Deutschlands in Rahmen der DELCODE-Studie des DZNE. Daran nahmen insgesamt 105 Patienten teil, von denen 65 einen amnestischen MCI (Alter:  $72,8 \pm 5,2$ ; MMSE:  $28,0 \pm 1,6$ ) und 40 eine AD-Demenz (Alter:  $72,8 \pm 7,1$ ; MMSE:  $23,6 \pm 3,3$ ) hatten. Zudem nahmen 141 gesunde Kontrollprobanden ohne SCD (Alter:  $68,6 \pm 5,1$ ; MMSE:  $29,4 \pm 0,9$ ), 126 Patienten mit einem SCD (Alter:  $71,4 \pm 5,7$ ; MMSE:  $29,1 \pm 1,0$ ) und 22 erstgradige Verwandte eines AD-Demenzpatienten mit oder ohne SCD (Alter:  $64,8 \pm 4,5$ ; MMSE:  $29,0 \pm 1,2$ ) teil.

Die teilnehmenden ambulanten Patienten und gesunden Kontrollprobanden der zweiten Studie stammten ebenso aus 10 Gedächtnisambulanzen Deutschlands im Rahmen der DELCODE-Studie des DZNE. Es nahmen insgesamt 240 Patienten mit SCD (Alter:  $71,1$

$\pm 5,72$ ; MMSE:  $29,2 \pm 1,06$ ) und 209 gesunde Kontrollprobanden ohne SCD (Alter:  $68,7 \pm 5,72$ ; MMSE:  $29,4 \pm 0,85$ ) teil. Zudem wurden drei Gruppen nur in einer Modellschätzung verwendet, um domänenspezifische kognitive Scores abzuleiten (amnestische MCI:  $n = 115$ ; AD-Demenz:  $n = 77$ ; erstgradige Verwandte eines AD-Demenzpatient mit oder ohne SCD:  $n = 44$ ).

Die teilnehmenden ambulanten Patienten und Kontrollprobanden der dritten Studie stammten aus 12 Gedächtnisambulanzen Deutschlands im Rahmen der DAP-Studie des KND, wobei insgesamt 78 slow (Alter:  $69 \pm 7,76$ ; MMSE:  $24,6 \pm 2,49$ ) und 86 moderate (Alter:  $72,3 \pm 8,26$ ; MMSE:  $23,3 \pm 3,09$ ) AD-Demenz Progressors teilnahmen.

Das Alter aller Kontrollprobanden und Patienten der drei Studien lag zwischen 60 und 85 Jahren. Eine unterzeichnete Einverständniserklärung jedes Teilnehmers liegt vor. Alle Teilnehmer hatten einen Studienpartner. Die Studienprotokolle wurden von lokalen institutionellen Prüfungsausschüssen und Ethikkommissionen aller Teilnehmerstandorte genehmigt. Die verschiedenen Zielgruppen sowie die gesunden Kontrollprobanden wurden in allen Studien wie folgt definiert [34]:

**SCD:** Die klinischen Kriterien eines SCD der SCD-Initiative werden erfüllt [10, 21]. Eine subjektive kognitive Verschlechterung bereitet dem Patienten Sorge, so dass aus eigener Initiative zur Abklärung eine Gedächtnisambulanz oder ähnliche Einrichtung aufgesucht wird (Zeitpunkt des Auftretens innerhalb der letzten 6 Monate bis 5 Jahre). Punktzahl im normalen Bereich in allen ausgewählten kognitiven Tests im Rahmen der diagnostischen Abklärung in der Gedächtnisambulanz (d.h. Punktzahl liegt nicht  $\geq 1,5$  SD unterhalb der entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm).

**MCI:** Die klinischen Kriterien eines MCI der *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* werden erfüllt [35]. Der Patient zeigt objektivierbare Einbußen in den ausgewählten kognitiven Testverfahren (d.h. Punktzahl liegt  $\geq 1,5$  SD unterhalb der entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm). Patient, Informant und/oder behandelnder Arzt berichtet eine Verschlechterung der kognitiven Leistung, die Anlass zu Sorge geben. Die Kriterien einer Demenz [36] sind nicht erfüllt. Die Ergebnisse von mindestens einem mnestischen Test müssen unterdurchschnittlich sein.



**AD-Dementia:** Die klinischen NINCDS-ADRDA-Kriterien einer möglichen AD-Demenz werden erfüllt [36] und der Pat. erreicht  $\geq 18$  Punkte beim MMSE.

***Slow AD-Demenz Progressors:*** Patienten mit einer leichten AD-Demenz in der Baseline-Visite und einer Verschlechterung von weniger als 2 Punkten beim CDR-SOB innerhalb von 24 Monaten.

***Moderate AD-Demenz Progressors:*** Patienten mit einer leichten AD-Demenz in der Baseline-Visite und einer Verschlechterung von gleich oder mehr als 2 Punkten beim CDR-SOB innerhalb von 24 Monaten.

**Erstgradige Verwandte eines AD-Demenzpatienten:** Schriftliche fachärztliche Diagnose einer AD-Demenz des Verwandten liegt vor. Mit oder ohne SCD. Sie müssen bei kognitiven Testverfahren während der Baseline-Visite eine Punktzahl im Normalbereich erreichen (d.h. Punktzahl liegt nicht  $\geq 1,5$  SD unterhalb der entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm).

**Gesunde Kontrollprobanden:** Es liegt kein SCD vor. Die Punktzahlen müssen bei kognitiven Testverfahren während der Baseline-Visite im Normalbereich liegen (d.h. Punktzahl liegt nicht  $\geq 1,5$  SD unterhalb der entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm). Die gesunden Kontrollprobanden haben keine an einer Demenz erkrankten Verwandten ersten Grades.

### **3.3 Beschreibung des Studiendesigns**

Die erste und zweite Publikation waren multizentrische Beobachtungs- und Querschnittsstudien im Rahmen der DELCODE Studie basierend auf den Daten der Baseline-Visite. Die Patienten und gesunden Kontrollprobanden unterzogen sich mehreren diagnostischen Untersuchungen. Es wurden eine ausführliche Anamnese sowie körperliche, neurologische und neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt. Zudem erfolgten eine Blut-, Urin- und FDG-PET-Untersuchung sowie eine Analyse zur Identifizierung von AD-Pathologie im CSF, eine ApoE-Genotypisierung und eine MRT des Neurokraniums. Die zweite Studie wurde zu einem späteren Zeitpunkt der Rekrutierung durchgeführt und basierte auf einer neuen Datenerhebung mit mehr Teilnehmern als in der ersten Studie. Diese Studie konzentrierte sich hauptsächlich auf

die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung und der ApoE-Genotypisierung sowie die Identifizierung von AD-Pathologie im CSF.

Die dritte Studie war eine multizentrische Beobachtungs- sowie Longitudinalstudie basierend auf den Daten der AD-Demenzpatienten der DAP-Studie des KND. Die Patienten unterzogen sich in der Baseline-Visite mehreren diagnostischen Untersuchungen. Es wurden eine ausführliche Anamnese sowie körperliche, neurologische und neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt. Zudem erfolgten eine Analyse zur Identifizierung von AD-Pathologie im CSF und eine MRT des Neurokraniums. Follow-up-Visiten fanden nach 12 und 24 Monaten statt. Bei diesen Visiten wurden dieselben neuropsychologischen Untersuchungen wie zum Zeitpunkt der Baseline durchgeführt.

### **3.4 Testverfahren**

Die Tests für die neuropsychologische Batterie der ersten und zweiten Studie wurden ausgewählt, um folgende Ziele zu erreichen: Vergleichbarkeit mit ähnlichen laufenden Studien zur prodromalen und präklinischen AD; Messung spezifischer kognitiver Domänen und einschließlich Tests, die in kognitiven *composite Scores* zur Verfolgung des kognitiven Rückgangs verwendet wurden [37]. So umfasste die Testbatterie der ersten und zweiten Studie die folgenden neuropsychologischen Testverfahren: CERAD, ADAS-cog 13, FCSRT-IR, WMS-R Logical Memory Story A, WMS-R Digit Span, semantische Flüssigkeit (Tiere und Lebensmittel), BNT (15-Items Kurzversion analog zur CERAD-Batterie, ergänzt durch 5 seltene Items aus der Langversion), mündliche Version des SDMT, TMT A und B und CDT (*drawing* und *copying*). Zusätzlich zu diesen etablierten Tests wurden zwei neu entwickelte computergestützte Tests implementiert: der *Face Name Associative Recognition Test* zur Messung des assoziativen Gedächtnisses [38] und eine *Flanker task* zur Messung der exekutiven Aufmerksamkeitskontrolle [39]. Das klinische Assessment umfasste den CDR, GDS, GAI-SF, NPI-Q, FAQ und MWT-B. Für die Einschätzung der Risikofaktoren wurden folgende Instrumente verwendet: BFI-10, LEQ, PASE, LSNS-6, PSQI, ESS, ECog und RBD-Q.

Die zweite Studie umfasste dieselbe neuropsychologische Untersuchung sowie dieselben zwei neu entwickelten computergestützten Tests wie in der ersten Studie.

Zudem wurde das SCD-Interview für alle Studienteilnehmer und ihre jeweiligen Studienpartner angewendet, wobei die Anzahl der benannten Domänen mit kognitivem Rückgang (d.h. Gedächtnis, Sprache, Planung, Aufmerksamkeit, andere; Maximum Score = 5) addiert wurde [40].

Bei der dritten Studie wurde der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung mit Hilfe des CDR-SOB, CERAD, WMS-R Logical Memory Story, MMSE, TMT A und B sowie CDT erhoben. Im Hinblick auf die Analyse der Beeinträchtigung der alltagspraktischen Tätigkeiten stand im Mittelpunkt dieser Studie die Bayer-ADL Skala. Einige der Hauptanalysen dieser Studie basierten ebenso auf dieser Skala. Zudem wurden zwei Bayer-ADL composite Scores (B-ADL-HIGH und B-ADL-LOW) aus zwei ehemaligen Studien angewendet [41-42]. Der Verlag, der die B-ADL in Deutschland vermarktet, definiert diese Skala wie folgt:

*Die B-ADL ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Alltagskompetenz bei älteren Patienten mit Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die hauptsächliche Zielgruppe sind zu Hause lebende ältere Menschen, die unter leichten kognitiven Störungen oder leichter bis mittelschwerer Demenz leiden. Mit 25 Items wird auf einer jeweils zehnstufigen Skala eingestuft, welche Alltagsprobleme bei den Patienten nachweisbar sind. Die Einschätzung erfolgt anhand der Angaben der primären Bezugs- oder Betreuungsperson. Das Spektrum erfasster Symptome reicht von Schwierigkeiten bei der Körperpflege, über Probleme, sich an einer Unterhaltung zu beteiligen, bis zu der Organisation des Haushaltes. Die letzten fünf Fragen beziehen sich auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Als Maß wird über alle Items ein Globalwert ermittelt [43].*

Die BAYER-ADL Skala enthält die folgenden Items:

1. Mit Alltagsaktivitäten zurechtzukommen
2. Für sich selbst zu sorgen
3. Selbst und ohne Aufsicht ihre/seine Medikamente zu nehmen
4. Körperpflege
5. Wichtige Verabredungen einzuhalten oder Termine zu beachten
6. Sich auf das Lesen zu konzentrieren
7. Zu beschreiben, was sie/er gerade gesehen oder gehört hat
8. Sich an einer Unterhaltung zu beteiligen
9. Ein Telefon zu benutzen
10. Eine Nachricht für jemanden entgegenzunehmen

11. Spazieren gehen, ohne sich zu verlaufen
12. Einkäufe zu machen
13. Essen zuzubereiten
14. Geld richtig abzuzählen
15. Ihre/Seine finanziellen Angelegenheiten selbst zu regeln
16. Jemandem, der nach dem Weg fragt, Auskunft zu geben
17. Haushaltgeräte zu benutzen
18. Sich an einem unbekanntem Ort zurechtzufinden
19. Verkehrsmittel selbstständig zu benutzen
20. Ihre/seine Freizeitaktivitäten auszuüben
21. Eine Angefangene Tätigkeit nach kurzer Unterbrechung fortzusetzen
22. Zwei Dinge gleichzeitig zu tun
23. Mit ungewohnten Situationen fertig zu werden
24. Ihren/Seinen Täglichen Aktivitäten nachzugehen, ohne dass größere Missgeschicke passieren
25. Eine Aufgabe unter Druck auszuführen

### **3.5 Statistische Auswertung**

In allen drei Studien wurden die Daten auf Normalverteilung getestet bevor entsprechende parametrische bzw. nicht-parametrische Tests für den Gruppenvergleich von demographischen sowie neuropsychologischen Variablen und AD-Biomarker herangezogen wurden. Zu diesem Zweck wurde bei den ersten beiden Studien einen QQ-Plot verwendet, während bei der dritten Studie der Shapiro-Wilk-Test verwendet wurde. Die Datenauswertung erfolgte mittels SPSS 22.0 und SPSS 23.0 for Windows bzw. R-package mice version 2.3.0 (R-version 3.4.0). Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % angenommen ( $\alpha < 0,05$ ). Parametrische Verfahren enthielten unter anderem: Student's t-test, Welch's unequal variances t-test, F-Test, ANOVA und ANCOVA. Zu den nichtparametrischen Verfahren zählte der Chi-Quadrat-Test. Die Effektstärke wurde mittels Cohen's *d* und Odds-Ratio berechnet. In Bezug auf die Regressionsanalysen wurden logistische sowie multiple Regressionen durchgeführt. Die Korrelationskoeffizienten wurden mit Pearson *r* und Spearman's Rho berechnet.

Bei der zweiten Studie wurde eine CFA angewendet, um kognitive domänenspezifische Scores aus den neuropsychologischen Testverfahren der DELCODE Studie abzuleiten. Die CFA wurde in Mplus7 [44] unter Verwendung einer robusten Maximum-Likelihood-Methode durchgeführt. Die Varianz und der Mittelwert der latenten Faktoren wurden auf eins bzw. null festgelegt. Die Zuordnung von Indikatorvariablen zu latenten Faktoren wurde aus zwei früheren CFA mit ähnlichen Testbatterien und mit Schwerpunkt auf präklinischer und prodromaler AD, nämlich den ADNI [45] und WRAP Studien [46], gezogen. Basierend darauf wurde eine 5-Faktor-Struktur mit interkorrelierten Faktoren getestet: Lernen und Gedächtnis, Sprachfähigkeiten, Exekutivfunktionen und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuo-räumliche Funktionen sowie Arbeitsgedächtnis. Faktor-*Score-estimates* der latenten Variablen wurden unter Verwendung der Regressionsmethode extrahiert. Es wurden *factor determinacy coefficients* berechnet, um sicherzustellen, dass die Faktor-Scores die latenten Faktoren angemessen darstellen. Ein Score für die allgemeine kognitive Leistung als Durchschnitt der fünf domänenspezifischen kognitiven Leistungswerte wurde ebenso berechnet. Die gesunden Kontrollprobanden und die Patienten mit SCD wurden im Hinblick auf ihre Leistung in den Faktor-Scores verglichen. Die Faktor-Score-Werte wurden unter Verwendung einer z-Transformation neu skaliert, wobei der Mittelwert und die SD aus den gesunden Kontrollprobanden entnommen wurden.

Um alle lead-lag-Analysen der dritten Studie durchführen zu können, wurde jede funktionelle und kognitive Variable durch ein Profil beschrieben, das drei Zeitpunkte umfasste: Baseline, Follow-up-1 und Follow-up-2 Messungen. Zur Rauschunterdrückung und zum Vergleich verschiedener Variablen wurde die Änderung der Variablen gemäß den Quintilen der vollständigen Variablenverteilung in fünf diskrete Kategorien unterteilt, nämlich sehr niedrig, niedrig, mittel, hoch und sehr hoch (20%, 40%, 60%, 80%, 100%). Daher wurden die Daten der Variablen in fünf gleich große Teile (20% Quantile) aufgeteilt.

Um festzustellen, ob eine Variable vor einer anderen führt, wurden Standard-Kreuzkorrelationskoeffizienten der diskretisierten Profile patientenweise berechnet und für alle Patienten gemittelt. Daher waren die durchschnittlichen lead-lag-Koeffizienten das Ergebnis der Kreuzkorrelation jeder Variablen mit allen anderen. Die Variablen wurden nach Median-lead-lag-Koeffizienten eingeordnet. Eine Veränderung bei Items mit

positiven und hohen Median-lead-lag-Koeffizienten tritt bei moderaten AD-Demenz Progressors früher auf.

Für zwei Variablen einer gegebenen Stichprobe wurde die Kreuzkorrelation der Profile  $p_1$  und  $p_2$  (jeweils bestehend aus den drei diskretisierten Werten) wie folgt berechnet:

$$\frac{p_1 - \text{mean}(p_1)_{[V1..V2]}}{sd(p_1)} \cdot \frac{p_2 - \text{mean}(p_2)_{[V2..V3]}}{sd(p_2)} \cdot (n - 1) -$$

$$\frac{p_1 - \text{mean}(p_1)_{[V2..V3]}}{sd(p_1)} \cdot \frac{p_2 - \text{mean}(p_2)_{[V1..V2]}}{sd(p_2)} \cdot (n - 1)$$

Ein Bootstrapping-Verfahren wurde verwendet, um die interne Validität abzuschätzen. Unter Verwendung dieses Verfahrens wurde die  $p$ -Werte für die Median-lead-lag Koeffizienten sowie die vollständigen lead-lag-Analysen berechnet.

Um ein Resampling durchzuführen, wurden die Zeitprofile jedes Patienten gemischt, gefolgt von einer erneuten Analyse. So wurden lead-lag-Koeffizienten für 1000 Resampling-Replikationen neu berechnet. Für jede Variable wurde eine Normalverteilung unter Verwendung der Median lead-lag Koeffizienten an das entsprechende Resampling angepasst. Die geschätzte Normalverteilung wurde verwendet, um den  $p$ -Wert einer gegebenen Variablen zu berechnen. Die *False Discovery Rate* wurde mit der *Benjamini-Hochberg procedure* kontrolliert. Die Nullhypothese war, dass der Median-lead-lag-Koeffizient Zufall war. Ein signifikanter  $p$ -Wert zeigte keine Zufälligkeit an. Unter Verwendung eines Bootstrapping-Verfahrens wurde zudem der  $p$ -Wert für die vollständigen lead-lag-Analysen berechnet. So wurde die Varianz der ursprünglichen Median-lead-lag-Koeffizienten mit der Varianz von 1000 *Resamples* verglichen. Eine angepasste Normalverteilung unter Verwendung der 1000 neuen resampled Varianzen (Hintergrundverteilung) wurde verwendet, um den  $p$ -Wert zu berechnen.

Da diese lead-lag-Analyse speziell für diese Studie angepasst wurde, bestand keine gute Referenz für die Interpretation der absoluten Werte der Median-lead-lag-Koeffizienten. Es wurde jedoch das Resampling mittels eines Bootstrapping-Verfahrens angewendet, um dieses Problem zu lösen. Diese Methode liefert eine Referenz für das, was von zufälligen Daten erwartet werden kann. Deshalb wurden in diesem Manuskript nicht die

absoluten Werte der Median-lead-lag-Koeffizienten bewertet, sondern die Reihenfolge der Variablen. Zusammen mit dem Resampling ist dies wahrscheinlich die geeignete Art der Interpretation der Ergebnisse.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der ersten Studie

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden zeigten die Patienten mit SCD eine etwas niedrigere Leistung bei kognitiven und funktionellen Testverfahren [ADAS-cog 13 ( $p < 0,01$ ), CDR-Gesamtscore ( $p < 0,001$ ), CDR-SOB ( $p < 0,001$ ) und FAQ ( $p < 0,001$ )], wobei alle Durchschnittswerte in einem Bereich lagen, der als unbeeinträchtigt angesehen werden kann. Die CSF-A $\beta$ 42 Konzentration war gemindert in der SCD-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollprobandengruppe ( $p$ -Wert =  $< 0,05$ ; Cohen's  $d = 0,44$ ). Die Einbeziehung des Alters als Kovariable ergab einen *marginally significant* Unterschied ( $p = 0,084$ ), während das Alter keinen signifikanten Effekt hatte ( $p = 0,51$ ). Es gab keine Gruppenunterschiede in den total-Tau oder pTau Konzentrationen zwischen SCD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden, während die Werte der A $\beta$ 42/Tau Ratio in der SCD-Gruppe signifikant gemindert waren ( $p < 0,05$ ; Cohen's  $d = 0,5$ ). Dieser Effekt war nach Kontrolle des Alters nicht mehr signifikant ( $p = 0,11$ ), während das Alter einen signifikanten Effekt hatte ( $p = 0,037$ ). Ebenso war die Anzahl der Patienten in der SCD-Gruppe, deren A $\beta$ 42/Tau Ratio unter dem AD-Typ *cutoff* Wert lag, signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ). Die Odds Ratio des SCD in Bezug auf den Nachweis der AD-Pathologie gemäß der A $\beta$ 42/Tau Ratio betrug 2.62 (*confidence interval* = 0,917-7,487;  $p = 0,072$ ) mit Anpassung an das Alter. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden zeigten die Patienten mit SCD eine größere Häufigkeit des ApoE- $\epsilon$ 4-Allels (17,6% vs 32,5%;  $p < 0,01$ ). Die Unterschiede bei allen Maßnahmen zwischen der Kontrollgruppe und der MCI-Gruppe sowie AD-Gruppe waren wie erwartet. Bis auf eine signifikante größere Häufigkeit des ApoE- $\epsilon$ 4-Allels bei den erstgradigen Verwandten eines AD-Demenzpatienten ( $p < 0,05$ ) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dieser Gruppe und den gesunden Kontrollprobanden beobachtet.

## 4.2 Ergebnisse der zweiten Studie

Das vorgeschlagene Fünf-Faktoren-Modell erzielte eine gute Modellanpassung (*Root Mean Square Error of Approximation* = 0,047). In der SCD-Gruppe war eine größere Häufigkeit des ApoE- $\epsilon$ 4-Allels im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden erkennbar ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden zeigten die Patienten mit SCD eine etwas niedrigere Leistung (Cohen's  $d \approx 0,25-0,5$ , angepasst an Alters- und Geschlechtsunterschiede mit ANCOVA) in Bezug auf das Gedächtnis sowie das Lernen ( $p < 0,05$ ), die Exekutivfunktionen ( $p < 0,05$ ), die Sprachfähigkeiten ( $p < 0,05$ ) und die allgemeine kognitive Leistung ( $p < 0,05$ ). Die Ergänzung des APOE-Status als Kovariable änderte dieses Ergebnismuster nicht und es wurden keine Haupteffekte des ApoE-Status beobachtet. Zudem war eine niedrigere Leistung in diesen vier kognitiven Domänen moderat assoziiert ( $r \approx 0,3$ ) mit niedrigeren CSF-A $\beta$ 42/40 und CSF-A $\beta$ 42/p-Tau(181) Werten in der gesamten Stichprobe und besonders in der SCD-Gruppe. Die Untergruppenanalyse zeigte, dass konsistente Assoziationen zwischen einer geminderten objektiven kognitiven Leistung und CSF-Biomarkern für AD in der Gruppe von Patienten mit SCD, jedoch nicht in der Gruppe mit gesunden Kontrollprobanden vorhanden waren ( $p$ -Werte zwischen  $< 0,01$  und  $< 0,05$ ). Die Ergänzung des ApoE- $\epsilon$ 4-Allels als Kovariable änderte dieses Ergebnismuster nicht und es wurden keine Haupteffekte des ApoE-Status beobachtet. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit SCD im Hinblick auf die CSF total-Tau, pTau(181)-Konzentrationen sowie die Werte der A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 sowie A $\beta$ 42/pTau(181)-Ratio. Zudem fanden sich in der vollständigen Stichprobe signifikante Assoziationen zwischen einer geminderten objektiven kognitiven Leistung und der Anzahl der *self-experienced/informant-reported* Domänen mit kognitivem Rückgang ( $p$ -Werte zwischen  $< 0,01$  und  $< 0,05$ ). Diese Assoziationen waren für den *informant-report* stärker. In der Untergruppenanalyse zeigten sich jedoch nur konsistente Assoziationen zwischen geminderten objektiven kognitiven Leistungen und der Anzahl der *informant-reported* Domänen mit kognitivem Rückgang bei der Gruppe mit SCD-Patienten ( $p$ -Werte zwischen  $< 0,01$  and  $< 0,05$ ).



### 4.3 Ergebnisse der dritten Studie

In einer ersten lead-lag-Analyse mit moderaten AD-Demenz Progressors mit den 25 Items der BAYER-ADL Skala gingen die Items "Zwei Dinge gleichzeitig zu tun" ( $p < 0,001$ ), "Ihre/Seine finanziellen Angelegenheiten selbst zu regeln" ( $p < 0,001$ ), "Sich an einem unbekanntem Ort zurechtzufinden" ( $p < 0,01$ ) und „Essen zuzubereiten“ ( $p < 0,05$ ) allen anderen B-ADL Items voraus. Zusätzlich hatten die B-ADL Items „Mit ungewohnten Situationen fertig zu werden“, „Eine Aufgabe unter Druck auszuführen“, „Selbst und ohne Aufsicht ihre/seine Medikamente zu nehmen“, „Einkäufe zu machen“, „Eine Nachricht für jemanden entgegenzunehmen“ und „Wichtige Verabredungen einzuhalten oder Termine zu beachten“ Median-lead-lag-Koeffizienten  $> 0$ . Unter Verwendung eines Bootstrapping-Verfahrens betrug der  $p$ -Wert für die vollständige lead-lag-Analyse  $< 0,001$ . Die 10 führenden B-ADL Items mit Median-lead-lag-Koeffizienten  $> 0$  wurden in einem B-ADL *composite Score* (nämlich B-ADL LEAD) aufgenommen, während die verbleibenden 15 Items mit Median-lead-lag-Koeffizienten  $< 0$  in einen zweiten *composite Score* (nämlich B-ADL LAG) aufgenommen wurden. Eine zweite lead-lag-Analyse, die klassische kognitive Testverfahren sowie unter anderem die B-ADL (LEAD) und B-ADL (LAG) *composite Scores* umfasste und verglich, zeigte bei den moderaten AD-Demenz Progressors, dass die B-ADL (LEAD) an erster Stelle stand ( $p < 0,05$ ), gefolgt von TMT-A, MMSE, WMS-R Logical Memory Story (verzögerter Abruf), Wortliste (verzögerter Abruf, Intrusionen), B-ADL (LAG), semantischer Flüssigkeit (Tiere) und konstruktiver Praxis (Kopie) ( $p$ -Werte für alle Variablen n.s.). Unter Verwendung eines Bootstrapping-Verfahrens betrug der  $p$ -Wert für die vollständige lead-lag-Analyse  $< 0,001$ . In zusätzlichen lead-lag-Analysen mit moderaten AD-Demenz Progressors wurde festgestellt, dass der Bayer-ADL total Score, TMT-A und MMSE ebenso positive und hohe Median-lead-lag-Koeffizienten zeigten ( $p$ -Wert für alle Variablen n.s.;  $p$ -Werte für die vollständigen lead-lag-Analysen zwischen  $< 0,05$  und  $< 0,001$ ).

### 5. Diskussion

Die ersten im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien hatten zum Ziel innerhalb einer gut charakterisierten Kohorte geriatrischer Teilnehmer zunächst in Querschnittsanalysen die spezifischen neuropsychologischen und neurobiologischen Merkmale von Patienten mit SCD zu identifizieren und zu beschreiben, die sich vor allem

von gesunden Kontrollprobanden aber auch von erstgradigen Verwandten eines Patienten mit AD-Demenz sowie MCI und AD-Demenz Patienten unterscheiden. Weiterhin sollte eine Beobachtungs- und Longitudinalstudie die zeitliche Kaskade von Veränderungen in den ADL sowie in klassischen kognitiven Testverfahren analysieren und einordnen, die vor einer kurzfristigen und schnellen klinischen Verschlechterung der leichten Alzheimer-Demenz auftreten.

### **5.1 Diskussion der Ergebnisse der ersten Studie**

Die Ergebnisse dieses Manuskripts weisen auf eine geringfügig geringere Leistung in einigen ausgewählten klassischen kognitiven und funktionellen Testverfahren in der SCD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hin, die jedoch keinen Score außerhalb des Normbereichs zeigen und sich deutlich von der Leistung der amnestischen MCI-Gruppe unterscheiden. Ebenfalls ergaben die größere Häufigkeit des ApoE- $\epsilon$ 4-Allels zusätzlich zu der AD-Pathologie im CSF bei den SCD-Patienten Hinweise auf relevante Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Hinblick auf die biologischen AD-Biomarker. Daher stützen diese Ereignisse das Konzept des SCD als das Spätstadium der präklinischen AD [10, 47]. Die geringere CSF A $\beta$ 42 Konzentration im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bei fehlenden Hinweisen auf eine eindeutige Tau-Pathologie im CSF deutet darauf hin, dass die ersten subtilen und nicht pathologischen kognitiven Defizite bereits im Stadium der A $\beta$ 42-Ablagerung ohne signifikante Neurodegeneration auftreten können. Diese Sequenz wurde kürzlich in einem konzeptionellen SCD-Modell im Kontext von AD vorgeschlagen [48] und in früheren Studien gezeigt [40]. Ebenso kann dieser Befund das originale dynamische Biomarker Modell der pathologischen Alzheimer-Kaskade von Jack stützen [49]. Es gab jedoch auch eine höhere Rate an SCD-Patienten mit suggestiver AD-Pathologie gemäß dem Hulstaert-Score [50], der A $\beta$ 42 und Tau in einer Ratio integriert. Dieser Score wurde als starker Prädiktor für die Konversion sowohl von SCD [51] als auch von MCI [52] zu AD-Demenz beschrieben.

Alle beschriebenen Ergebnisse können das Konzept des SCD als den *pre-MCI at-risk state* für AD Demenz stützen, was entscheidend für den erfolgreichen Einsatz zukünftiger *disease modifying* Therapien und für nichtpharmakologische Interventionen der Sekundärprävention ist.

Die erste Studie hat mehrere Limitationen. Es umfasst nur die ersten 394 Datensätze der DELCODE-Baseline, während in das Projekt 1000 Personen einbezogen werden sollten. Zudem sind gegenwärtig die Ergebnisse nur explorativ und nicht verallgemeinerbar. Der SCD-Gruppe wurde in der DELCODE-Studie aus Hilfesuchenden, die eine Gedächtnisambulanz zur diagnostischen Aufarbeitung besucht haben, rekrutiert. Dies ist in erster Linie eher eine klare Stärke als eine Einschränkung der vorliegenden Studie. Trotzdem impliziert es, dass die Ergebnisse nicht auf Patienten mit SCD in den allgemein bevölkerungsbasierten Umgebungen verallgemeinert werden sollten. Die PET-Ergebnisse waren noch nicht in ausreichender Anzahl für statistische Analysen verfügbar. Ebenfalls waren die Längsschnittdaten für die vorliegende Analyse nicht verfügbar.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse der zweiten Studie**

Die vorliegende Studie beschreibt ausführlich das SCD-Stadium als einen Übergangs-*“sweet spot“* zwischen gesunden Kontrollprobanden und dem MCI-Stadium. In diesem Stadium führt die AD-Pathologie – sowohl von Amyloid als auch Tau-Typen – anfänglich zu einer nachweisbaren allgemeinen sowie domänenspezifischen kognitiven Dysfunktion (Gedächtnis sowie Lernen, Exekutivfunktionen und Sprachfähigkeiten), die jedoch immer noch im Bereich der kognitiven Normalität liegt. Im Gegensatz zu SCD-Patienten war die Assoziation zwischen domänenspezifischen kognitiven Dysfunktionen und AD-Pathologie bei gesunden Kontrollprobanden so gut wie nicht vorhanden. Das steht im Einklang mit früheren Studien, die zeigen, dass ein schwerer SCD bei gesunden älteren Patienten mit Amyloid-Pathologie mit einem steileren objektiven kognitiven Rückgang [53] und einem höheren Risiko für ein klinisches Fortschreiten [54] verbunden ist. Da die ergänzenden Analysen bei SCD-Patienten darauf hinwiesen, dass die subtilen kognitiven Defizite und die AD-Pathologie im CSF nicht direkt auf einen stärkeren ApoE- $\epsilon$ 4-Effekt zurückgeführt werden können, könnte beispielsweise andere Faktoren wie eine familiäre Vorgeschichte von AD ein treibender Faktor für die Entwicklung von Sorgen und ein hilfeschendes Verhalten bei älteren Menschen, die SCD erfahren, sein. Die Ergebnisse des SCD-Interviews liefern Belege sowohl für die *informant corroboration* eines SCD als eine der SCD-plus-Merkmale [10-11] als auch für die Implementierung einer verfeinerten und kombinierten Untersuchung objektiver sowie subjektiver subtiler kognitiver Defizite

als den wertvollsten Ansatz für die Früherkennung der präklinischen AD. Die Befunde betonen zudem die allgemeine Beobachtung, dass SCD zukünftige AD-Demenz sowie AD-Biomarker unabhängig von einer Assoziation mit der objektiven kognitiven Leistung vorhersagen kann [9]. Im Hinblick auf klinische Studien sind die Ergebnisse besonders vielversprechend: Sie legen nahe, dass potenzielle *disease-modifying* Auswirkungen im SCD-Stadium zu relativ starken und damit höchstwahrscheinlich nachweisbaren Effekten auf ein kognitives Ergebnis führen, insbesondere wenn es hinsichtlich der Domänenspezifität optimal zugeschnitten ist. So können die betroffenen spezifischen kognitiven Domänen sensitive Maßstäbe für Behandlungsergebnisse sowohl in Studien zu Risikofaktoren als auch in interventionellen *Trials* darstellen. Zuletzt können die Ergebnisse des vorliegenden Manuskripts die von der FDA veröffentlichten Leitfäden zur frühen AD-Behandlungen bei SCD Patienten fördern [55] sowie die Aufnahme des SCD als Indikator für „Stadium II“ im numerischen klinischen *Staging-System* von Individuen des neuesten NIA-AA-Forschungsrahmens im Alzheimer-Kontinuum [17] unterstützen.

Diese Studie hat zusätzlich zu den Schwächen in Bezug auf Längsschnittdaten und Hilfesuchende der vorherigen Studie (erste Studie) weitere Limitationen. Die geringe Anzahl von AD-Verwandten (n = 44, von denen n = 22 Liquor zur Verfügung stellten) führte dazu, dass die Aufnahme von Vergleichsanalysen mit der SCD-Gruppe in die vorliegende Studie verschoben wurde.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse der dritten Studie**

Nach aktuellem Kenntnisstand enthält die vorliegende Studie die erste lead-lag-Analyse, die die zeitliche Kaskade von Veränderungen in den ADL und kognitiven Testverfahren Scores identifiziert und einordnet, die vor einer kurzfristigen klinischen Verschlechterung der leichten Alzheimer-Demenz auftreten. Es handelt sich um einen neuen Ansatz, mit dem das Fortschreiten der AD-Krankheit aus einer anderen Perspektive analysiert wird. Dieser Ansatz kann klassische Methoden ergänzen, die hauptsächlich auf Vorhersagen beruhen. Geringfügige Änderungen der funktionellen und kognitiven Scores treten innerhalb des Alzheimer-Kontinuums auf, bevor als schwerwiegend oder sehr schwerwiegend eingestufte Werte erreicht werden. Dementsprechend kann diese zeitliche Analyse der Veränderung dazu beitragen, Patienten zu erkennen, bei denen das kurzfristige Risiko einer moderaten Progression und somit einer deutlichen klinischen

Verschlechterung in einem noch früheren Stadium besteht. Eine Kaskade von Veränderungen an Items, die zum B-ADL (LEAD) *composite Score* gehören, tritt bei moderaten AD-Demenz Progressors früher als alle anderen B-ADL *composite Scores* und kognitiven Testverfahren auf. Daher wird diese Untergruppe von B-ADL-Items, die höhere exekutive und mnestiche Funktionen sowie Verarbeitungsgeschwindigkeit erfordern, als äußerst zielgerichtetes Instrument vorgeschlagen, um eine bevorstehende klinische Verschlechterung bei Patienten mit leichter Alzheimer Demenz zu erkennen. Darüber hinaus könnte nach Bestätigung in einem unabhängigen Datensatz die B-ADL (LEAD) Subskala als *outcome measure* in Interventionsstudien anstelle der gesamten B-ADL-Skala implementiert werden, was zusätzlich Zeit sparen könnte. Der Richtwert für eine nachfolgende deutliche klinische Verschlechterung, der durch den von Reppermund und Kollegen vorgeschlagenen B-ADL *high cognitive demand factor* [41-42] gezeigt wurde, wird möglicherweise aufgrund der Eigenschaften unserer Stichproben und der verwendeten Methodik in dieser Studie als begrenzt befunden. Trotzdem unterstützen die positiven Median-lead-lag Koeffizienten aller B-ADL *composite Scores* in allen lead-lag Analysen die Bedeutung der Analyse von Veränderungen der funktionellen Fähigkeiten in Längsrichtung über einen kurzen Zeitraum als zuverlässige Maßnahme vor einer kurzfristigen, deutlichen klinischen Verschlechterung bei der leichten Alzheimer Demenz. Die Untersuchung der zeitlichen Reihenfolge der Veränderungen bei kognitiven Testverfahren ergab, dass Veränderungen bei Tests wie dem TMT-A, die hauptsächlich Exekutivfunktionen und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit erfordern [27, 56], einer kurzfristigen deutlichen klinischen Verschlechterung bei der leichten Alzheimer Demenz vorausgehen. Ebenso zeigte der MMSE in allen lead-lag-Analysen positive und hohe Median-lead-lag-Koeffizienten. Dieses Instrument ist einer der effektivsten kognitiven Screening-Tests zur Verfolgung der kognitiven Veränderungen von Patienten mit AD im Zeitverlauf [28]. Die longitudinale Analyse der beschriebenen zeitlich empfindlichsten Variablen kann ermöglichen, dass die Anwendung tertiärer Präventionsmaßnahmen zur Verzögerung des Fortschreitens der Abhängigkeitsphase weit im Voraus implementiert wird.

Die ähnliche Änderungsdynamik, die sich in allen lead-lag-Analysen und Subanalysen widerspiegelt, in Verbindung mit der statistischen Signifikanz der gesamten Analysen, fügte der Studie interne Validität hinzu und deutete auf die mangelnde Zufälligkeit der Ergebnisse hin. Trotzdem weist die vorliegende Studie einige Limitationen auf. Es wurden

aus methodischen Gründen die Kreuzkorrelationsanalysen auf einer Ordinalskala durchgeführt. Daher fehlen quantitative Informationen. Zudem lag aufgrund der retrospektiven Auswahl von moderaten AD-Demenz Progressors höchstwahrscheinlich eine Stichprobenverzerrung vor. Außerdem wurde der 10 B-ADL (LEAD) *composite Score* nicht in einem unabhängigen Datensatz verwendet. Ebenso wurde durch keine CFA geprüft, ob die *composite Scores* von Reppermund et al [41-42] in der vorliegenden Studie vorhanden waren. Ferner unterschieden sich die Informanten in Bezug auf die Funktionalität in ihrem tatsächlichen Kontakt mit den Teilnehmern und in ihrer Fähigkeit, gültige Informationen bereitzustellen. Daher konnte die Gültigkeit der Berichte der Informanten nicht festgestellt werden [41]. Schließlich unterschieden sich drei Baseline-Scores signifikant zwischen unserer Stichprobe und der DAP-Studienpopulation.

#### 5.4 Fazit

Die Ergebnisse dieser Arbeit können von Bedeutung für die Anwendung der sekundären sowie tertiären Präventionsmaßnahmen bei der AD sein. Zudem liefern die vorgestellten Artikel Belege für die bis vor kurzem am wenigsten untersuchten Aspekte des Alzheimer-Kontinuums: den SCD und den Krankheitsverlauf ab dem leichten dementiellen Syndrom-Stadium. Die Ergebnisse der DELCODE-Studien geben neue Anhaltspunkte dafür, dass Gedächtnisambulanzpatienten mit SCD eine pre-MCI Risikogruppe für AD-Demenz sowie das Spätstadium der präklinischen AD darstellen können. So wurde gezeigt, dass das SCD-Stadium den Übergangs- „sweet spot“ zwischen gesunder Kontrollprobanden und MCI widerspiegelt. Hier ist die Häufigkeit des ApoE-ε4-Allels größer und die AD-Pathologie – sowohl von Amyloid als auch von Tau – führt anfänglich zu einer nachweisbaren Dysfunktion in einigen spezifischen kognitiven sowie funktionellen Testverfahren und in der allgemeinen und vor allem domänenspezifischen kognitiven Leistung (Gedächtnis sowie Lernen, Sprachfähigkeiten, Exekutivfunktionen). Alle Werte liegen jedoch immer noch im Bereich der kognitiven Normalität. *Der informant-report* eines SCD ist assoziiert mit einer schlechteren objektiven kognitiven Leistung. Dies ist eines der SCD-plus-Merkmale [10-11], was das Risiko, ein MCI zu entwickeln, erhöht. Eine selbst-bewertete kognitive Beeinträchtigung hat jedoch keine konsistente Assoziation mit der objektiven kognitiven Leistung. Dies liefert Nachweise für Studien, die behaupten, dass diese Bewertung Alzheimer-Biomarker und Alzheimer-Demenz vorhersagen kann, unabhängig von einer Assoziation mit einer einzelnen, begleitenden

Messung der objektiven kognitiven Leistung [9]. Alle diese Erkenntnisse können im Rahmen der sekundären Prävention bei Risiko- und Interventionsstudien verwendet werden, um das klinische Fortschreiten vorherzusagen und die *disease-modifying* Behandlungen in präklinischen AD-Stadien zu testen. Darüber hinaus ermöglicht die lead-lag Analyse, klinische und psychosoziale Interventionen im Rahmen der tertiären Prävention weit im Voraus zu implementieren, so dass in der Folge das Fortschreiten der Abhängigkeitsphase verzögert wird. Die Betrachtung des Krankheitsverlaufes aus einer anderen Perspektive, die auf chronologischen Veränderungen der neuropsychologischen Scores basiert, kann klassische Methoden ergänzen, die sich nur auf den Schweregrad der neuropsychologischen Variablen konzentrieren. Dieser neue Ansatz hat es ermöglicht, herauszufinden, dass die Alzheimer Demenzpatienten, die eine schnelle und kurzfristige klinische Verschlechterung erleiden, zuerst Veränderungen in einer Reihe von ADL, die höhere exekutive und mnestiche Funktionen sowie Verarbeitungsgeschwindigkeit erfordern, und nicht in kognitiven Tests, zeigen. Die Implementierung der B-ADL (LEAD) Subskala könnte zudem im klinischen Umfeld Zeit sparen und als *outcome measure* für interventionelle Studien dienen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Pillai JA, Appleby BS, Safar J, Leverenz JB. Rapidly Progressive Alzheimer's Disease in Two Distinct Autopsy Cohorts. *J Alzheimers Dis* 2018; 64: 973–980.
2. Angehrn Z, Nordon C, Turner A, Gove D, Karcher H, Keenan A, Neumann M, Sostar J, de Reydet de Vulpillieres F. Ethical and social implications of using predictive modeling for Alzheimer's disease prevention: a systematic literature review protocol. *BMJ Open* 2019; 9: e026468.
3. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology* 2016; 15: 455–532.
4. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy* 2017; 9: 71.
5. Gonneaud J, Arenaza-Urquijo EM, Mézenge F, Landeau B, Gaubert M, Bejanin A, de Flores R, Wirth M, Tomadesso C, Poinsel G, Abbas A, Desgranges B, Chételat G. Increased florbetapir binding in the temporal neocortex from age 20 to 60 years. *Neurology* 2017; 89: 2438–2446.
6. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr* 2011; 11: 55.
7. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136–1139.
8. Reisberg B. Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics* 1986; 41: 30–46.
9. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol* 2017; 13: 369–396.
10. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin



- LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M, Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 844–852.
11. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, Rabin L, Rentz DM, Rodriguez-Gomez O, Saykin AJ, Sikkes SAM, Smart CM, Wolfsgruber S, Wagner M. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* 2020; 19: 271–278.
  12. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008; 64: 492–498.
  13. Verlinden VJA, van der Geest JN, de Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 144–153.
  14. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavedo E, Dardiotis E, Guillo-Benarous F, Hampel H, Kochan NA, Lista S, Luck T, Maruff P, Molinuevo JL, Kornhuber J, Reisberg B, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Roehr S, Sachdev PS, Scarmeas N, Scheltens P, Shulman MB, Saykin AJ, Verfaillie SCJ, Visser PJ, Vos SJB, Wagner M, Wolfsgruber S, Jessen F, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, DESCRIPA working group, INSIGHT-preAD study group, SCD-I working group, van der Flier WM. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement* 2019; 15: 465–476.
  15. Timmers T, Ossenkoppele R, Verfaillie SCJ, van der Weijden CWJ, Slot RER, Wesselman LMP, Windhorst AD, Wolters EE, Yaqub M, Prins ND, Lammertsma AA, Scheltens P, van der Flier WM, van Berckel BNM. Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCE project. *Neurobiology of Aging* 2019; 79: 50–58.
  16. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 439–451.
  17. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C,

- Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 535–562.
18. Wolfsgruber S, Molinuevo JL, Wagner M, Teunissen CE, Rami L, Coll-Adrós N, Bouwman FH, Slot RER, Wesselman LMP, Peters O, Luther K, Buerger K, Priller J, Laske C, Teipel S, Spottke A, Heneka MT, Düzel E, Drzezga A, Wiltfang J, Sikkes SAM, van der Flier WM, Jessen F, Euro-SCD working group. Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11: 8.
  19. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, West JD, McHugh TL, Mamourian AC. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology* 2006; 67: 834–842.
  20. Perrotin A, de Flores R, Lambertson F, Poinsel G, La Joie R, de la Sayette V, Mézenge F, Tomadesso C, Landeau B, Desgranges B, Chételat G. Hippocampal Subfield Volumetry and 3D Surface Mapping in Subjective Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis* 2015; 48 Suppl 1: S141-150.
  21. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, Ewers M, Hampel H, Klöppel S, Rami L, Reisberg B, Saykin AJ, Sikkes S, Smart CM, Snitz BE, Sperling R, van der Flier WM, Wagner M, Jessen F, Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 296–311.
  22. Erk S, Spottke A, Meisen A, Wagner M, Walter H, Jessen F. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 845–852.
  23. Melis RJF, Haaksma ML, Muniz-Terrera G. Understanding and predicting the longitudinal course of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32: 123–129.
  24. Ferrari C, Lombardi G, Polito C, Lucidi G, Bagnoli S, Piaceri I, Nacmias B, Berti V, Rizzuto D, Fratiglioni L, Sorbi S. Alzheimer's Disease Progression: Factors Influencing Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis* 2018; 61: 785–791.
  25. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S, Flier WMV der. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2016; 388: 505–517.

26. Yeh T-S, Wang J-D, Ku L-JE. Estimating Life Expectancy and Lifetime Healthcare Costs for Alzheimer's Disease in Taiwan: Does the Age of Disease Onset Matter? *Journal of Alzheimer's Disease* 2020; 73: 307–315.
27. Parikh M, Hynan LS, Weiner MF, Lacritz L, Ringe W, Cullum CM. Single neuropsychological test scores associated with rate of cognitive decline in early Alzheimer disease. *Clin Neuropsychol* 2014; 28: 926–940.
28. Barocco F, Spallazzi M, Concari L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P. The Progression of Alzheimer's Disease: Are Fast Decliners Really Fast? A Four-Year Follow-Up. *J Alzheimers Dis* 2017; 57: 775–786.
29. Schmidt C. Rapidly Progressive Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 1124.
30. Marra C, Silveri MC, Gainotti G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 212–218.
31. Buccione I, Perri R, Carlesimo GA, Fadda L, Serra L, Scalmana S, Caltagirone C. Cognitive and behavioural predictors of progression rates in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2007; 14: 440–446.
32. Na HK, Kang DR, Kim S, Seo SW, Heilman KM, Noh Y, Na DL. Malignant progression in parietal-dominant atrophy subtype of Alzheimer's disease occurs independent of onset age. *Neurobiology of Aging* 2016; 47: 149–156.
33. Scheltens NME, Tijms BM, Heymans MW, Rabinovici GD, Cohn-Sheehy BI, Miller BL, Kramer JH, Wolfsgruber S, Wagner M, Kornhuber J, Peters O, Scheltens P, van der Flier WM, Amsterdam Dementia Cohort ADNI. Prominent Non-Memory Deficits in Alzheimer's Disease Are Associated with Faster Disease Progression. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018; 65: 1029–1039.
34. DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien, [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00007966](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00007966) (accessed 26 July 2020).
35. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279.
36. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens

- P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
37. Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, Spruth EJ, Franke C, Priller J, Kilimann I, Teipel S, Buerger K, Janowitz D, Laske C, Buchmann M, Peters O, Menne F, Casan MF, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Metzger C, Glanz W, Thelen M, Spottke A, Ramirez A, Kofler B, Fließbach K, Schneider A, Heneka M, Brosseron F, Meiberth D, Jessen F, Wagner M, DELCODE study group. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology*. Epub ahead of print 7 July 2020, DOI: 10.1212/WNL.0000000000010142.
  38. Polcher A, Frommann I, Koppara A, Wolfsgruber S, Jessen F, Wagner M. Face-Name Associative Recognition Deficits in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2017; 56: 1185–1196.
  39. Van Dam NT, Sano M, Mitsis EM, Grossman HT, Gu X, Park Y, Hof PR, Fan J. Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment. *PLoS ONE* 2013; 8: e54035.
  40. Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, Peters O, Menne F, Luther K, Incesoy E, Priller J, Spruth E, Altenstein S, Buerger K, Catak C, Janowitz D, Pernecky R, Utecht J, Laske C, Buchmann M, Schneider A, Fließbach K, Kalbhen P, Heneka MT, Brosseron F, Spottke A, Roy N, Teipel SJ, Kilimann I, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Dobisch L, Metzger C, Meiberth D, Ramirez A, Jessen F, Wagner M. Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alz Res Therapy* 2019; 11: 66.
  41. Reppermund S, Sachdev PS, Crawford J, Kochan NA, Slavin MJ, Kang K, Trollor JN, Draper B, Brodaty H. The relationship of neuropsychological function to instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 843–852.
  42. Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Kochan NA, Draper B, Slavin MJ, Trollor JN, Sachdev PS. Impairment in instrumental activities of daily living with high cognitive demand is an early marker of mild cognitive impairment: the Sydney memory and ageing study. *Psychol Med* 2013; 43: 2437–2445.
  43. Hogrefe Verlag. B-ADL - Bayer ADL-Skala , <https://www.testzentrale.de/shop/bayer-adl-skala.html> (accessed 26 July 2020).

44. Muthén LK, Muthén BO. Mplus Version 7 user's guide. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén; 2012.
45. Park LQ, Gross AL, McLaren DG, Pa J, Johnson JK, Mitchell M, Manly JJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Confirmatory factor analysis of the ADNI Neuropsychological Battery. *Brain Imaging Behav* 2012; 6: 528–539.
46. Dowling NM, Hermann B, La Rue A, Sager MA. Latent structure and factorial invariance of a neuropsychological test battery for the study of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2010; 24: 742–756.
47. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280–292.
48. Buckley RF, Villemagne VL, Masters CL, Ellis KA, Rowe CC, Johnson K, Sperling R, Amariglio R. A Conceptualization of the Utility of Subjective Cognitive Decline in Clinical Trials of Preclinical Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci* 2016; 60: 354–361.
49. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119–128.
50. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, Bancher C, Cras P, Wiltfang J, Mehta PD, Iqbal K, Pottel H, Vanmechelen E, Vanderstichele H. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999; 52: 1555–1562.
51. Wolfsgruber S, Polcher A, Koppa A, Kleineidam L, Frölich L, Peters O, Hüll M, Rütger E, Wiltfang J, Maier W, Kornhuber J, Lewczuk P, Jessen F, Wagner M. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2017; 58: 939–950.
52. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser P-J, Mattsson N, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Andreasen N, Marcusson J, Wallin A, Rikkert MO, Tsolaki M, Parnetti L, Herukka S-K, Hampel H, De Leon MJ, Schröder J, Aarsland D, Blankenstein MA, Scheltens P, van der Flier WM. The cerebrospinal fluid 'Alzheimer profile': easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement* 2014; 10: 713-723.e2.

53. Vogel JW, Varga Doležalová M, La Joie R, Marks SM, Schwimmer HD, Landau SM, Jagust WJ. Subjective cognitive decline and  $\beta$ -amyloid burden predict cognitive change in healthy elderly. *Neurology* 2017; 89: 2002–2009.
54. Buckley RF, Maruff P, Ames D, Bourgeat P, Martins RN, Masters CL, Rainey-Smith S, Lautenschlager N, Rowe CC, Savage G, Villemagne VL, Ellis KA, AIBL study. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 796–804.
55. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment: Guidance for Industry; 2018, <https://www.fda.gov/media/110903/download> (accessed 26 July 2020).
56. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 59: 1034–1041.

## 7. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Manuel Fuentes Casañ, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *“Klinisch-neuropsychologische Charakterisierung des Subjective Cognitive Decline und des moderaten Verlaufs der Alzheimer-Demenz”* / *“Clinical-neuropsychological characterisation of subjective cognitive decline and moderate course of Alzheimer's dementia”* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Manuel Fuentes Casañ hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1.** Jessen F, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Buerger K, Catak C, Fließbach K, Franke C, Fuentes M, Heneka MT, Janowitz D, Kilimann I, Laske C, Menne F, Nestor P, Peters O, Priller J, Pross V, Ramirez A, Schneider A, Speck O, Spruth EJ, Teipel S, Vukovich R, Westerteicher C, Wiltfang J, Wolfsgruber S, Wagner M, Düzel E. **Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE).** *Alzheimers Res Ther* 2018; 10:15. DOI: 10.1186/s13195-017-0314-2

**I.F. = 6.116 (2019)**

### Beitrag im Einzelnen:

Manuel Fuentes Casañ war wissenschaftlicher Mitarbeiter der *DELCODE study group* des DZNE. Er war verantwortlich für die Rekrutierung und Diagnostik der Studienpatienten, nämlich SCD, amnestische MCI sowie AD-Demenz, im Rahmen der Gedächtnisambulanzen der Charité am Campus Benjamin Franklin (CBF) und Campus Berlin Buch (CBB). Zudem rekrutierte er gesunde Kontrollprobanden sowie erstgradige Verwandte von AD-Demenzpatienten. Herr Fuentes Casañ führte bei vielen der Teilnehmer die folgenden Testverfahren sowie klinischen Instrumente durch: CERAD, ADAS-cog 13, FCSRT-IR, WMS-R Logical Memory Story A, WMS-R Digit Span, semantische Flüssigkeit (Tiere und Lebensmittel), BNT, mündliche Version des SDMT, TMT A und B und CDT (*drawing* und *coping*), zwei experimentelle Tasks (*Face Name Associative Recognition* und *Flanker task*), CDR, GDS, GAI-SF, NPI-Q, FAQ, MWT-B, BFI-10, LEQ, PASE, LSNS-6, PSQI, ESS, ECog und RBD-Q. Außerdem war er in die lokale Organisation und Planung der Studie involviert. So hat er regelmäßig seine Patienten und ihre Angehörigen sowie die Kontrollprobanden kontaktiert und/oder beraten, die Ergebnisse der Untersuchungen sowie die auffälligen Veränderungen im Verlauf der Studie mitgeteilt, logistische Probleme gelöst, die Erhebung der Daten der neuropsychologischen Untersuchungen sowie deren Eintragung in die Datenbank der DELCODE-Studie koordiniert, die neuroradiologische Diagnostik unterstützt, die verschiedenen Termine aller seiner Patienten koordiniert und an den Telefonkonferenzen oder Koordinierungssitzungen im Rahmen der *DELCODE study group* des DZNE teilgenommen. Herr Fuentes Casañ hat ebenfalls zu der Datenerhebung der CBF und CBB (in Teilen), der internen Datenauswertung (in Teilen) und der Erstellung (Korrekturen und Ergänzungen) am Manuskript beigetragen.

**Publikation 2.** Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, Spruth EJ, Franke C, Priller J, Kilimann I, Teipel S, Buerger K, Janowitz D, Laske C, Buchmann B, Peters O, Menne F, Fuentes Casan M, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Metzger C, Glanz W, Thelen M, Spottke A, Ramirez A, Kofler B, Fließbach K, Schneider A, Heneka M, Brosseron F, Meiberth D, Jessen F, Wagner M, DELCODE study group. **Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline.** *Neurology* 2020; 95: e1134–e1143. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010142

**IF = 8.770 (2019)**



### **Beitrag im Einzelnen:**

Manuel Fuentes Casañ war wissenschaftlicher Mitarbeiter bei der *DELCODE study group* des DZNE. Wie in der ersten Studie war er verantwortlich für die Rekrutierung und Diagnostik der Studienpatienten, nämlich SCD, amnestische MCI sowie AD-Demenz, im Rahmen der Gedächtnisambulanzen der Charité am Campus Benjamin Franklin und Campus Berlin Buch. Zudem rekrutierte er gesunde Kontrollprobanden sowie erstgradige Verwandte von AD-Demenzpatienten. Herr Fuentes Casañ führte bei vielen der Teilnehmer die folgenden Testverfahren sowie klinischen Instrumente durch: CERAD, ADAS-cog 13, FCSRT-IR, WMS-R Logical Memory Story A, WMS-R Digit Span, semantische Flüssigkeit (Tiere und Lebensmittel), BNT, mündliche Version des SDMT, TMT A und B und CDT (*drawing* und *coping*), zwei experimentelle Tasks (*Face Name Associative Recognition* und *Flanker task*), CDR, GDS, GAI-SF, NPI-Q, FAQ, MWT-B, BFI-10, LEQ, PASE, LSNS-6, PSQI, ESS, ECog und RBD-Q. Er führte zudem das SCD-Interview bei vielen Studienteilnehmern und ihren jeweiligen Studienpartnern. Außerdem war er in die lokale Organisation und Planung der Studie involviert. So hat er regelmäßig seine Patienten und ihre Angehörigen sowie die Kontrollprobanden kontaktiert und/oder beraten, die Ergebnisse der Untersuchungen sowie die auffälligen Veränderungen im Verlauf der Studie mitgeteilt, logistische Probleme gelöst, die Erhebung der Daten der neuropsychologischen Untersuchungen sowie deren Eintragung in die Datenbank der DELCODE-Studie koordiniert, die neuroradiologische Diagnostik unterstützt, die verschiedenen Termine aller seiner Patienten koordiniert und an den Telefonkonferenzen oder Koordinierungssitzungen im Rahmen der DELCODE *study group* des DZNE teilgenommen. Herr Fuentes Casañ hat ebenfalls zu der Datenerhebung der CBF und CBB (in Teilen), der internen Datenauswertung (in Teilen) und der Erstellung (Korrekturen und Ergänzungen) am Manuskript beigetragen.

**Publikation 3.** Fuentes M, Klostermann A, Kleineidam L, Bauer C, Schuchhardt J, Maier W, Jessen F, Frölich L, Wiltfang J, Kornhuber J, Klöppel S, Schietering V, Teipel S, Wagner M, Peters O. **Identification of a Cascade of Changes in Activities of Daily Living Preceding Short-Term Clinical Deterioration in Mild Alzheimer's Disease Dementia via Lead-Lag Analysis.** *J Alzheimers Dis* 2020; 76: 1005–1015. DOI: 10.3233/JAD-200230

**I.F. = 3.909 (2019)**

### **Beitrag im Einzelnen:**

Manuel Fuentes Casañ war der Projektleiter und somit die hauptverantwortliche Person bei der Planung und Durchführung der Studie. Die Entwicklung und Konzeption des Versuchsdesign wurden mehrheitlich von Herrn Fuentes Casañ erstellt. Die Datenauswertung erfolgte zunächst eigenständig. Tiefgehende Analysen (Berechnung der Standard-Kreuzkorrelationskoeffizienten der diskretisierten Profile sowie *Bootstrapping*-Verfahrens) und die *Figures 2-3* zusätzlich zu den *Supplementary Figures 1-4* wurden unter der Leitung von Manuel Fuentes Casañ gemeinsam mit anderen Kollegen durchgeführt. Die *Figure 1* zusammen mit *Table 1* und *Supplementary Table 1* erstellte Herr Fuentes Casañ eigenständig. Die ausführlichen Recherchen zum theoretischen Hintergrund, das Schreiben des Manuskripts, die Ergebnisdiskussion, die Anfertigung der ersten Version des Manuskripts, die Antworten auf die Fragen der Reviewers, die Revision und das Wiedereinreichen sowie die Korrespondenz mit den Editoren bis zur Veröffentlichung hat er eigenständig und vollständig durchgeführt.

Manuel Fuentes Casañ war der Hauptverfasser des Artikels.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

RESEARCH

Open Access



# Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE)

Frank Jessen<sup>1,2\*</sup>, Annika Spottke<sup>1,3</sup>, Henning Boecker<sup>1,4</sup>, Frederic Brosseron<sup>1</sup>, Katharina Buerger<sup>5,6</sup>, Cihan Catak<sup>6</sup>, Klaus Fliessbach<sup>1,7,8</sup>, Christiana Franke<sup>9</sup>, Manuel Fuentes<sup>10</sup>, Michael T. Heneka<sup>1,7</sup>, Daniel Janowitz<sup>6</sup>, Ingo Kilimann<sup>11,12</sup>, Christoph Laske<sup>13,14</sup>, Felix Menne<sup>10</sup>, Peter Nestor<sup>15</sup>, Oliver Peters<sup>10,16</sup>, Josef Priller<sup>9,16</sup>, Verena Pross<sup>1</sup>, Alfredo Ramirez<sup>2,8,17</sup>, Anja Schneider<sup>1,7</sup>, Oliver Speck<sup>18</sup>, Eike Jakob Spruth<sup>9</sup>, Stefan Teipel<sup>11,12</sup>, Ruth Vukovich<sup>19</sup>, Christine Westerteicher<sup>1,8</sup>, Jens Wiltfang<sup>19,20,21</sup>, Steffen Wolfsgruber<sup>1,8</sup>, Michael Wagner<sup>1,7,8</sup> and Emrah Düzel<sup>15</sup>

## Abstract

**Background:** Deep phenotyping and longitudinal assessment of predementia at-risk states of Alzheimer's disease (AD) are required to define populations and outcomes for dementia prevention trials. Subjective cognitive decline (SCD) is a pre-mild cognitive impairment (pre-MCI) at-risk state of dementia, which emerges as a highly promising target for AD prevention.

**Methods:** The German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) is conducting the multicenter DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study (DELCODE), which focuses on the characterization of SCD in patients recruited from memory clinics. In addition, individuals with amnesic MCI, mild Alzheimer's dementia patients, first-degree relatives of patients with Alzheimer's dementia, and cognitively unimpaired control subjects are studied. The total number of subjects to be enrolled is 1000. Participants receive extensive clinical and neuropsychological assessments, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, and biomaterial collection is performed. In this publication, we report cognitive and clinical data as well as apolipoprotein E (APOE) genotype and cerebrospinal fluid (CSF) biomarker results of the first 394 baseline data sets.

**Results:** In comparison with the control group, patients with SCD showed slightly poorer performance on cognitive and functional measures (Alzheimer's Disease Assessment Scale—cognitive part, Clinical Dementia Rating, Functional Activities Questionnaire), with all mean scores in a range which would be considered unimpaired. APOE4 genotype was enriched in the SCD group in comparison to what would be expected in the population and the frequency was significantly higher in comparison to the control group. CSF A $\beta$ 42 was lower in the SCD group in comparison to the control group at a statistical trend with age as a covariate. There were no group differences in Tau or pTau concentrations between the SCD and the control groups. The differences in all measures between the MCI group and the AD group were as expected.

(Continued on next page)

\* Correspondence: frankjessen@uk-koeln.de

<sup>1</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Sigmund-Freud-Straße 27, 53127 Bonn, Germany

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Medical Faculty, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50924 Cologne, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



(Continued from previous page)

**Conclusions:** The initial baseline data for DELCODE support the approach of using SCD in patients recruited through memory clinics as an enrichment strategy for late-stage preclinical AD. This is indicated by slightly lower performance in a range of measures in SCD in comparison to the control subjects as well as by enriched APOE4 frequency and lower CSF A $\beta$ 42 concentration.

**Trial registration:** German Clinical Trials Register DRKS00007966. Registered 4 May 2015.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Subjective cognitive decline, Mild cognitive impairment, Longitudinal, Cerebrospinal fluid, Beta-amyloid 42, Tau, Apolipoprotein E, Magnetic resonance imaging, Positron emission tomography

## Background

Early detection of Alzheimer's disease (AD) is crucial for the successful use of future disease-modifying therapies and for nonpharmacological interventions of secondary prevention [1]. Prodromal AD and mild cognitive impairment (MCI) due to AD have been established as pre-dementia AD stages and are currently widely used as inclusion conditions in clinical trials [2]. However, if preservation of unimpaired cognitive function is the goal, interventions need to start at even earlier stages of AD [3]. Thus, there is a need to develop concepts for identification of individuals with AD before the clinical stages of MCI or prodromal AD are reached.

Memory services are often approached by individuals who subjectively experience decline in cognitive functioning but perform within the age, sex, and education-adjusted normal limits on standard cognitive tests. Increasing data suggest that, as a group, these individuals show slightly lower performance on challenging cognitive tasks than individuals without cognitive complaints [4, 5] and are at increased risk of cognitive decline and dementia [6]. This accounts particularly for those who have biomarker evidence for AD [7–11]. In recent consensus publications, this condition has been termed subjective cognitive decline (SCD), research criteria have been proposed, and recommendations for research studies on SCD have been provided [12, 13]. Conceptually, SCD in the presence of AD pathology may indicate the stage of first subtle decline in cognitive brain function and correspond to stage 3 of preclinical AD [14]. At this stage, SCD reflects the individual's experience of this subtle cognitive dysfunction, which is still largely compensated [15].

SCD is highly attractive for future early interventions, because in these subjects brain function is largely preserved with intact compensatory processes, while at the same time individuals with SCD have complaints and seek medical help. In order to employ SCD in trials and prospectively in AD prevention, it is necessary to enhance knowledge about this condition with regard to cross-sectional features and longitudinal outcomes [13, 16].

This is the primary aim of the multicenter DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study (DELCODE), whose design and first baseline data are

reported in this paper. The DZNE (Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen, German Center for Neurodegenerative Diseases) is a national research institution dedicated to molecular, clinical, epidemiological, healthcare, and nursing research on neurodegenerative diseases. It has nine operational sites in Germany, of which seven collaborate with respective local university memory centers. In total, this provides a network of 10 memory clinics. The clinical research branch of the DZNE created methodological cores for clinical assessment/neuropsychology, magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), and biomaterial. These cores develop and provide standard operation procedures (SOPs) and quality control for harmonized data and material acquisition and storage across all sites.

DELCODE is a longitudinal observational study, focusing on SCD in the context of AD. The study also includes individuals with MCI and mild AD as well as control subjects without subjective or objective cognitive impairment. In addition, first-degree relatives of patients with AD dementia are enrolled as an exploratory at-risk group.

The main aims of DELCODE are: the development of a refined understanding of SCD in the context of AD; establishment of prediction models and estimates of cognitive decline in SCD; investigation of the effects of risk and protective factors on cognitive decline; and development of new disease markers. Here, we present the protocol of DELCODE and the baseline characteristics of the first 400 individuals enrolled.

## Methods

### Overall study design

DELCODE is an observational longitudinal memory clinic-based multicenter study in Germany. The participants to be enrolled are 400 subjects with SCD, 200 MCI patients, 100 AD dementia patients, 200 control subjects without subjective or objective cognitive decline, and 100 first-degree relatives of patients with a documented diagnosis of AD dementia. All patient groups (SCD, MCI, AD) are referrals, including self-referrals, to the participating memory centers. The control group and the relatives of AD dementia patients are recruited by standardized

public advertisement. Ten university-based memory centers are participating, all being collaborators of local DZNE sites.

The assessments within DELCODE include extended clinical and neuropsychological testing, MRI, and sampling of blood, urine, and cerebrospinal fluid (CSF). Three sites perform additional MRI on a second day. A longitudinal amyloid-PET and FDG-PET has been added with a delayed onset, for administrative reasons. Figure 1 provides an overview of the study design.

The sequence of clinical and neuropsychological examinations is harmonized across all sites. MRI and PET are scheduled according to the local conditions. The follow-up scheme of DELCODE is annual, with an individual follow-up time of 5 years and potential extension beyond.

All data and all biomaterial are stored centrally. All staff members at all sites underwent training in the respective methods to achieve high-quality data and material acquisition according to the SOP. The database and the sites are monitored centrally, including a query process. All local institutional review boards (IRB) and ethical committees approved the study protocol. In addition, the national radiation authority (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)) approved the PET study.

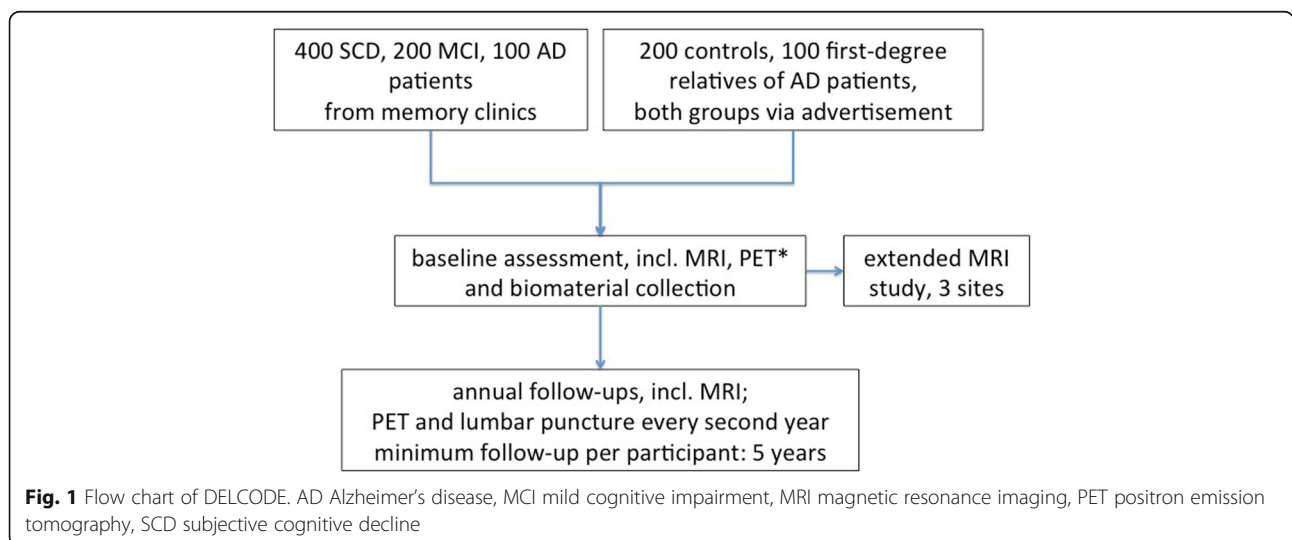
**Definition of patient groups**

All patient groups (SCD, MCI, AD) were assessed clinically at the respective memory centers before entering DELCODE. The assessments include medical history, psychiatric and neurological examination, neuropsychological testing, blood laboratory work-up, and routine MRI, all according to the local standards. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) neuropsychological test battery was applied at all memory centers to measure cognitive function.

German age, sex, and education-adjusted norms of the CERAD neuropsychological battery are available online ([www.memoryclinic.ch](http://www.memoryclinic.ch)). SCD was defined by the presence of subjectively reported decline in cognitive functioning with concerns as expressed to the physician of the memory center and a test performance of better than -1.5 standard deviations (SD) below the age, sex, and education-adjusted normal performance on all subtests of the CERAD neuropsychological battery. Regarding the MCI group, only individuals with amnesic MCI were included, defined by an age, sex, and education-adjusted performance below -1.5 SD on the delayed recall trial of the CERAD word-list episodic memory tests. Both patient groups (SCD, amnesic MCI) fulfill the current research criteria for SCD [12, 13] or MCI [17], respectively. In addition, patients with mild Alzheimer's dementia [18] and  $\geq 18$  points on the Mini-Mental -State Examination (MMSE) qualified for DELCODE. Note that the described procedures were all part of the clinical routine at each site and not part of DELCODE itself, but they provided the entry diagnosis of the patients for DELCODE.

The control group and the group of first-degree relatives of AD patients were recruited by identical local newspaper advertisements. In the advertisement text, individuals were explicitly sought who felt healthy and without relevant cognitive problems. All individuals who responded to the advertisement were screened by telephone with regard to SCD. The report of very subtle cognitive decline, which did not cause any concerns and was considered normal for age by the individual, was not an exclusion criterion for the control group. Further screening questions addressed other inclusion criteria and exclusion criteria (see later).

For the first-degree relatives of AD, the advertisement did not exclude those with concerns of cognitive decline.



AD in the relative (parent or sibling) had to be documented by medical records.

Both the control group and the group of first-degree relatives had to achieve unimpaired cognitive performance according to the same definition as the SCD group.

All participants entered DELCODE based on either their clinical diagnosis (SCD, MCI, AD) derived from the clinical work-up or their identification as a control subject or a first-degree relative according to the procedures outlined.

Additional inclusion criteria for all groups were age  $\geq$  60 years, fluent German language skills, capacity to provide informed consent, and presence of a study partner. The main exclusion criteria for all groups were conditions clearly interfering with participation in the study or the study procedures, including significant sensory impairment. The following medical conditions were considered exclusion criteria: current major depressive episode, major psychiatric disorders either at baseline or in the past (e.g., psychotic disorder, bipolar disorder, substance abuse), neurodegenerative disorder other than AD, vascular dementia, history of stroke with residual clinical symptoms, history of malignant disease, severe or unstable medical condition, and clinically significant abnormalities in vitamin B12. Prohibited drugs included chronic use of psychoactive compounds with sedative or anticholinergic effects, use of anti-dementia agents in SCD, amnesic MCI, and control subjects and in healthy siblings, and investigational drugs for treatment of dementia or cognitive impairment 1 month prior to entry and for the duration of the study.

All participants gave written informed consent before inclusion in the study.

#### **Clinical and risk factor assessments**

Within DELCODE, the clinical assessments at baseline were performed by trained study physicians. The order of examinations was fixed. All examinations were performed within 1 day and are repeated in an identical manner at the annual follow-ups.

The clinical assessments included a structured medical history, current medication, structured family history, standardized physical examination, including sensory testing, the MMSE, Clinical Dementia Rating (CDR), the 15-item short form of the Geriatric Depression Scale (GDS), the short form of the Geriatric Anxiety Inventory (GAI-SF), the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q), and the Functional Activities Questionnaire (FAQ). Depression and substance use were assessed in a standardized fashion according to ICD-10.

The following instruments were used for risk factor assessment: the 10-item short form of the Big Five Inventory (BFI-10), the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ), the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE), the Lubben Social Network Scale (LSNS-6), the

Pittsburgh sleep quality index (PSQI), the Epworth Sleepiness Scale (ESS), and a questionnaire on REM sleep behavior disorder (RBD-Q). All participants completed the Semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (SFFQ,) and all nondemented participants were invited to send back a more extensive nutritional questionnaire (EPIC-FFQ).

#### **Assessment of subjective cognitive functioning**

A semi-structured interview regarding the details of SCD was administered by the study physician, who asked a series of questions regarding the presence, onset, course, and appraisal of problems with memory and other cognitive domains. This SCD interview was designed to capture the SCD-plus criteria [12], which are features of SCD that in the current state of knowledge are associated with increased likelihood of underlying AD pathology. In a separately conducted interview, study partners answered a similar set of questions, and also reported on observed cognitive changes.

In addition, the Everyday Cognition questionnaire (ECog) was applied to the participants and the study partners.

#### **Neuropsychological testing**

Tests for the neuropsychological battery were selected in order to serve the aims of: comparability with similar ongoing studies addressing prodromal and preclinical AD (e.g., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)); measuring different cognitive domains (learning and memory, executive functions and processing speed, language, working memory, visuospatial functions); and including tests used in cognitive composite scores (e.g., Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC)) for tracking decline.

The test battery included the ADAScog 13, the FCSRT-IR, WMS-R Logical Memory Story A, WMS-R Digit Span, semantic fluency (animals), the oral form of the Symbol-Digit-Modalities Test (including subsequent free recall of symbols and symbol-digit pairings), Trail Making Test A and B, Clock Drawing, and Clock Copying. In addition to these established tests, two newly developed computerized tests were implemented: the Face Name Associative Recognition Test [19], and a Flanker task to assess executive control of attention [20]. The cognitive testing was performed by a trained neuropsychologist at all sites.

#### **Data handling and quality control**

The data were captured with a web-based eCRF (web-spirit, 2mt software). Edit checks, automatically ongoing during data entry, ensured completeness and plausibility of the data. The central data management coded the concomitant medication. Source data verification was performed during onsite monitoring visits. In addition, offsite monitoring was provided by the central data

management unit. Inconsistencies detected during onsite, offsite, and/or medical review were queried for clarification and correction.

#### **Biomaterial sampling**

Biomaterial sampling included blood and urine annually, and CSF in those participants who consented. CSF sampling will be offered every second year. Trained study assistants performed the collection, processing, and storage of the samples as well as shipment to the central biorepository of the DZNE according to the SOP.

Blood samples include serum samples with clotting activator (clot) and without clot, EDTA plasma and citrate plasma as well as PAXgene RNA and PAXgene DNA, EDTA whole blood, and leucocytes (during the follow-up-visits). After processing and aliquoting, all material was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Leucocytes are stored at  $-150^{\circ}\text{C}$ . Genomic DNA was isolated from EDTA whole blood samples of each participant according to the chemagic Magnetic Separation<sup>®</sup> protocol of PerkinElmer. After centrifugation, the CSF was aliquoted and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### **CSF AD biomarker assessment**

AD biomarkers were determined using commercially available kits according to vendor specifications: V-PLEX A $\beta$  Peptide Panel 1 (6E10) Kit (K15200E) and V-PLEX Human Total Tau Kit (K151LAE) (Mesoscale Diagnostics LLC, Rockville, USA), and Innotech Phospho-Tau(181P) (81581; Fujirebio Germany GmbH, Hannover, Germany). Cutoff values for normal and abnormal concentrations of A $\beta$ 42 ( $<496$  pg/ml) and for the ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ( $<0.09$ ) were derived from the literature, which applied the respective assays [21]. We used cutoff values established locally (Bonn) based on clinical nonimpaired control samples for Tau ( $>470$  pg/ml) and pTau ( $>57$  pg/ml).

In addition, we calculated the Hulstaert formula to define an abnormal A $\beta$ 42/Tau ratio [22]:

$$\text{A}\beta 42 / [240 + 1.18 \times \text{Tau}] < 1.$$

This formula has been shown to be a very robust indicator of AD pathology in several independent studies (e.g., [23]). The overall CSF sampling rate in DELCODE is around 50%. Here, we report data on 144 participants. The subsample of participants with CSF differed neither in demographic variables (sex, age, years of education) nor the MMSE from the subsample without CSF.

#### **APOE genotyping**

Genotypes for rs7412 and rs429358, the single nucleotide polymorphisms (SNPs) defining the  $\epsilon$ -2,  $\epsilon$ -3, and  $\epsilon$ -4 alleles of APOE, were genotyped using commercially available TaqMan<sup>®</sup> SNP Genotyping Assay (ThermoFisher Scientific). Both SNP assays were amplified on genomic

DNA using a StepOnePlus Real-Time PCR System (ThermoFisher Scientific). Visual inspection of cluster formation was performed for each SNP before genotype data were further used to define  $\epsilon$ -2,  $\epsilon$ -3, and  $\epsilon$ -4 alleles in each sample.

#### **Magnetic resonance imaging**

MRI data were acquired at nine scanning sites. All sites operate Siemens scanners, including three TIM Trio systems, four Verio systems, one Skyra system, and one Prisma system.

The standard DELCODE MR protocol included a structural T1-weighted image, a resting state fMRI (including IR-EPI and a field map), a T2-weighted structural scan optimized for volumetric assessment of the medial temporal lobe acquired in oblique coronal orientation perpendicular to the longitudinal axis of the hippocampus, a task fMRI (scene novelty and encoding task), and a quantitative susceptibility weighted image. This protocol was used in eight out of the nine scanning sites. One of the sites did not have the provision to conduct the task fMRI and instead conducted a diffusion tensor imaging (DTI) protocol. At three sites participants also underwent an optional second day of scanning with DTI, a task fMRI to assess object and scene processing and mnemonic discrimination, and a T1-weighted FLASH sequence optimized to image the locus coeruleus.

For task fMRI, all sites were equipped with a high-resolution (1280 Px  $\times$  800 Px) 30-inch MR-compatible LCD screen ("Medres Optostim"). All monitors were calibrated and configured to maintain the distance, luminance, color, and contrast constant across sites. Responses during task fMRI were recorded at all sites with MR-compatible response buttons (CurrentDesign). All participants underwent vision correction with MR-compatible goggles (Medigoogles; Cambridge Research Systems) according to the same SOP for all MRI sites. Task fMRI scenario files were controlled with Presentation (Neurobehavioral Systems).

For quality assurance (QA) and assessment, the following steps were taken. The DZNE imaging network, headed by the Magdeburg DZNE site (iNET), qualified each MRI site with a traveling head measurement prior to the start of the study. DZNE iNET then provided every site with detailed SOPs for the implementation of each protocol. All radiographers who operate MRIs in the study underwent centralized training to implement the SOPs (i.e., subjects' positioning in the MRI scanner, sequence preparation steps, image angulation, task-fMRI visual acuity checks and correction, participant instruction, and testing).

A small MRI-phantom built and designed by the American College of Radiology (ACR) is used to monitor the performance of the MR systems on a weekly basis.

The phantom images are analyzed according to a published protocol [24]. A custom-built holder was designed to maximize reproducibility in phantom positioning across all nine MRI sites.

For QA, every scan underwent a quality check for SOP conformity and scan quality by the DZNE iNET team (Magdeburg). To establish inclusion/exclusion criteria based on data-driven quantitative metrics, a Bayesian-based strategy is being developed which will use the current manual/semi-automatic QA information for training after processing the images using the pcp-qa package ([www.preprocessed-connectomes-project.org/quality-assessment-protocol/](http://www.preprocessed-connectomes-project.org/quality-assessment-protocol/)). Details on individual MR sequences and the fMRI experiments will be reported together with results in subsequent publications.

Baseline MRI scans of 367 individuals were obtained from the initial 400 participants reported here. In addition, 117 datasets of the extended protocol were acquired.

#### Positron emission tomography

The PET protocol is the multicenter substudy of DELCODE that focuses on SCD subjects only. The participants will be scanned twice within 2 years of follow-up with the PET tracers  $^{18}\text{F}$ -florbetaben (FBB; Neuraceq™; Piramal Imaging) and  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxyglucose (FDG). Approval for DELCODE PET by the Federal Radiation Protection Authority (Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)) and ethical approval at all participating sites were obtained. SOPs were generated to harmonize data acquisition across sites. These include tight time frames between clinical/neuropsychological assessments and FDG-PET, standardized dosing regimens, and scan positioning, among other aspects. PET-CT is currently used in seven cooperating sites; one site currently uses PET-MR. Regular quality assessments were implemented, including yearly Hoffmann 3D brain phantom measurements at all participating sites. Phantom data will also be used to harmonize image resolutions across scanners/sites [25]. Basic FBB data analysis will include region of interest (ROI)-based analysis using definitions of standard value uptake ratios in PMOD (PMOD TECHNOLOGIES LLC, Zürich, Switzerland), with the cerebellar cortex as the reference region [26]. Assessments of amyloid deposition are computed for regional and composite ROIs. FDG data will be analyzed with both voxel-based and ROI-based methods. PET data will be reported in subsequent publications. Since the protocol has only been started with a substantial delay, 25 amyloid-PET scans and 16 FDG-PET scans were obtained in association with the 400 baseline datasets of this report.

#### Statistical analysis

The main dependent variables of DELCODE are measures of cognition and function. Future analyses will employ

several statistical approaches, including but not limited to regression models for the identification of predictors of decline.

All statistical analyses for the present report were performed with SPSS-23 for Windows. Here, we focus on descriptive statistics and differences between the groups on key demographic, clinical, and neuropsychological variables as well as APOE genotype and CSF-biomarker data. Regarding the latter, we report both continuous and dichotomized values (i.e., “biomarker positive vs negative” subjects, classified according to the cutoff values reported earlier). Differences between groups were tested with a series of ANOVAs for continuous variables and chi-square tests for categorical variables, respectively. We report the statistics for the overall group effect ( $F$ -statistic/ omnibus chi-square test with  $p$  value) and indicate significant single contrasts of each group compared to the control group, respectively (based on post-hoc  $t$  tests or chi-square tests). For those CSF parameters with group differences particularly between SCD patients and controls, we calculated the effect size and also report age-adjusted results based on ANCOVA or logistic regression statistics, respectively. Because this report is descriptive rather than hypothesis driven and is based on only a subsample of the prospected baseline sample of DELCODE, we report all  $p$  values in an exploratory way, unadjusted for multiple testing.

#### Results

For this publication, the data of the first 400 enrolled participants were cleaned and exported from the database. Six datasets were excluded from the analysis due to implausible scores on key variables with regard to the diagnostic group, which could not be resolved by the respective sites. Thus, 394 individuals are included in the present report. Basic demographic and clinical characteristics, cognitive performance in main tests, CSF biomarkers, and APOE genotype are presented in Table 1.

#### Demographic, cognitive, and clinical data

The control group was slightly younger than the patient group and the group of relatives. The amnesic MCI group included a lower number of female patients. The AD group and the group of first-degree relatives had a slightly lower number of years of education in comparison to the other groups.

The MMSE did not differ between the SCD group and the control group and it did not differ between the first degree-relatives and the control group, while the MCI and AD groups showed lower scores than the controls. Interestingly, ADAScog, CDR total score, CDR sum of boxes (CDR-SOB), and the FAQ score were significantly higher in the SCD group in comparison with the control group, indicating subtle worse performance. The scores



**Table 1** Description of the sample

	CO (n = 141)	SCD (n = 126)	MCI (n = 65)	AD (n = 40)	Relatives of AD patients (n = 22)	F value/ $\chi^2$ value
Age (years), mean (SD)	68.6 (5.1)	71.4 (5.7)***	72.8 (5.2)***	72.8 (7.1)**	64.8 (4.5)**	15.4, $p > 0.001$
Sex (female), n (%)	83 (58.9)	65 (51.6)	25 (38.5)**	23 (57.5)	12 (54.5)	7.9, n.s.
Education (years), mean (SD)	15.0 (2.7)	14.7 (3.1)	14.1 (3.1)	13.2 (3.2)**	13.7 (2.6)*	3.78, $p = 0.005$
MMSE, mean (SD)	29.4 (0.9)	29.1 (1.0)	28.0 (1.6)***	23.6 (3.3)***	29.0 (1.2)	135, $p < 0.001$
CDR, mean (SD)	0.0 (0.0)	0.2 (0.2)***	0.5 (0.1)***	0.8 (0.2)***	0.1 (0.2)	216, $p < 0.001$
CDR-SOB, mean (SD)	0.0 (0.1)	0.4 (0.4)***	1.6 (1.2)***	4.7 (1.3)***	0.4 (1.0)	343, $p < 0.001$
ADAScog 13, mean (SD)	5.6 (3.3)	7.0 (3.9)**	15.3 (6.3)***	29.1 (8.1)***	8.0 (5.2)	220, $p < 0.001$
FAQ, mean (SD)	0.1 (0.4)	0.8 (1.2)***	3.5 (4.4)***	11.8 (6.2)***	0.4 (1.0)	154, $p < 0.001$
GDS, mean (SD)	0.7 (1.4)	1.9 (1.7)***	1.8 (1.6)***	2.1 (1.5)***	1.1 (1.3)	12.5, $p < 0.001$
APOE genotype	(n = 131)	(n = 114)	(n = 60)	(n = 36)	(n = 19)	
APOE4 genotype of all APOE, n (%)	23 (17.6)	37 (32.5)**	22 (36.7)**	25 (69.4)***	8 (42.1)*	37.3, $p < 0.001$
CSF biomarkers	(n = 50)	(n = 45)	(n = 35)	(n = 18)	(n = 6)	
A $\beta$ 42 (pg/ml), mean (SD)	890 (323)	748 (329)*	630*** (303)	353 (100)***	684 (415)	11.1, $p < 0.001$
A $\beta$ 42 < 496 pg/ml, n (%)	5 (10.0)	9 (20.0)	16 (45.7)***	18 (100)***	2 (33.3)	54.9, $p < 0.001$
A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, mean (SD)	0.099 (0.022)	0.093 (0.026)	0.077 (0.031)**	0.046 (0.015)***	0.077 (0.036)	16.0, $p < 0.001$
A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 < 0.09, n (%)	14 (28.0)	17 (37.8)	21 (60.0)**	17 (94.4)***	4 (66.7)	28.3, $p < 0.001$
tTau (pg/ml), mean (SD)	359 (159)	366 (157)	502** (224)	742 (309)***	370 (108)	15.6, $p < 0.001$
tTau > 470 pg/ml, n (%)	8 (16.0)	11 (24.4)	16 (45.7)**	15 (83.3)***	1 (16.7)	31.9, $p < 0.001$
pTau 181 (pg/ml), mean (SD)	51 (20)	51 (24)	67 (33)*	91 (43)***	53 (16)	9.3, $p < 0.001$
pTau 181 > 57 pg/ml, n (%)	15 (30.0)	14 (31.1)	20 (57.1)*	15 (83.3)***	3 (50.0)	20.9, $p < 0.001$
A $\beta$ 42/Tau ratio, Hulstaert formula, mean (SD)	1.36 (0.38)	1.15 (0.47)*	0.84 (0.49)***	0.34 (0.14)***	1.03 (0.63)	22.0, $p < 0.001$
Abnormal A $\beta$ 42/Tau ratio, Hulstaert formula, n (%)	7 (14.0)	16 (35.6)**	23 (65.7)***	18 (100)***	2 (33.3)	46.7, $p < 0.001$

Post-hoc unadjusted  $p$  value in comparison to the control group: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

A $\beta$ 42 beta-amyloid 42, AD Alzheimer's disease, ADAScog 13 Alzheimer's Disease Assessment Scale—cognitive part, APOE apolipoprotein E, CDR Clinical Dementia Rating, CDR-SOB Clinical Dementia Rating—sum of boxes, CO control group, CSF cerebrospinal fluid, FAQ Functional Activities Questionnaire, GDS Geriatric Depression Scale, MCI mild cognitive impairment, MMSE Mini-Mental -State Examination, n.s. not significant, SCD subjective cognitive decline, SD standard deviation

in the SCD group were similar to those of the first-degree relative group, which were, however, not significantly different from control group due to the limited sample size. The GDS scores were also higher in all patient groups in comparison with the control group.

### Biological markers

The frequency of the APOE4 genotype was significantly higher in the amnesic MCI, AD, and first-degree relative groups in comparison to the control group. It was also significantly higher in the SCD group in comparison with the control group (32.5% vs 17.6%). The amnesic MCI and AD groups showed the typical AD pathology-type CSF profile with reduced A $\beta$ 42 and increased Tau and pTau concentrations as well as lower A $\beta$ 42/Tau ratio scores (Hulstaert formula). The SCD group showed lower A $\beta$ 42 concentration than the control group with an effect size of Cohen's  $d = 0.44$ . Including age as a covariate revealed a difference at a statistical trend level of  $p = 0.084$ , while age did not have a significant effect ( $p = 0.51$ ). The number of SCD patients with an A $\beta$ 42 level

below the predefined cutoff value was numerically higher than in the control group (20% vs 10%). Similarly, the number of SCD patients with an A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio below the prespecified cutoff value was numerically higher in the SCD group than in the control group (37.8% vs 28%). There were no meaningful differences in Tau and pTau concentration between the SCD and the control groups. Analysis of the A $\beta$ 42/Tau ratio (Hulstaert formula) revealed a significant difference between the SCD and the control groups with lower scores in the SCD group, indicative of AD pathology (Cohen's  $d = 0.5$ ). This effect was not significant after controlling for age ( $p = 0.11$ ), while age had a significant effect ( $p = 0.037$ ). The number of subjects in the SCD group who had a Hulstaert score below the AD-type cutoff value was significantly higher than in the control group (35.6% vs 14%). A logistic regression analysis with age as an additional predictor revealed an odds ratio (OR) of 2.62 (CI 0.917–7.487,  $p = 0.072$ ) for the diagnostic group (SCD vs CO) and of 1.103 (CI 0.995–1.223,  $p = 0.061$ ) for age per year.

## Discussion

In this report, we describe the DELCODE protocol and basic results of the first 394 baseline datasets. The main focus of the study is on SCD as a pre-MCI at-risk state of AD dementia.

In comparison to the control group, the SCD group showed slightly worse performance on the ADAScog. However, the mean score of 7.0 points on the ADAScog in the SCD group still reflects performance in the unimpaired range. The mean ADAScog score of the MCI group was 15.3. The global CDR score and the CDR-SOB were also slightly higher in the SCD group (mean 0.2 and 0.4, respectively). Finally, the FAQ, which indicates the performance on activities of daily living, was slightly higher in the SCD group in comparison to the controls. The mean score of 0.8 in the SCD group, however, is clearly below a score of 6 points indicating IADL impairment at the level of dementia [27]. Overall these data indicate subtle lower cognitive and functional performance in the SCD group in comparison to the control group. Importantly, neither the cognitive nor the functional scores would be considered outside the normal range in the SCD group and are clearly distinct from the performance of the amnesic MCI group. These findings support the concept of SCD (at least in memory clinics) corresponding to the subtle decline in performance, which may correspond to the late stage of preclinical AD [12, 14].

We observed a frequency of APOE4 allele carriers of 32.5% in the SCD group in comparison to a significantly lower proportion of E4 carriers in the control group (17.6%), indicating APOE4 enrichment. The frequency of the APOE4 allele in the general population in Germany has been reported to be 14.5% [28].

The CSF biomarkers indicated a lower A $\beta$ 42 concentration in the SCD group in comparison with the control group. The effect was of medium magnitude ( $d = 0.44$ ) and reached a statistical trend level toward significance after controlling for age. We did not observe increased Tau or pTau in the SCD group in comparison to the control group. This is an intriguing finding, suggesting that first subtle symptoms may already occur at the stage of A $\beta$ 42 deposition only, without significant neurodegeneration. This sequence has recently been proposed in a conceptual model of SCD in the context of AD [16].

However, there was also a higher rate of SCD individuals with suggestive AD pathology according to the Hulstaert score, which integrates A $\beta$ 42 and Tau into a ratio and has been reported as a powerful predictor for conversion from MCI [e.g., 23] and also SCD [11] to AD dementia. The OR of SCD with regard to evidence of AD pathology according to this score was 2.62 with adjustment for age, which also showed a trend toward significance. In addition, the number of SCD patients with abnormal Hulstaert scores in the present sample (35.6%) is

remarkably similar to the rate of 34.1% observed in a fully independent sample of memory clinic patients with SCD from the German Dementia Competence Network [11].

The present report has limitations. It comprises only the first 394 baseline datasets of DELCODE, while the project aims at including 1000 individuals. This limits statistical power, particularly in the biomarker subgroups. At the present state, data are only exploratory and not generalizable. PET data are not yet available at a sufficient number for statistical analyses. Longitudinal data are also not available for the present analysis. Analyses of all assessments, brain imaging, and further biomaterial studies will be reported in further publications.

## Conclusions

We found support for the model that SCD is associated with very mildly reduced cognitive and functional performance in comparison with individuals without SCD in our multicenter memory clinic study. There was also evidence for an enrichment of APOE4 genotype and for A $\beta$ -positive individuals in the SCD group, while there was no evidence for increased Tau pathology. These preliminary results support the concept that SCD may serve as an enrichment strategy for AD and may correspond to late-stage preclinical AD, indicating its first symptomatic manifestation.

## Abbreviations

3D: Three dimensional; ACR: American College of Radiology; AD: Alzheimer's disease; ADAScog 13: Alzheimer's Disease Assessment Scale—cognitive part; ADNI: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; ANOVA: Analysis of variance; APOE: Apolipoprotein E; BFI-10: Big Five Inventory; BfS: Bundesamt für Strahlenschutz; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SOB: Clinical Dementia Rating—sum of boxes; CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; CSF: Cerebrospinal fluid; DELCODE: DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study; DNA: Deoxyribonucleic acid; DTI: Diffusion tensor imaging; DZNE: German Centre for Neurodegenerative Diseases (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen); ECog: Everyday Cognition questionnaire; eCRF: Electronic case report form; EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid; EPIC-FFQ: EPIC-Food Frequency Questionnaire; ESS: Epworth Sleepiness Scale; FAQ: Functional Activities Questionnaire; FBB: <sup>18</sup>F-Florbetaben; FCSRT-IR: Free and cued selective reminding test—immediate recall; FDG: <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglucose; FLASH: Fast low-angle shot; fMRI: Functional magnetic resonance imaging; GAI-SF: Geriatric Anxiety Inventory—short form; GDS: Geriatric Depression Scale; ICD-10: International Classification of Diseases; iNET: Imaging network; IRB: Institutional review board; LCD: Liquid crystal display; LEQ: Lifetime of Experiences Questionnaire; LSNS-6: Lubben Social Network Scale; MCI: Mild cognitive impairment; MMSE: Mini-Mental -State Examination; MRI: Magnetic resonance imaging; NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory; PACC: Preclinical Alzheimer Cognitive Composite; PASE: Physical Activity Scale for the Elderly; PAXgene: PreAnalyticX™; PCR: Polymerase chain reaction; PET: Positron emission tomography; PET-CT: Positron emission tomography—computer tomography; PET-MR: positron emission tomography—magnetic resonance; PMOD: Peripheral Module; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; QA: Quality assurance; RBD-Q: Questionnaire on REM sleep behavior disorder; RNA: Ribonucleic acid; ROI: Region of interest; SCD: Subjective cognitive decline; SD: Standard deviation; SFFQ: Semi-quantitative Food Frequency Questionnaire; SNP: Single nucleotide polymorphism; SOP: Standard operation procedure; SPSS-23: Statistical Package for the Social Sciences—23rd edition; WMS-R: Wechsler Memory scale—revised

**Acknowledgements**

Not applicable.

**Funding**

The study was funded by the German Center for Neurodegenerative Diseases (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)), reference number BN012.

**Availability of data and materials**

The data, which support this study, are not publically available, but may be provided upon reasonable request.

**Authors' contributions**

FJ, AS, HB, KB, MTH, CL, PN, OP, JP, AS, OS, ST, JW, MW, and ED contributed to the overall design and implementation of the study. FJ, KB, CC, KF, CF, MFC, DJ, IK, CL, FM, PN, OP, JS, JP, AS, ST, RV, CW, JW, and ED were responsible for the conduction of the study at the respective sites. FJ, AS, HB, FB, MTH, OP, VP, AR, OS, SW, MW, and ED were responsible for methodological core central data management and data analyses. All authors contributed to the drafting of the manuscript and approved the final version.

**Ethics approval and consent to participate**

The study protocol was approved by the ethical committees of the medical faculties of all participating sites: the ethical committees of Berlin (Charité, University Medicine), Bonn, Cologne, Göttingen, Magdeburg, Munich (Ludwig-Maximilians-University), Rostock, and Tübingen. The process was led and coordinated by the ethical committee of the medical faculty of the University of Bonn. The registration number of the trial at the ethical committee in Bonn is 117/13.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests with regard to the content of the manuscript.

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Author details**

<sup>1</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Sigmund-Freud-Straße 27, 53127 Bonn, Germany. <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Medical Faculty, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50924 Cologne, Germany. <sup>3</sup>Department of Neurology, University of Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Germany. <sup>4</sup>Department of Radiology, University of Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Germany. <sup>5</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Feodor-Lynen-Straße 17, 81377 Munich, Germany. <sup>6</sup>Institute for Stroke and Dementia Research, Klinikum der Universität München, Feodor-Lynen-Straße 17, 81377 Munich, Germany. <sup>7</sup>Department of Neurodegenerative Diseases and Gerontopsychiatry, University of Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Germany. <sup>8</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Germany. <sup>9</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>10</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany. <sup>11</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock, Germany. <sup>12</sup>Department of Psychosomatic Medicine, University of Rostock, Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock, Germany. <sup>13</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Ofrieder-Müller-Straße 23, 72076 Tübingen, Germany. <sup>14</sup>Section for Dementia Research, Hertie Institute for Clinical Brain Research and Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tübingen, Calwerstraße 14, 72076 Tübingen, Germany. <sup>15</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, Germany. <sup>16</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>17</sup>Institute of Human Genetics, University of Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Germany. <sup>18</sup>Department of Biomedical Magnetic Resonance, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, Germany. <sup>19</sup>Department of Psychiatry

and Psychotherapy, University Medical Center Goettingen, University of Goettingen, Von-Siebold-Straße 5, 37075 Goettingen, Germany. <sup>20</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), 37075 Goettingen, Von-Siebold-Str. 3a, Germany. <sup>21</sup>iBiMED, Medical Sciences Department, University of Aveiro, Aveiro, Portugal.

Received: 28 May 2017 Accepted: 4 October 2017

Published online: 07 February 2018

**References**

- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15:455–532.
- Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, Brashear HR, Siemers E, Hampel H, et al. Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *Alzheimers Dement*. 2013;9:438–44.
- Reiman EM, Langbaum JB, Tariot PN, Lopera F, Bateman RJ, Morris JC, et al. CAP—advancing the evaluation of preclinical Alzheimer disease treatments. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:56–61.
- Koppara A, Frommann I, Polcher A, Parra MA, Maier W, Jessen F, et al. Feature binding deficits in subjective cognitive decline and in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015;48 Suppl 1:161–70.
- Smart CM, Krawitz A. The impact of subjective cognitive decline on Iowa Gambling Task performance. *Neuropsychology*. 2015;29:971–87.
- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:439–51.
- Scheef L, Spottke A, Daerr M, Joe A, Striepens N, Kölsch H, Popp J, Daamen M, Gorris D, Heneka MT, Boecker H, Biersack HJ, Maier W, Schild HH, Wagner M, Jessen F. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*. 2012;79:1332–9.
- Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, Boecker H, Heneka M, Wagner M, et al. Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment. *Alzheimers Dement*. 2014;10:99–108.
- van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, Teunissen CE, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid Aβ42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimers Dement*. 2013;9:481–7.
- Sierra-Rio A, Balasa M, Olives J, Antonell A, Iranzo A, Castellví M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers predict clinical evolution in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis*. 2016;16:69–76.
- Wolfgruber S, Polcher A, Koppara A, Kleinedam L, Frölich L, Peters O, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical progression in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2017;58:939–50.
- Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10:844–52.
- Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement*. 2017;13:296–311.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280–92.
- Erik S, Spottke A, Meisen A, Wagner M, Walter H, Jessen F. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:845–52.
- Buckley RF, Villemagne VL, Masters CL, Ellis KA, Rowe CC, Johnson K, et al. A conceptualization of the utility of subjective cognitive decline in clinical trials of preclinical Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. 2016;60:354–61.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270–9.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's

- Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263–9.
19. Polcher A, Frommann I, Koppara A, Wolfsgruber S, Jessen F, Wagner M. Face–name associative recognition deficits in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2017;56:1185–96.
  20. Van Dam NT, Sano M, Mitsis EM, Grossman HT, Gu X, Park Y, et al. Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013;8:e54035.
  21. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42/A $\beta$ 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3:154–65.
  22. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1–42) and tau levels in CSF. *Neurology*. 1999;52:1555–62.
  23. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser P, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid “Alzheimer profile”: easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement*. 2014;10:713–23.
  24. Davids M, Zöllner FG, Ruttorf M, Nees F, Flor H, Schumann G, et al. Fully-automated quality assurance in multi-center studies using MRI phantom measurements. *Magn Reson Imaging*. 2014;32:771–80.
  25. Joshi A, Koeppe RA, Fessler JA. Reducing between scanner differences in multi-centre PET studies. *Neuroimage*. 2009;46:154–9.
  26. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid- $\beta$  PET with florbetaben (18 F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol*. 2011;10:424–35.
  27. Teng E, Becker BW, Woo E, Knopman DS, Cummings JL, Lu PH. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24:348–53.
  28. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE\*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet*. 1999;63:301–10.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## **8.2. Zweite Studie: Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline.**

Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, Spruth EJ, Franke C, Priller J, Kilimann I, Teipel S, Buerger K, Janowitz D, Laske C, Buchmann M, Peters O, Menne F, Fuentes M, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Metzger C, Glanz W, Thelen M, Spottke A, Ramirez A, Kofler B, Fließbach K, Schneider A, Heneka MT, Brosseron F, Meiberth D, Jessen F, Wagner M, DELCODE Study Group. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology* 2020; 95: e1134–e1143.

DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000010142>

***Eine Genehmigung des Verlages zur weltweiten Online-Veröffentlichung dieses Artikels liegt nicht vor.***























### **8.3 Dritte Studie: Identification of a Cascade of Changes in Activities of Daily Living Preceding Short-Term Clinical Deterioration in Mild Alzheimer’s Disease Dementia via Lead-Lag Analysis.**

“Reprinted from *Identification of a Cascade of Changes in Activities of Daily Living Preceding Short-Term Clinical Deterioration in Mild Alzheimer’s Disease Dementia via Lead-Lag Analysis*; Vol number 76; Fuentes M, Klostermann A, Kleineidam L, Bauer C , Schuchhardt J , Maier W, Jessen F, Frölich L, Wiltfang J, Kornhuber J, Klöppel S, Schietering V, Teipel S , Wagner M, Peters O.; pp.1005–1015; Copyright (2020), with permission from IOS Press”

The publication is available at IOS Press through <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-200230>



# Identification of a Cascade of Changes in Activities of Daily Living Preceding Short-Term Clinical Deterioration in Mild Alzheimer's Disease Dementia via Lead-Lag Analysis

Manuel Fuentes<sup>a,b,\*</sup>, Arne Klostermann<sup>a</sup>, Luca Kleineidam<sup>c,d</sup>, Chris Bauer<sup>e</sup>, Johannes Schuchhardt<sup>e</sup>, Wolfgang Maier<sup>f</sup>, Frank Jessen<sup>g</sup>, Lutz Frölich<sup>h</sup>, Jens Wiltfang<sup>i,j,k</sup>, Johannes Kornhuber<sup>l</sup>, Stefan Klöppel<sup>m,n</sup>, Vera Schietering<sup>m</sup>, Stefan J. Teipel<sup>o,p</sup>, Michael Wagner<sup>c,d</sup> and Oliver Peters<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health (BIH), Department of Psychiatry, Berlin, Germany

<sup>b</sup>DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases, Charité-CBF, Berlin, Germany

<sup>c</sup>Department of Neurodegenerative Diseases and Geriatric Psychiatry, University of Bonn, Germany

<sup>d</sup>DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases, Bonn, Germany

<sup>e</sup>MicroDiscovery GmbH, Berlin, Germany

<sup>f</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Bonn, Bonn, Germany

<sup>g</sup>Department of Psychiatry, University of Cologne, Medical Faculty, Cologne, Germany

<sup>h</sup>Department of Geriatric Psychiatry, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

<sup>i</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany

<sup>j</sup>DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Göttingen, Germany

<sup>k</sup>Neurosciences and Signaling Group, Institute of Biomedicine (iBiMED), Department of Medical Sciences, University of Aveiro, Aveiro, Portugal

<sup>l</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nuremberg, Nuremberg, Germany

<sup>m</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Freiburg, Freiburg, Germany

<sup>n</sup>University Hospital of Old Age Psychiatry, University of Bern, Bern, Switzerland

<sup>o</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Rostock, Germany

<sup>p</sup>Department of Psychosomatic Medicine, University Medicine Rostock, Rostock, Germany

Accepted 9 May 2020

## Abstract.

**Background:** Cognitive functions and activities of daily living (ADL) become increasingly impaired with progressing Alzheimer's disease. However, the temporal dynamics of this decline are inconsistent.

**Objective:** To gain insight into the classical temporal cascade of specific cognitive and ADL changes, which may aid in improving detection of an impending clinical deterioration in patients, and to select ADL items and tests most sensitive to change in a specific disease stage.

---

\*Correspondence to: Manuel Fuentes, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health (BIH), Campus Benjamin Franklin, Department of Psychia-

---

try, Hindenburgdamm 30, 12203, Berlin, Germany. Tel.: +49 17666899258; E-mail: manuel.fuentes-casan@charite.de.

**Methods:** Patients with mild Alzheimer's dementia (AD; MMSE =  $23.9 \pm 2.88$ ) were followed at 12 and 24 months. Lead-lag analysis of changes in cognitive and functional outcome measures (CDR-SOB, 12 neuropsychological subtest scores from the CERAD+ test battery, 25 Bayer-ADL items) was applied to rank the temporal sequence of changes on an ordinal scale.

**Results:** Of 164 patients with mild AD, moderate disease progression was identified in 84 patients over 24 months ( $\Delta$ MMSE  $5.8 \pm 8.64$ ;  $\Delta$ CDR-SOB  $4.32 \pm 4.03$ ). Ten Bayer-ADL item measures were altered early in moderate progressors and included in a new ADL composite score. Accordingly, the new ADL score surpassed all neuropsychological measures in repeated lead-lag analysis. The Bayer-ADL total score, TMT-A, and MMSE were lagging variables in all lead-lag analyses.

**Conclusion:** Short-term clinical deterioration in mild AD is initially preceded by changes (i.e., decline) in a well-defined set of ADL and not in classical cognitive measures.

Keywords: Alzheimer's disease, bayer activities of daily living scale, cognitive changes, disease progression, functional changes, lead and lag analysis

## INTRODUCTION

Progressive cognitive and functional decline over the disease course is the main hallmark of Alzheimer's disease [1]. However, activities of daily living (ADL) and cognitive tests show different rates of change along the Alzheimer's continuum [2, 3]. Time-saving and easy to apply instruments, whose longitudinal changes precede a cascade of changes in other neuropsychological instruments and consequent pronounced clinical deterioration, are essential for planning appropriate pharmacological and psychosocial interventions. Timely implementation of such measures might compensate, maintain, or enhance neuropsychological abilities, improve the quality of life of both patients and caregivers by reducing distress, depression, and psychological morbidity, facilitate planning of subsequent care, personal, financial and health-related decision-making, and delay nursing home admission of patients [4–6]. Although most studies monitoring longitudinal changes focused on the Mini-Mental State Examination (MMSE) [3, 7–11], the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SOB) [3, 9, 12], and the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) [3, 8, 9, 11, 13, 14], the most optimal instrument reflecting longitudinal disease progression in mild dementia of Alzheimer-type remains elusive [9]. In this framework, the hierarchy of functional loss measured by changes in ADL has been generally relegated to the background. However, as ADL are sustained by multiple cognitive domains, they could consequently be even more vulnerable to imminent marked clinical deterioration than classical cognitive instruments. Based on this concept, Reppermund and colleagues [15, 16] conducted two predictive studies based on the Bayer-ADL (B-ADL)

scale. The B-ADL is a 25 item, informant-based instrument developed to assess functional disabilities in the early stages of dementia [17]. Unlike the Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL scale [18], which is more time-consuming and requires an interviewer, the B-ADL is a time-saving questionnaire that is usually completed by the primary caregiver. Reppermund and colleagues divided the B-ADL into high and low cognitive demanding items. Difficulties in highly cognitive demanding activities at baseline were identified as an early marker of both progression to mild cognitive impairment (MCI) and dementia at 24-month follow-up [16].

In the present study, a new approach was applied by performing lead-lag analysis of changes in B-ADL items and subscales, including those described by Reppermund and colleagues [15, 16]), as well as classical cognitive measures in a sample of patients with mild Alzheimer's disease dementia (AD) over 24 months. Lead-lag analysis identifies items that either precede ("lead") or follow ("lag") that of other items in capturing change over time. To make our analysis comprehensible, one could compare this to a road bicycle race. Most cyclists pedal at a similar and constant speed; however, one cyclist frequently detaches from the group. In some cases, the sprinter generates a large distance to the remainder of the group, which maintains a constant speed. However, in other cases, the sprinter causes the speed of the group to increase as the remainder desire to catch up with the leader. Accordingly, the sprinter here represents an early marker of the acceleration of the group. As there is no gold standard for assessing disease progression in the early stages of AD, we aimed to identify alterations in a functional or cognitive measure preceding a cascade of changes in other neuropsychological variables (the "group" catching

up with the “sprinter”), and, accordingly, imminent marked clinical deterioration.

## METHODS

### *Participants*

Patients from the long-term diagnostic and prognostic study (DAP study) as part of the German Dementia Competence Network (DCN) observational cohort with a mild dementia syndrome at baseline, etiologically classified as due to Alzheimer’s disease, were included in the study ( $n = 164$ ). Inclusion criteria were the collection of outcome measures at baseline and two annual follow-ups. Diagnostic criteria for AD and study procedures have been described in detail elsewhere [19]. The DCN study was approved by the local ethics committees at each center, and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### *B-ADL questionnaire to detect functional impairment*

Functional decline was assessed by the B-ADL, whereby a cumulative score is obtained that rates impairment severity. The B-ADL covers a wide range of ADL with the majority of items relating to complex, instrumental tasks. All items were selected for their sensitivity to cognitive impairment, simplicity of the concept, international applicability, and relevance to patients coping with the demands of everyday life [17]. The B-ADL instrument is suitable for both cross-sectional screening as well as longitudinal follow-up to monitor clinical deterioration within the Alzheimer’s disease continuum [17]. The following items constituted the applied questionnaire: 1) appliances: using domestic appliances; 2) care: self-care; 3) continuation: task persistence following a brief interruption; 4) conversation: participation; 5) cooking: ability to prepare food; 6) dates: observing important dates or events; 7) describing: outlining what was observed or heard; 8) directions: ability to provide directions upon questioning; 9) everyday: managing daily activities; 10) finances: understanding personal financial affairs; 11) hygiene: personal hygiene; 12) leisure: participating in leisure activities; 13) medication: self-medication; 14) message: taking a message for another individual; 15) money: correct counting; 16) orientation: finding the way in an unfamiliar setting; 17) parallel act.: synchronous task management; 18) pressure: performing

a task under pressure; 19) reading: concentration; 20) safety: taking precaution; 21) shopping: ability to purchase items; 22) telephone: ability to use; 23) transportation: ability to use; 24) unfamiliar situation: coping with unknown circumstances; and 25) walking: taking a walk without getting lost.

### *Application and scoring of the B-ADL scale*

The following paragraph is extracted from the original manuscript of Hindmarch and colleagues describing the application and scoring of the B-ADL scale [17]:

*“The relative or caregiver assessing the patient’s difficulties with ADLs using the B-ADL is instructed to indicate how often difficulties occur with the activity in question by drawing a line through one of the circles numbered ‘1’ to ‘10’. Additionally, a ‘not applicable’ category is provided for instances where a question is not appropriate or relevant to a given patient. Only when a choice cannot be reasonably made is the informant asked to tick the box ‘unknown’. To compute a global scale score, first the individual item scores are summed up. Items rated ‘not applicable’ and ‘unknown’ are not used for the computation of this sum score. The total is then divided by the number of items rated between ‘1’ and ‘10’. Thus, the scale’s sum score is corrected for the number of irrelevant items and missing scores. The resulting figure is rounded to two decimal places, ensuring that total scores of the B-ADL range between values 1.00 and 10.00” [17].*

### *Neuropsychological tests and scales to detect cognitive and functional impairment*

Dementia severity was assessed via the CDR-SOB [20]. The CDR-SOB is a summed total score of ratings across six domains (memory, orientation, judgment and problem solving, community affairs, home, and hobbies, and personal care), with scores ranging from 0 to 18 [21]. Impairment is defined only when caused by cognitive loss rather than by a physical disability or other non-cognitive factors [22]. This instrument is used to assess disease progression and frequently utilized as a primary efficacy endpoint [23]. Global cognitive functioning was assessed using a standardized, neuropsychological test battery published by the Consortium to Establish a Registry for

Alzheimer's Disease (CERAD; [24]), supplemented by the Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) immediate and delayed logical memory [25]), the Mini-Mental State Examination (MMSE) [26]) and the Clock Drawing Test (CDT; [27]). The CERAD comprised the following subtests: 1) BNT-15 = 15-Item Version of the Boston Naming Test; 2) Semantic fluency (animals) 3) Word list (immediate recall); 4) Word list (immediate recall, intrusions); 5) Word list (delayed recall); 6) Word list (delayed recall, intrusions); 7) Word list (recognition task, correct inclusions); 8) Word list (recognition task, correct rejections); 9) Figure constructional praxia (copy); 10) Figure constructional praxia (delayed recall); 11) TMT-A = Trail Making Test A; 12) TMT-B = Trail Making Test B. There were insufficient data for the TMT-B to generate comparisons, as most patients reached the time ceiling (5 min) and showed a floor effect. Accordingly, the TMT-B was not included in further analyses.

#### *Definition of collective*

Lead and lag relationships have been investigated in biological, computational, and social sciences (e.g., [28, 29]). Since we intended to identify functional and cognitive measures changing early in short-term, marked disease progression and lead-lag analyses methodologically required a sufficient dynamic of change to ensure the significance of the results, patients with a deterioration of CDR-SOB  $\geq 2$  within 24 months were identified for analyses. Although most authors have defined a mean individual annual increase between 1.28 and 1.91 points, there remains a lack of general consensus regarding the rate of progression of the CDR-SOB score in mild AD [21, 30–32].

#### *Imputation*

Lead-lag analyses were based on participants who fulfilled the eligibility criteria and all outcome assessments at all visits. For each patient, missing values of 10% were permitted. Rates of missing data in longitudinal research vary from 5 to 20%, although the acceptable consensus among most researchers is 10% [33–34]. Patients exceeding the applied value were excluded. Missing values were imputed using the Multivariate Imputations by Chained Equations (MICE) algorithm, with predictive mean matching provided by R-package mice version 2.3.0 (R-version 3.4.0) [35]. Differences in mean values  $\pm$  standard

deviations between groups were evaluated with Student's *t*-test or Welch's unequal variances *t*-test after the F-test of equality of variances.

#### *Lead and lag analysis*

To identify and rank-order on an ordinal scale, changes in functional and cognitive measures preceding a cascade of changes in other neuropsychological variables, and accordingly imminent marked clinical deterioration, two lead-lag analyses were conducted sequentially. In the first analysis, functional changes (i.e., decline) in individual B-ADL item measures over 24 months (i.e., 12 and 24-month follow-ups) were rank-ordered by median lead-lag coefficients. Consequently, two composite scores comprising all leading items with median lead-lag coefficients above zero (B-ADL LEAD) and all lagging items with median lead-lag coefficients below zero (B-ADL LAG) were created. A high average lead-lag coefficient indicated a leading variable for many patients. Furthermore, a change in variables with high and positive lead-lag median coefficients chronologically preceded imminent marked clinical deterioration. The first analysis intended to create a B-ADL LEAD composite score for comparison in a further lead-lag analysis with a set of classical cognitive measures. Therefore, the aim of the second lead-lag analysis was to explore whether the impending clinical deterioration in mild AD is first preceded by changes in a well-defined set of ADL items (i.e., B-ADL LEAD) or classical cognitive measures (i.e., variables of the CERAD+, WMS-R immediate and delayed logical memory, MMSE, CDT, and CDR). The second lead-lag analysis was performed as described for the first lead-lag analysis.

#### *Data discretization*

To perform all lead-lag analyses, each functional and cognitive variable was described by a profile comprising three time points: baseline, first follow-up, and second follow-up measurements. For noise reduction, the change in the variables was subdivided into five discrete categories, namely very low, low, medium, high, and very high, according to the quintiles of the complete variable distribution (20%, 40%, 60%, 80%, and 100%, respectively). Therefore, the data of the variables were separated into five equal-sized parts (20% quantiles). In addition to filtering noise, the advantage of this transformation is based on rendering the different variables comparable.

### Cross-correlation analyses

Cross-correlation is one of the most common metrics used to align time-series data [36]. To identify whether one variable leads before another, standard cross-correlation coefficients of the discretized profiles were calculated patient-wise and averaged for all patients. Therefore, average lead-lag coefficients were the result of cross-correlation of each variable against all others. Variables were ordered by median lead-lag coefficients. Details of cross-correlation analyses can be found in the Supplementary Material.

### Bootstrapping estimates

Lead-lag analyses were assessed by calculating bootstrapping estimates. Bootstrapping was used to estimate the internal validity. To perform resampling, time-profiles of each patient were shuffled, followed by reanalysis. Therefore, lead-lag coefficients were recalculated for 1000 resampling replications. For each variable, a normal distribution was fitted to the corresponding resampling using median lead-lag coefficients. The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of the variables. The estimated normal distribution was used to calculate the  $p$  value of a given variable. The Benjamini-Hochberg procedure was used to correct for multiple testing. Significance is indicated by an asterisk: \* $p$  value < 0.05; \*\* $p$  value < 0.01; and \*\*\* $p$  value < 0.001. The null hypothesis was that the median lead-lag coefficient was due to chance. A significant  $p$  value indicated non-randomness. In addition, a  $p$  value was calculated for the complete lead-lag analysis. Therefore, the variance of the original median lead-lag coefficients was compared with the variance of 1000 resamples. A fitted normal distribution using these 1000 resampled variances (background distribution) was used to calculate the  $p$  value for non-randomness.

### Interpretation of the differences in medians for lead-lag coefficients

Since our lead-lag analysis was customized especially for this study, we do not have a good reference for interpreting the absolute values of the median lead-lag coefficients. However, resampling was applied to overcome this issue. This method provides a reference for what could be expected from random data. A significant  $p$  value indicated non-randomness. Therefore, in the current manuscript, we

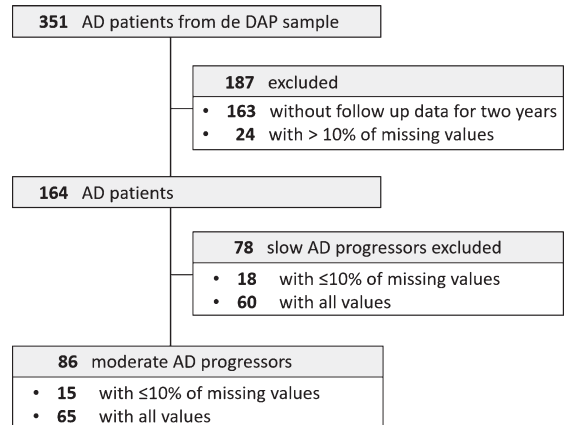


Fig. 1. Study flow of dementia patients of the DAP study population. AD, Alzheimer's disease dementia; DAP, Diagnostic and prognostic study.

did not assess the absolute values of the median lead-lag coefficients but rather the ordering of the items. Together with resampling, we are in the opinion that this is the appropriate manner of interpreting results.

## RESULTS

### Patient characteristics

Of the 351 patients with mild AD from the DAP cohort, 164 were eligible for the study (Fig. 1). Complete outcome measures or <10% of missing values at baseline, 12 months, and 24 months of follow-up were available from these patients (Fig. 1). Of the 164 patients with mild AD, clinical deterioration was identified in 86 patients, with a CDR-SOB  $\geq 2$  within 24 months ( $\Delta$  MMSE  $5.8 \pm 8.64$ ;  $\Delta$  CDR-SOB  $4.32 \pm 4.03$ ). These patients were termed moderate progressors and selected for subsequent analyses. Demographic and clinical characteristics of the subcohorts at baseline are depicted in Table 1 and Supplementary Table 1. Differences between the study sample and the DAP study population (AD patients only) were identified for several cognitive and functional variables, however, not for demographic variables (Table 1 and Supplementary Table 1).

### Some functional skills deteriorate early in moderate progressors

Cross-correlation analysis results ranking B-ADL items in leading and lagging clinical changes are shown in Fig. 2. In the first lead-lag analysis,

Table 1  
Demographic and clinical characteristics at baseline

	Slow AD progressors <i>n</i> = 78	Moderate AD progressors <i>n</i> = 86	<i>p</i>	AD patients from the DAP study <i>n</i> = 351	<i>p</i>
Age	69 (7.76)	72.3 (8.26)	<0.05	72.8 (8.30)	0.59
Female %	57.69%	47.67%	0.27	45.46 %	0.99
Education (y)	9.06 (1.96)	9.45 (1.92)	0.27	9.23 (1.98)	1
MMSE	24.6 (2.49)	23.3 (3.09)	<0.01	22.7 (3.25)	<0.05
CDR (SOB)	4.53 (1.35)	4.32 (1.37)	0.39	4.87 (1.57)	0.14
CDT	2.53 (1.12)	2.76 (1.15)	0.27	3.03 (1.18)	0.09
B-ADL (TS)	3.76 (1.69)	3.96 (2.09)	0.57	4.64 (2.10)	<0.05

AD, Alzheimer’s disease dementia; B-ADL (TS), Bayer-activities of daily living (total score); CDR (SOB), Clinical Dementia Rating Scale (sum of boxes); CDT, Clock Drawing Test; DAP, Diagnostic and prognostic study; MMSE, Mini-Mental State Examination; y, years.

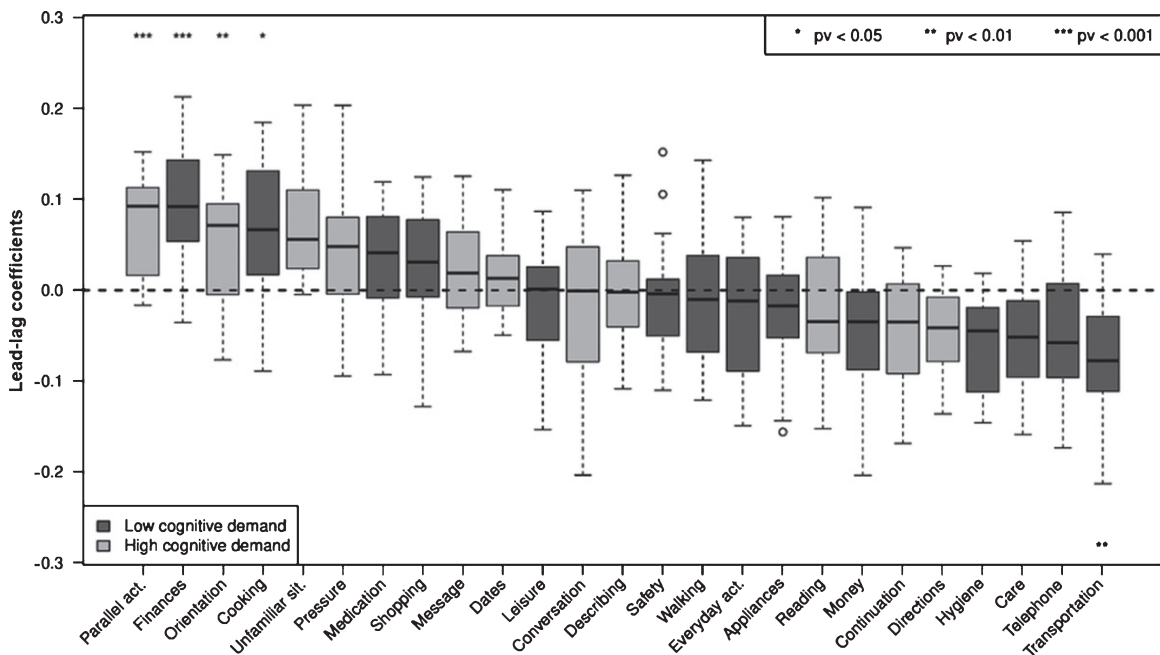


Fig. 2. Box plots of average lead-lag coefficients comprising individual B-ADL items: moderate AD progressors. Each box is composed of 24 values. Items are ordered by median lead-lag coefficients. A change in items with positive and high lead-lag coefficients occurs earlier in moderate AD progressors. *p* values were calculated with resampling. Using a bootstrapping estimate, the *p* value for complete lead-lag analysis was <0.001. Appliances, using domestic appliances; care, self-care; continuation, task persistence following a brief interruption; conversation, participation; cooking, ability to prepare food; dates, observing important dates or events; describing, outlining what was observed or heard; directions, ability to provide directions upon questioning; everyday, managing daily activities; finances, understanding personal financial affairs; hygiene, personal hygiene; leisure, participating in leisure activities; medication, self-medication; message, taking a message for another individual; money, correct counting; orientation, finding the way in an unfamiliar setting; parallel act., synchronous task management; pressure, performing a task under pressure; reading, concentration; safety, taking precaution; shopping, ability to purchase items; telephone, ability to use; transportation, ability to use; unfamiliar situation, coping with unknown circumstances; and walking, taking a walk without getting lost.

changes (i.e., decline) in the four B-ADL items “parallel activities” (*p* < 0.001), “finances” (*p* < 0.001), “orientation” (*p* < 0.01), and “cooking” (*p* < 0.05) preceded all other B-ADL items. *p* values were calculated with resampling. Additionally, the six B-ADL items “unfamiliar situation”, “pressure”, “medication”, “shopping”, “message”, and “dates”

had median lead-lag coefficients above zero (Fig. 2). Using bootstrapping estimates, the *p* value for complete lead-lag analysis was <0.001.

The 10 leading B-ADL items with median lead-lag coefficients above zero were included in a B-ADL composite score (B-ADL LEAD), whereas the remaining 15 items were included in a second

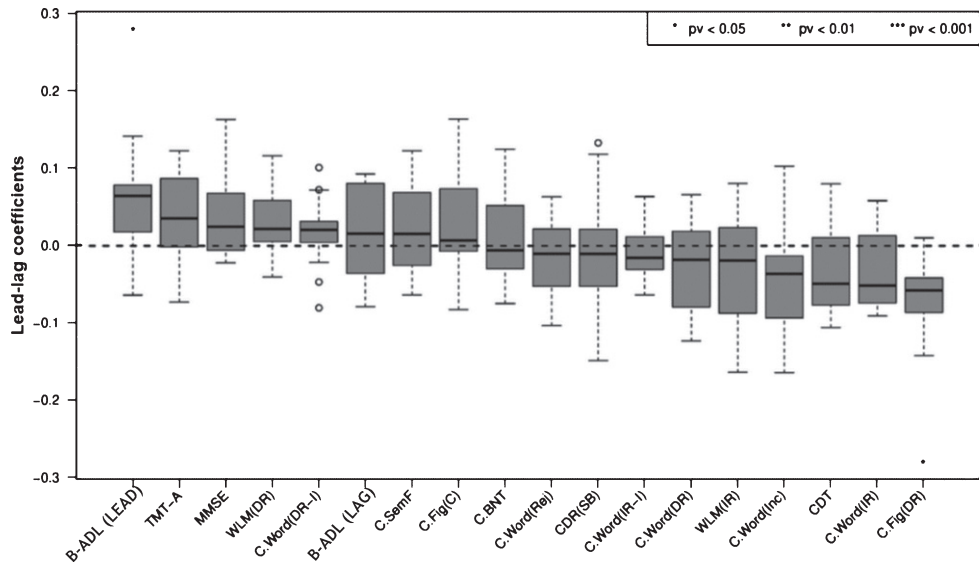


Fig. 3. Box plots of average lead-lag coefficients comprising the B-ADL (LEAD) and (LAG) composite scores, as well as cognitive variables: moderate AD progressors. Each box is composed of 17 values. Variables are ordered by median lead-lag coefficients. A change in variables with positive and high lead-lag coefficients occurs earlier in moderate AD progressors.  $p$  values were calculated with resampling. Using a bootstrapping estimate, the  $p$  value for complete lead-lag analysis was 0.000892. B-ADL (LEAD), Bayer-activities of daily living (i.e., B-ADL items with median lead-lag coefficients  $>0$ ); B-ADL (LAG), Bayer-activities of daily living (i.e., B-ADL items with median lead-lag coefficients  $<0$ ); C.BNT, CERAD. 15-Item Version of the Boston Naming Test; C. Fig (C), CERAD. Figure constructional praxia (copy); C. Fig (DR), CERAD. Figure constructional praxia (delayed recall); C. SemF, CERAD. Semantic fluency (animals); C. Word(DR), CERAD. Word list (delayed recall); C. Word (DR-I), CERAD. Word list (delayed recall, intrusions); C. Word (Inc), CERAD. Word list (recognition task, correct inclusions); C. Word (IR), CERAD. Word list (immediate recall); C. Word (IR-I), CERAD. Word list (immediate recall, intrusions); C. Word (Rej), CERAD. Word list (recognition task, correct rejections); CDR (SB), Clinical Dementia Rating Scale (sum of boxes); CDT, Clock Drawing Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; TMT-A, Trail Making Test A; WLM (DR), Wechsler Memory Scale-Revised (delayed recall, logical memory); WLM (IR), Wechsler Memory Scale-Revised (immediate recall, logical memory).

composite score (B-ADL LAG). Next, we analyzed whether imminent marked clinical deterioration is preceded by changes in the B-ADL LEAD composite score or in classical cognitive tests.

Lead-lag analysis comprising classical cognitive variables, as well as the B-ADL (LEAD) and (LAG) composite scores, demonstrated the B-ADL (LEAD) to be ranked first ( $p < 0.05$ ), followed by TMT-A, MMSE, WMS-R delayed logical memory, Word list (delayed recall, intrusions), B-ADL (LAG), Semantic fluency (animals), and Figure constructional praxia (copy), which were not significant for all variables (Fig. 3). Using bootstrapping estimates, the  $p$  value for the complete lead-lag analysis was  $<0.01$ .

As the B-ADL measures (i.e., LEAD, LAG, total score as well as the composite scores described by Reppermund and colleagues [15, 16], namely high cognitive demand and low cognitive demand) share several individual items, their correlation could favor individual median lead-lag coefficients and, therefore, leading positions in a general lead-lag analysis comprising all B-ADL, as well as classical cognitive

measures. To prevent this effect and indirectly examine the consistency of our results, individual lead-lag subanalyses were performed. The first subanalysis included the B-ADL total score and all cognitive variables (Supplementary Figure 1). The second subanalysis included the B-ADL high cognitive demand factor, low cognitive demand factor, and all cognitive variables (Supplementary Figure 2).

All lead-lag analyses comprising B-ADL and cognitive variables showed similar results except for a few subtle changes in the temporal order of several measures. These variations were due to minimal differences between several median lead-lag coefficients. All B-ADL variables exhibited positive median lead-lag coefficients and leading positions for several variables. In the first subanalysis, the B-ADL total score ranked first, followed by the TMT-A and MMSE, with results not significant for all variables. Using bootstrapping estimates, the  $p$  value for the complete lead-lag analysis was  $<0.05$  (Supplementary Figure 1). In the second subanalysis, the B-ADL low cognitive demand factor ranked fourth,

followed by Word list (delayed recall, intrusions) and the B-ADL high cognitive demand factor. These variables were preceded by the TMT-A, MMSE, and Figure constructional praxia (copy), with all variables not significant. Using bootstrapping estimates, the  $p$  value for complete lead-lag analysis was 0.01 (Supplementary Figure 2). A comparison of the results of all lead-lag analyses comprising B-ADL and cognitive variables demonstrated the following ranking: 1) B-ADL (LEAD), 2) B-ADL total score, 3) TMT-A, and 4) MMSE. Although the B-ADL (LEAD) and the B-ADL total score are in the first position (Fig. 3 and Supplementary Figure 1), the median lead-lag coefficient of the B-ADL (LEAD) is both significant and higher than that of the B-ADL total score when compared to the respective analyses of the remaining variables. The WMS-R delayed logical memory, Word list (delayed recall, intrusions), Semantic fluency (animals), and Figure constructional praxia (copy) were among the lagging variables in all lead-lag analyses, while the Figure constructional praxia (delayed recall) ( $p < 0.05$ ; Supplementary Figure 2), Word list (immediate recall), Word list (recognition task, correct inclusions), and CDT consistently demonstrated a lagging position.

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, the present study reports the first lead-lag analysis examining change over time in instrumental ADL and standard cognitive measures in mild AD. A cascade of changes in items belonging to the B-ADL (LEAD) composite score occurs earlier in moderate AD progressors than changes in the B-ADL high cognitive demand factor score, the B-ADL total score, and the cognitive test scores examined. Therefore, we propose this subset of B-ADL items as a highly targeted tool to detect impending clinical deterioration in mild AD patients. Moreover, after corroboration in an independent data set, the B-ADL (LEAD) subscale could be implemented as an outcome measure in intervention studies instead of the overall B-ADL scale.

The indicative value for subsequent marked clinical deterioration showed by the high cognitive demand factor proposed by Reppermund and colleagues [15, 16] was found to be limited. Accordingly, items such as ‘direction’, ‘continuation’, or ‘reading’ were observed to be lagging in the analysis of single B-ADL item measures. This result may be

due to two reasons. First, the analysis by Reppermund and co-workers was conducted on samples comprising cognitively normal participants and MCI patients. In contrast, the present study included individuals at an early stage of AD that demonstrated far more functional deficits at the baseline evaluation. Second, Reppermund and colleagues based their analyses on predictions concerning deficit severity at baseline rather than exploring the temporal sequence of change in the high cognitive demand factor score over time. Despite this finding and the clear leading position exhibited by the B-ADL (LEAD) composite score, all other B-ADL measures, especially the B-ADL total score, showed positive median lead-lag coefficients. Collectively, these results support the importance of analyzing longitudinal changes in functional abilities over a short period as a reliable measure preceding short-term, marked clinical deterioration in mild AD.

Investigation of the temporal sequence of change over time in single B-ADL items measures revealed changes in instrumental activities with high executive functioning, processing speed, and memory demand preceding subsequent short-term, marked clinical deterioration. In contrast, a change in several activities based on automatism or procedural memory processes with low executive functioning demand showed lagging positions (Fig. 2). Similarly, for cognitive measures, short-term, marked clinical deterioration in mild AD was found to be preceded by a change in tests, such as the TMT-A, which mainly requires executive functioning and cognitive processing speed [21, 37]. In fact, these cognitive domains are involved in many higher-order processes, which reflect general cognitive integrity [21], and could explain their early vulnerability to change before short-term marked clinical deterioration. Previous stepwise logistic models with mild AD patients showed that the TMT-A was able to best discriminate faster from slower progressors, with an overall accuracy of 68% [21]. Furthermore, multivariate analyses with cognitively healthy, MCI, and AD individuals revealed the TMT-A to be a significant predictor of daily functioning [38]. In the present study, the MMSE score was observed to change early in short-term, marked disease progression. Considering its cost-effectiveness and sensitivity, this global cognitive functioning measure serves as one of the most effective instruments for monitoring patients with AD over time [1, 9, 10]. Our results also support previous reports that changes in the WMS-R delayed logical memory [31], visuospatial construction [39]



and semantic fluency [40] scores are suggestive of disease progression in mild AD.

The similar dynamic of change reflected in both lead-lag subanalyses (Supplementary Figures 1 and 2), in conjunction with the statistical significance of the entire analyses robustly supported by bootstrapping with 1000 replicates, added internal validity to the study and suggested the lack of randomness of the results. Moreover, in further analyses, lead-lag analysis was performed using both slow and moderate progressors (Supplementary Figure 3). Although the B-ADL (LEAD) was preceded by the MMSE, TMT-A, and WMS-R delayed logical memory, this composite score showed a leading position and a high and positive median lead-lag coefficient, supporting its vulnerability to disease progression in mild AD.

In addition to these findings, we present a new approach capable of analyzing disease progression in AD from another perspective, which could complement classical methods primarily based on predictions. Furthermore, since slight changes in functional and cognitive measures occur within the Alzheimer's continuum before values considered severe or very severe are attained, our temporal analysis of change may help detect individuals at risk of marked clinical deterioration in the short-term at an even earlier stage. Of note, none of the study participants demonstrated an improvement in any variable over time. Therefore, in the current study, change refers to decline or clinical deterioration. Despite exhibiting several similarities with moderate AD progressors, slow AD progressors showed a different pattern of change in cognitive and functional variables, as revealed by supplementary lead-lag analyses (Supplementary Figure 4).

Several limitations must be considered when interpreting the findings of this study. First, transforming the change within variables and participants over time into a rank-order classification of change was necessary. Accordingly, we performed cross-correlation analyses on an ordinal scale. Therefore, information related to questions on the differential effects of the raw score magnitude of change or the severity of the deficits is lacking. Conversely, this transformation reduced the information within the data to only the most necessary. Despite this limitation, bootstrap estimates with 1000 replications added internal validity to our lead-lag analyses. Second, the retrospective selection of moderate decliners was most likely biased. The demographic and neuropsychological differences between slow and moderate

progressors at baseline (Table 1 and Supplementary Table 1) support this assumption. Moreover, we subdivided the AD collective by change in CDR-SOB, concurrently applying this variable in lead-lag analyses. This enable exploration of whether the identified variables preceding short-term marked clinical deterioration in mild AD could be implemented after corroboration in an independent data set as potential predictors of pronounced disease progression in further analyses. Third, we compared different lead-lag analyses and indirectly rank-ordered changes in functional and cognitive variables in a general classification. Since a collective comparison in a general lead-lag analysis was not possible due to methodological issues, the conclusions of the inferred ranking are hypothetical. Fourth, although such measures fall far short of the objective of our preliminary analysis and can be verified in further studies, the 10 B-ADL (LEAD) items were not utilized in an independent data set. Furthermore, confirmatory factor analysis was not performed reliably to examine whether the two-domain structure by Reppermund and colleagues [15, 16] was present in the current study. Fifth, as the TMT-B was not included in further analyses due to methodological issues, we could not analyze the TMT B-A time or TMT B/A ratio, which provides a relatively pure indicator of executive control [41]. However, we have used several cognitive variables involving executive functions to a greater or lesser extent. Sixth, only data from baseline and follow-ups were collected. Although a higher number of longitudinal evaluations would have improved the temporal order analysis of our variables, the present study reflects the clinical setting. Seventh, regarding functionality, informants vary in their actual contact with the participants and in their capability to provide valid information. Therefore, we could not establish the validity of the informants' reports [15]. However, as all intra-individual analyses were performed with the same informants at all visits, the possible effect of individual variability is minimized. Eighth, three baseline scores were found to significantly differ between our study sample and the DAP study population (Supplementary Table 1). However, these were only of minor relevance for the lead-lag analyses, which was conducted on within subject data. Furthermore, these differences were presumably due to our exclusion criteria concerning missing data and/or follow-up assessments. We hypothesize that the AD patients from the DAP study who did not meet our inclusion criteria demonstrated a lower performance at baseline. The exclusion of these patients

likely resulted in a slight improvement of the three baseline scores.

In conclusion, short-term clinical deterioration in mild AD is initially preceded by changes (i.e., decline) in a well-defined set of activities of daily living (ADL) and not in classical cognitive measures. As ADL are sustained by multiple cognitive domains, we hypothesize that these activities are more vulnerable to imminent marked clinical deterioration than classical cognitive measures. The results of this study add evidence to the importance of analyzing longitudinal changes in functional abilities as a reliable measure to detect short-term clinical deterioration in mild AD. Changes in the TMT-A and MMSE should also be interpreted as a marker of short-term, pronounced clinical deterioration. Implementation of the identified items and tests might enable a delay in the progression of the dependence stage by enforcing clinical and psychosocial interventions far in advance. Further research employing the outlined methodology and longer longitudinal designs with cognitively intact individuals is required to assess the temporal order of functional and cognitive change before MCI and dementia stages.

## ACKNOWLEDGMENTS

The German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) is gratefully acknowledged for its financial support (01GI0420). This study was also supported by the German Centre for Neurodegenerative Diseases (DZNE). We thank all patients and their caregivers, as well as all co-workers of the German Dementia Competence Network centers who participated in the DAP study. We also wish to thank our colleagues of the Charité-Universitätsmedizin Berlin Memory Clinic for discussions and comments concerning the manuscript.

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/20-0230r2>).

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-200230>.

## REFERENCES

- [1] Barocco F, Spallazzi M, Concaro L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P (2017) The progression of Alzheimer's disease: Are fast decliners really fast? a four-year follow-up. *J Alzheimers Dis* **57**, 775-786.
- [2] Cornelis E, Gorus E, Beyer I, Bautmans I, De Vriendt P (2017) Early diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia through basic and instrumental activities of daily living: Development of a new evaluation tool. *PLoS Med* **14**, e1002250.
- [3] Harrison JE, Rentz DM, Brashear HR, Arrighi HM, Ropacki MT, Liu E (2018) Psychometric evaluation of the neuropsychological test battery in individuals with normal cognition, mild cognitive impairment, or mild to moderate Alzheimer's disease: Results from a longitudinal study. *J Prev Alzheimers Dis* **5**, 236-244.
- [4] Brodaty H, Green A, Koschera A (2003) Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* **51**, 657-664.
- [5] Charras K, Dramé M (2020) Treatment indications in clinical practice and applied research on psychosocial interventions for people with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* **35**, 1533317519859213.
- [6] Volpe U, Amin H, Ayinde OO, Burns A, Chan WC, David R, Dejanovic SD, Djokic G, Eraslan D, Fischer GAL, Gracia-García P, Hamdani SU, Han C, Jafri H, Kallivayalil RA, Kriekaart RL, Kua EH, Lam LCW, Lecic-Tosevski D, Leroi I, Lobo A, Mihai A, Minhas FA, Mistry H, Ogunde AT, OldeRikkert MGM, Olivera J, Palumbo C, Parker A, Pejuskovic B, Riese F, Robert P, Semrau M, Stoppe G, Sudhakar S, Tirintica AR, Tofique S, Tsoi C, Wolski L, Yalug I, Wang H, Yu X, Sartorius N (2020) Pathways to care for people with dementia: An international multicentre study. *Int J Geriatr Psychiatry* **35**, 163-173.
- [7] Malek-Ahmadi M, Chen K, Davis K, Belden CM, Powell J, Jacobson SA, Sabbagh MN (2015) Sensitivity to change and prediction of global change for the Alzheimer's Questionnaire. *Alzheimers Res Ther* **7**, 1.
- [8] Wattmo C, Minthon L, Wallin ÅK (2016) Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: Three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimers Res Therapy* **8**, 7.
- [9] Kim J, Na HK, Byun J, Shin J, Kim S, Lee BH, Na DL (2017) Tracking cognitive decline in amnesic mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer dementia: Mini-mental state examination versus neuropsychological battery. *Dement Geriatr Cogn Disord* **44**, 105-117.
- [10] Li F, Takechi H, Kokuryu A, Takahashi R (2017) Longitudinal changes in performance on cognitive screening tests in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* **7**, 366-373.
- [11] Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, Harvey D, Jack CR, Jagust W, Morris JC, Petersen RC, Saykin AJ, Shaw LM, Toga AW, Trojanowski JQ (2019) Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: Recent highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimers Dement* **15**, 106-152.
- [12] McDade E, Wang G, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, Fagan AM, Holtzman DM, Cairns NJ, Goate AM, Marcus SB, Morris JC, Paumier K, Xiong C, Allegri R, Berman SB, Klunk W, Noble J, Ringman J, Ghetti B, Farlow M, Sperling RA, Chhatwal J, Salloway S, Graff-Radford NR, Schofield PR, Masters C, Rossor MN, Fox NC, Levin J, Jucker M, Bateman RJ, for the Dominantly Inherited Alzheimer Network (2018) Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology* **91**, e1295-e1306.

- [13] Dowling NM, Bolt DM, Deng S (2016) An approach for estimating item sensitivity to within-person change over time: An illustration using the Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog). *Psychol Assess* **28**, 1576-1585.
- [14] van Loenhoud AC, van der Flier WM, Wink AM, Dicks E, Groot C, Twisk J, Barkhof F, Scheltens P, Ossenkoppele R, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019) Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: A paradoxical relationship. *Neurology* **93**, e334-e346.
- [15] Reppermund S, Sachdev PS, Crawford J, Kochan NA, Slavin MJ, Kang K, Trollor JN, Draper B, Brodaty H (2011) The relationship of neuropsychological function to instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* **26**, 843-852.
- [16] Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Kochan NA, Draper B, Slavin MJ, Trollor JN, Sachdev PS (2013) Impairment in instrumental activities of daily living with high cognitive demand is an early marker of mild cognitive impairment: The Sydney Memory and Ageing Study. *Psychol Med* **43**, 2437-2445.
- [17] Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, Erzigkeit H (1998) The Bayer activities of daily living scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord* **9** Suppl 2, 20-26.
- [18] Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S (1997) An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **11** Suppl 2, S33-S39.
- [19] Kornhuber J, Schmidtke K, Frolich L, Perneckzy R, Wolf S, Hampel H, Jessen F, Heuser I, Peters O, Weih M, Jahn H, Luckhaus C, Hüll M, Gertz HJ, Schröder J, Pantel J, Rienhoff O, Seuchter SA, Rütther E, Henn F, Maier W, Wiltfang J (2009) Early and differential diagnosis of dementia and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **27**, 404-417.
- [20] Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* **43**, 2412-2412.
- [21] Parikh M, Hynan LS, Weiner MF, Lacritz L, Ringe W, Cullum CM (2014) Single neuropsychological test scores associated with rate of cognitive decline in early Alzheimer disease. *Clin Neuropsychol* **28**, 926-940.
- [22] Manning CA, Ducharme JK (2010) Dementia syndromes in the older adult. In *Handbook of Assessment in Clinical Gerontology (Second Edition)*, Lichtenberg PA, ed. Academic Press, San Diego, pp. 155-178.
- [23] Kikuchi M, Adachi N, Matsumaru N, Tsukamoto K (2019) Current landscape of late-phase clinical trials for Alzheimer's disease: Comparing regional variation between subjects in Japan and North America. *Pharm Med* **33**, 511-518.
- [24] Thalman B, Monsch AU, Bernasconi F, Berres M, Schneider M, Ermini-Fünfschilling D, Spiegel R, Stähelin HB (1997) CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Battery [German Version]. Geriatriische Universitätsklinik, Basel.
- [25] Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J (2000) Wechsler Memory Scale - Revised. (WMS-R; Wechsler, D., 1987). [German Version].
- [26] Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler PE (2000) Mini-Mental-Status-Test (MMST) [German Version]. Beltz Test GMBH, Göttingen.
- [27] Shulman KI, Pushkar Gold D, Cohen CA, Zuccherro CA (1993) Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* **8**, 487-496.
- [28] Burgos-Robles A, Kimchi EY, Izadmehr EM, Porzenheim MJ, Ramos-Guasp WA, Nieh EH, Felix-Ortiz AC, Namburi P, Leppla CA, Presbrey KN, Anandalingam KK, Pagan-Rivera PA, Anahtar M, Beyeler A, Tye KM (2017) Amygdala inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. *Nat Neurosci* **20**, 824-835.
- [29] Dao TM, McGroarty F, Urquhart A (2018) Ultra-high-frequency lead-lag relationship and information arrival. *Quant Finance* **18**, 725-735.
- [30] Williams MM, Storandt M, Roe CM, Morris JC (2013) Progression of Alzheimer's disease as measured by clinical dementia rating sum of boxes scores. *Alzheimers Dement* **9**, S39-S44.
- [31] Samtani M, Raghavan N, Novak G, Nandy P, Narayan VA (2014) Disease progression model for Clinical Dementia Rating-sum of boxes in mild cognitive impairment and Alzheimer's subjects from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuropsychiatr Dis Treat* **24**, 929-52.
- [32] Hongisto K, Väätäinen S, Martikainen J, Hallikainen I, Välimäki T, Hartikainen S, Suhonen J, Koivisto AM (2015) Self-rated and caregiver-rated quality of life in Alzheimer disease with a focus on evolving patient ability to respond to questionnaires: 5-year prospective ALSOVA cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry* **23**, 1280-1289.
- [33] Langkamp DL, Lehman A, Lemeshow S (2010) Techniques for handling missing data in secondary analyses of large surveys. *Acad Pediatr* **10**, 205-210.
- [34] Roberts MB, Sullivan MC, Winchester SB (2017) Examining solutions to missing data in longitudinal nursing research. *J Spec Pediatr Nurs* **22**, e12179.
- [35] van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K (2011) Mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* **45**, 1-67.
- [36] Shi X, Nallapati R, Lescovec J, McFarland D, Jurafsky D (2011) Who Leads Whom: Topical Lead-Lag Analysis across corpora, Stanford University, [https://web.stanford.edu/~jurafsky/grants\\_v\\_papers.pdf](https://web.stanford.edu/~jurafsky/grants_v_papers.pdf), Accessed 15 February 2020.
- [37] Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC (2002) Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* **59**, 1034-1041.
- [38] Cornelis E, Gorus E, Schelvergem NV, Vriendt PD (2019) The relationship between basic, instrumental, and advanced activities of daily living and executive functioning in geriatric patients with neurocognitive disorders. *Int J Geriatr Psychiatry* **34**, 889-899.
- [39] Seidl JNT, Massman PJ (2016) Rapidly versus slowly progressing patients with Alzheimer's disease: Differences in baseline cognition. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* **31**, 318-325.
- [40] Reijs BLR, Ramakers IHGB, Köhler S, Teunissen CE, Koel-Simmelink M, Nathan PJ, Tzolaki M, Wahlund L-O, Waldemar G, Hausner L, Vandenberghe R, Johannsen P, Blackwell A, Vanderstichele H, Verhey F, Visser PJ (2017) Memory correlates of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid markers: A longitudinal cohort study. *J Alzheimers Dis* **60**, 1119-1128.
- [41] Terada S, Sato S, Nagao S, Ikeda C, Shindo A, Hayashi S, Oshima E, Yokota O, Uchitomi Y (2013) Trail making test B and brain perfusion imaging in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* **213**, 249-255.

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10. Komplette Publikationsliste

### Publikationen in Journals

- Wesselman LMP, van Lent DM, Schröder A, van de Rest O, Peters O, Menne F, **Fuentes M**, Priller J, Spruth EJ, Altenstein S, Schneider A, Fließbach K, Roeske S, Wolfsgruber S, Kleineidam L, Spottke A, Pross V, Wiltfang J, Vukovich R, Schild AK, Düzel E, Metzger CD, Glanz W, Buerger K, Janowitz D, Perneckzy R, Tatò M, Teipel S, Kilimann I, Laske C, Buchmann M, Ramirez A, Sikkes S a. M, Jessen F, van der Flier WM, Wagner M. Dietary patterns are related to cognitive functioning in elderly enriched with individuals at increased risk for Alzheimer's disease. *Eur J Nutr* 2021; 60:849-860. **IF: 4,664.**
- Franzmeier N, Ren J, Damm A, Monté-Rubio G, Boada M, Ruiz A, Ramirez A, Jessen F, Düzel E, Rodríguez Gómez O, Benzinger T, Goate A, Karch CM, Fagan AM, McDade E, Buerger K, Levin J, Duering M, Dichgans M, Suárez-Calvet M, Haass C, Gordon BA, Lim YY, Masters CL, Janowitz D, Catak C, Wolfsgruber S, Wagner M, Milz E, Moreno-Grau S, Teipel S, Grothe MJ, Kilimann I, Rossor M, Fox N, Laske C, Chhatwal J, Falkai P, Perneckzy R, Lee J-H, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Fliessbach K, Heneka MT, Nestor P, Peters O, **Fuentes M**, Menne F, Priller J, Spruth EJ, Franke C, Schneider A, Westerteicher C, Speck O, Wiltfang J, Bartels C, Araque Caballero MÁ, Metzger C, Bittner D, Salloway S, Danek A, Hassenstab J, Yakushev I, Schofield PR, Morris JC, Bateman RJ, Ewers M. The BDNFVal66Met SNP modulates the association between beta-amyloid and hippocampal disconnection in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2021; 26:614-628. **IF: 12,384.**
- **Fuentes M**, Klostermann A, Kleineidam L, Bauer C, Schuchhardt J, Maier W, Jessen F, Frölich L, Wiltfang J, Kornhuber J, Klöppel S, Schietering V, Teipel SJ, Wagner M, Peters O. Identification of a Cascade of Changes in Activities of Daily Living Preceding Short-Term Clinical Deterioration in Mild Alzheimer's Disease Dementia via Lead-Lag Analysis. *J Alzheimers Dis* 2020; 76: 1005–1015. **IF: 3,909.**
- Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, Spruth EJ, Franke C, Priller J, Kilimann I, Teipel S, Buerger K, Janowitz D, Laske C, Buchmann M, Peters O, Menne F, **Fuentes M**, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Metzger C, Glanz W, Thelen M, Spottke A, Ramirez A, Kofler B, Fließbach K, Schneider A, Heneka MT, Brosseron F, Meiberth D, Jessen F, Wagner M, DELCODE Study Group. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology* 2020; 95: e1134–e1143. **IF: 8,770.**
- **Fuentes M**, Trüsted V, Köpstein U, Gebauer S. Progressive supranukleäre Blickparese? *NeuroTransmitter* 2020; 31:42-45. **Kein IF.**
- Menne F, Schipke CG, Klostermann A, **Fuentes M**, Freiesleben SD, Peters O. Value of neuropsychological tests to identify patients with depressive symptoms on the Alzheimer's continuum. *J Alzheimers Dis* 2020; 78:819-826. **IF: 3,909.**
- Jessen F, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Buerger K, Catak C, Fliessbach K, Franke C, **Fuentes M**, Heneka MT, Janowitz D, Kilimann I, Laske C, Menne F, Nestor P, Peters O, Priller J, Pross V, Ramirez A, Schneider A, Speck O, Spruth EJ, Teipel S, Vukovich R, Westerteicher C, Wiltfang J, Wolfsgruber S, Wagner M, Düzel E. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther* 2018; 10: 15. **IF: 6,116.**

- Schipke CG, De Vos A, **Fuentes M**, Jacobs D, Vanmechelen E, Peters O. Neurogranin and BACE1 in CSF as Potential Biomarkers Differentiating Depression with Cognitive Deficits from Early Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2018; 8: 277–289. **IF: 2,310.**
- Franzmeier N, Düzel E, Jessen F, Buerger K, Levin J, Duering M, Dichgans M, Haass C, Suárez-Calvet M, Fagan AM, Paumier K, Benzinger T, Masters CL, Morris JC, Pernecky R, Janowitz D, Catak C, Wolfsgruber S, Wagner M, Teipel S, Kilimann I, Ramirez A, Rossor M, Jucker M, Chhatwal J, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Falkai P, Fliessbach K, Heneka MT, Laske C, Nestor P, Peters O, **Fuentes M**, Menne F, Priller J, Spruth EJ, Franke C, Schneider A, Kofler B, Westerteicher C, Speck O, Wiltfang J, Bartels C, Araque Caballero MÁ, Metzger C, Bittner D, Weiner M, Lee J-H, Salloway S, Danek A, Goate A, Schofield PR, Bateman RJ, Ewers M. Left frontal hub connectivity delays cognitive impairment in autosomal-dominant and sporadic Alzheimer's disease. *Brain* 2018; 141: 1186–1200. **IF: 11,337.**
- **Fuentes M**, Svergun S, Hauser D, Peters O. Raumforderung und primär progressive Aphasie. *NeuroTransmitter* 2017; 28: 25–31. **Kein IF.**
- Peters O, **Fuentes M**, Joachim LK, Jessen F, Luckhaus C, Kornhuber J, Pantel J, Hüll M, Schmidtke K, Rütger E, Möller H-J, Kurz A, Wiltfang J, Maier W, Wiese B, Frölich L, Heuser I. Combined treatment with memantine and galantamine-CR compared with galantamine-CR only in antidementia drug naïve patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2015; 1: 198–204. **IF: 4,33.**
- Borner M, **Fuentes M**, Peters O. Auf hohem Niveau: Risiko Gedächtnissorgen. *NeuroTransmitter* 2015; 26: 41–45. **Kein IF.**
- Algarabel S, **Fuentes M**, Escudero J. On familiarity deficits in mild cognitive impairment: a reply to Migo and Westerberg. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2014; 21: 437–443. **IF: 1,750.**
- Algarabel S, **Fuentes M**, Escudero J, Pitarque A, Peset V, Mazón J-F, Meléndez J-C. Recognition memory deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2012; 19: 608–619. **IF: 1,750.**
- Algarabel S, Rodríguez L-A, Escudero J, **Fuentes M**, Peset V, Pitarque A, Cómbita L-M, Mazón JF. Recognition by familiarity is preserved in Parkinson's without dementia and Lewy-Body disease. *Neuropsychology* 2010; 24: 599–607. **IF: 2,506.**
- Algarabel S, Escudero J, Mazón JF, Pitarque A, **Fuentes M**, Peset V, Lacruz L. Familiarity-based recognition in the young, healthy elderly, mild cognitive impaired and Alzheimer's patients. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2056–2064. **IF: 2,652.**

## Poster und Vorträge

- Chae WR, **Fuentes M**, Gutknecht F, Gold SM, Wingenfeld K, Otte C. Late-life depression: how do patients with early-onset vs. late-onset differ in clinical features? ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe, Nice (France). March, 2020. *European Neuropsychopharmacology*. 2020; 31(1): 52-53.
- Metzger CD, Dyrba M, Bittner D, Hu C, Teipel SJ, Grothe MJ, Peters O, Menne F, **Fuentes M**, Priller J, Spruth E, Franke C, Schneider A, Fliessbach K, Kofler B, Wiltfang J, Bartels C, Bürger K, Catak C, Kilimann I, Laske C, Buchmann M, Spottke A, Thelen M, Heneka MT, Brosseron F, Ramirez A, Wagner M, Wolfsgruber S, Roeske S, Frommann I, Polcher A, Dobisch L, Jessen F, Düzel E, DELCODE consortium. Relationship between global connectivity, amyloid and tau in different stages during the development of Alzheimer's disease as demonstrated in the DZNE DELCODE cohort. Alzheimer's Association International (AAIC) Conference. Los Angeles (USA). Juli, 2019. *Alzheimer's and Dementia*. 2019; 15(7):415-416.
- Menne F, Klostermann A, **Fuentes M**, Peters O. Correlating Neuropsychological Tests with Cerebrospinal Fluid to Discriminate AD from Depression. Alzheimer's Association International (AAIC) Conference. Chicago (USA). Juli, 2018. *Alzheimer's & Dementia*. 2018; 14(7): 1151–52.
- Metzger CD, Dyrba M, Bittner D, Hu X, Jessen F, Teipel SJ, Grothe M, Oliver P, Menne F, **Fuentes M**, Priller J, Spruth E, Franke C, Schneider A, Fließbach K, Kofler B, Wiltfang J, Bartels C, Buerger K, Catak C, Kilimann I, Henf J, Laske C, Buchmann M, Spottke A, Thelen M, Heneka MT, Brosseron F, Ramirez A, Wagner M, Wolfsgruber S, Roeske S, Frommann I, Polcher A, Dobisch L, Düzel E. Relationship between local resting state activity,  $\beta$ -amyloid deposition and memory performance in the DZNE: longitudinal cognitive impairment and dementia study (DELCODE). Association International (AAIC) Conference. Chicago (USA). Juli, 2018. *Alzheimer's & Dementia*. 2018; 14(7): 877–08.
- Menne F, Klostermann A, Haas B, **Fuentes M**, Peters O. Neuropsychometric tests validated by CSF-biomarkers to detect AD pathology in patients with depressive symptoms. 13<sup>th</sup> Alzheimer's & Parkinson's Diseases (AD/PD) Congress. Vienna (Austria). March, 2017.
- Peters O, Menne F, **Fuentes M**, Haas B, Heuser I. Neuropsychological tests validated by CSF-biomarkers to distinguish between cognitive deficits due to or independent from AD in patients presenting with depressive symptoms. 8<sup>th</sup> Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) conference. San Diego (USA). December, 2016.
- Schipke CG, **Fuentes M**, De Vos A, Jacobs D, Van den Abbeele L, Vanmechelen E, Peters O. The ratio of neurogranin/BACE1 in CSF facilitates clinical assignment of cognitive dysfunction in mild AD and depressed patients without AD. Alzheimer's Association International (AAIC) Conference. Toronto (Canada). Juli, 2016. *Alzheimer's & Dementia*. 2016; 12(7): 200–01.
- Schipke C, **Fuentes M**, Megges H, Heppner F, Peters O. Levels of astrocyte-derived proteins increase in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients and inversely correlate with cognitive performance. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the German Society for Neuropathology and Neuroanatomy (DGNN). Berlin (Germany). August, 2015.



- Espert R, Algarabel S, Alberich A, Martí-Bonmatí L, **Fuentes M**, Charquero M, Meléndez JC, Navarro E, Sales A. Anterograde amnesia in a patient with bilateral fornix transection following third ventricle colloid cyst removal: Neuropsychological study and neuroimaging. 63<sup>th</sup> Annual Meeting of the Spanish Society of Neurology. Barcelona (Spain). November, 2011.
- Sales A, **Fuentes M**, Escudero J, Algarabel S, Peset V, Mazón J, Pitarque A. Relational memory deficits in patients with mild cognitive impairment. 63<sup>th</sup> Annual Meeting of the Spanish Society of Neurology. Barcelona (Spain). November, 2011.
- Franco A, Charquero M, **Fuentes M**, Sales A, Algarabel S, Espert R, Melendez JC. Case report: Cognitive impairment in a patient with bilateral fornix transection. 4<sup>th</sup> Annual Conference of the Spanish Society of Neuropsychology. Valencia (Spain). October, 2011.
- Sales A, Mayordomo T, Melendez JC, Algarabel S, Navarro E, Mayordomo T, **Fuentes M**. Differences in familiarity as a function of cognitive reserve in healthy elderly people. 7<sup>th</sup> Congress of European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)/ 53rd Congress of the SEGG / 32nd Congress of the SAGG. Málaga (Spain). September, 2011. *European Geriatric Medicine 2S (2011) S24–S206*.
- Sales A, Mayordomo T, Melendez JC, Algarabel S, Navarro E, **Fuentes M**. Recognition memory deficits in mild cognitive impairment. 7<sup>th</sup> Congress of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)/ 53rd Congress of the SEGG / 32nd Congress of the SAGG. Málaga (Spain). September, 2011. *European Geriatric Medicine 2S (2011) S24–S206*.
- Combata LM, Algarabel S, Rodríguez LA, Escudero J, **Fuentes M**, Peset V, Pitarque A, Mazón J. Recognition by familiarity in patients with Parkinson's disease and Lewy-Body disease patients. 1<sup>st</sup> Joint Conference of the Experimental Psychology Society (EPS) and the Spanish Society of Experimental Psychology (SEPEX). Granada (Spain). April, 2010. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology 2010; 63 (12), 2452–2480*.
- Algarabel S, Escudero J, Mazón JF, Pitarque A, **Fuentes M**, Peset V, Lacruz L. Familiarity-based recognition in multidomain amnesic and nonamnesic cognitive impaired patients: A follow-up retest. The Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD). Vienna (Austria). July, 2009. *Alzheimer's & Dementia. 2009; 5 (4): 359–60*.
- Ottet MC, Glaser B, **Fuentes M**, Pasca C, Chabloz M, Debbané M, Eliez S. Scanpath variation in individuals with 22q11.2 deletion syndrome during the Benton Visual Retention Test. 16<sup>th</sup> Annual International Scientific Meeting of the VCFS Educational Foundation. Rome (Italy). July, 2009.
- Algarabel S, Escudero J, Rodríguez L, Peset V, **Fuentes M**, Combata LM, Pitarque A. The role of automatic components in explicit recognition tasks. 7<sup>th</sup> Scientific Meeting on Attention. Spanish Society of Experimental Psychology (SEPEX). Granada (Spain). April, 2009.

- **Fuentes M**, Rodríguez L, Mazón J, Escudero J, Peset V, Pitarque A, Algarabel S. Familiarity-based recognition in Parkinson's disease dementia and Lewy Body dementia. 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the Valencian Society of Neurology. Benidorm (Spain). March, 2009.
- Rodríguez L, Combita LM, Escudero J, Algarabel S, Pitarque A, **Fuentes M**, Mazón J. Familiarity-based recognition in patients with Parkinson's disease. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the Spanish Society of Neurology. Barcelona (Spain). November, 2008.

## 11. Danksagung

Der größte Dank gilt den Patienten, gesunden Kontrollprobanden und ihren Angehörigen, die an den dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien teilgenommen haben. Ohne die Bereitschaft dieser Menschen, sich an Forschung zu beteiligen, wäre diese Promotion nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Oliver Peters, dem es gelang, mich für dieses spannende Themenfeld zu begeistern. Für seine Förderung und kreative Unterstützung bin ich sehr dankbar. Des Weiteren möchte ich allen aktuellen und ehemaligen Kollegen aus dem Team der Gedächtnissprechstunde der Campi CBF und CBB der Charité für die sehr gute und immer unterstützende Arbeitsatmosphäre danken. Ohne den wissenschaftlichen Austausch, kritische Diskussionen sowie das herzliche und intensive Zusammensein bei und außerhalb der Arbeit wäre die Promotionszeit nicht so interessant und schön gewesen.

Frau Jana Gisbert Miralles und Frau Verena Trüsted haben erhebliche Anstrengungen unternommen, um die Konsistenz des Textes auf Deutsch zu prüfen und zu überarbeiten, wofür ich ihnen sehr herzlich danke. Ein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. Salvador Algarabel González, Herrn Dr. Chris Bauer, Herrn Arne Klostermann, Frau Dr. Herlind Megges, Frau Dr. Carola Schipke und Herrn Prof. Dr. Michael Wagner (in alphabetischer Reihenfolge). Einen herzlichen Dank schulde ich auch meinen Eltern Consuelo Casañ Peris und Manuel Fuentes Gallent, die mich nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit, sondern auf meinem bisherigen Weg stets uneingeschränkt unterstützt haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet. Zuletzt gilt der wichtigste Dank, meiner Frau Dr. Julia Rackow. Mit viel Vertrauen, Lachen sowie Freude an meiner Seite sorgt sie immer für den schönsten Ausgleich in meinem Leben.