

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

DISSERTATION

Die Bedeutung von Biomarkern für die Progression  
der Alzheimer-Erkrankung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Katharina Baumann geb. Joachim  
aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

# Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	1
Abstract.....	1
<b>1. Einführung.....</b>	<b>2</b>
1.1. Demographie und Demenz.....	2
1.2. Zeitliche Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung.....	2
1.3. Konzept Mild Cognitive Impairment (MCI).....	3
1.4. Biomarker.....	3
1.5. Symptomatische Behandlung bei der Alzheimer-Demenz.....	4
1.6. Medikamentenstudien bei Mild Cognitive Impairment.....	4
1.7. <sup>18</sup> Fluor-basierte PET-Tracer.....	4
<b>2. Zielstellung.....</b>	<b>5</b>
2.1. Ist die Kombinationsbehandlung aus Acetylcholinesterase-Inhibitor und NMDA-Rezeptorantagonist wirksam im Frühstadium der Alzheimer-Demenz?.....	5
2.2. Welche Rolle spielen Biomarker und eine antidementive Kombinationsbehandlung in der Krankheitsprogression bei Mild Cognitive Impairment?.....	5
2.3. Ist die Amyloid-PET-Bildgebung mit Amyloidmarkern im Liquor vergleichbar?.....	5
<b>3. Methodik.....</b>	<b>6</b>
3.1. Kompetenznetz Demenzen.....	6
3.2. Kombinationsbehandlung aus Galantamin und Memantin im Frühstadium der Alzheimer-Demenz.....	6
3.3. Korrelation von antidementiver Kombinationsbehandlung und Biomarkern mit der Krankheitsprogression bei Mild Cognitive Impairment.....	7
3.4. Korrelation zwischen zwei Amyloid-Biomarkern in Liquor und PET.....	7
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>8</b>
4.1. Kombinationsbehandlung aus Galantamin und Memantin im Frühstadium der Alzheimer-Demenz.....	8
4.2. Korrelation von antidementiver Kombinationsbehandlung und Biomarkern mit der Krankheitsprogression bei Mild Cognitive Impairment.....	9
4.3. Korrelation zwischen zwei Amyloid-Biomarkern in Liquor und PET.....	10
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>11</b>
<b>6. Literatur.....</b>	<b>15</b>
<b>7. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....</b>	<b>21</b>
7.1. Eidesstattliche Versicherung.....	21

7.2. Anteilserklärung .....	21
<b>8. Originalpublikationen.....</b>	<b>22</b>
8.1. Publikation 1.....	22
8.2. Publikation 2.....	29
8.3. Publikation 3.....	34
<b>10. Lebenslauf .....</b>	<b>38</b>
<b>11. komplette Publikationsliste.....</b>	<b>41</b>
<b>12. Danksagung.....</b>	<b>42</b>

## **Abstrakt**

Hintergrund: Der Alzheimer-Demenz (AD) geht klinisch eine leichte kognitive Beeinträchtigung (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) voraus. Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) und der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist Memantin sind zur Therapie der Alzheimer-Demenz (AD) zugelassen. Memantin wurde in einigen Studien als *add-on*-Therapie zu einer bestehenden AChE-I-Medikation getestet. Derzeit gibt es keine etablierte Therapie, um die Krankheitsprogression von MCI zu AD abzuwenden oder zu verzögern. Biomarker können die Diagnose einer AD unterstützen.

Methodik: Ziel der Arbeit war es, die Sicherheit und Wirksamkeit einer frühzeitigen Kombinationsbehandlung aus dem AChE-I Galantamin und Memantin bei bisher unbehandelten Patienten mit MCI oder AD zu untersuchen. Im Rahmen des Kompetenznetzes Demenzen wurden 232 Patienten im Frühstadium der AD in die AD-Combi-Studie und 232 MCI Patienten in die MCI Combi-Studie eingeschlossen. Beide klinischen Studien wurden multizentrisch, Placebo-kontrolliert und randomisiert durchgeführt. In einer *post-hoc*-Analyse korrelierten wir Biomarker zu Studienbeginn mit der Krankheitsprogression, kognitiven und klinischen Befunden nach 24 Monaten. In einer weiteren Studie verglichen wir zwei Amyloidbiomarker im Liquor und in der PET-CT-Bildgebung bei 35 AD-Patienten und drei Kontrollprobanden.

Ergebnisse: Die frühzeitige antidementive Kombinationsbehandlung ergab keinen anhaltenden, signifikanten Effekt auf die Krankheitsprogression und Kognition. Ein Alzheimer-typisches Profil der Liquor- und MRT-Biomarker bei Studienbeginn zeigte eine signifikante Korrelation zur Krankheitsprogression und Kognition nach 24 Monaten, unabhängig davon, ob und wie lange die Patienten mit Placebo, Galantamin oder Galantamin und Memantin behandelt worden waren. Erniedrigtes Amyloid  $\beta$  1-42 (A $\beta$  1-42), erhöhte Tau-Proteine im Liquor sowie eine Hippocampusatrophie im cMRT stellten prädiktive Marker der Progression zur AD bei Patienten mit MCI dar. Der Fluor-basierte Amyloid-PET-Tracer Florbetaben zeigte eine inverse, signifikante Korrelation zu A $\beta$  1-42 Spiegel im Liquor.

Schlussfolgerung: Insgesamt ermöglichen Biomarker in Zusammenschau mit den klinischen und neuropsychologischen Befunden eine frühzeitige Diagnose der Alzheimer-Erkrankung und somit frühzeitige Behandlungsoptionen.

## **Abstract**

Background: Mild cognitive impairment (MCI) clinically precedes Alzheimer's dementia (AD). For AD a symptomatic treatment with acetylcholinesterase-inhibitors (AChE-I) and the

N-Methyl-D-Aspartat Receptor antagonist memantin is approved. Several studies have tested memantin as an add-on to pre-existing treatment with AChE-I. There are currently no established treatment strategies to delay or prevent progression from MCI to dementia. Biomarkers can support the diagnosis AD.

Methods: We tested the safety and efficacy of an early combined treatment of galantamine plus memantine in drug-naive patients. Within two multicenter, placebo-controlled, randomized clinical studies from the German Dementia Competence Network 232 patients with MCI (MCI-COMBI) and 232 patients with AD (AD-COMBI) were enrolled. We performed a retrospective correlational analysis of biomarkers and markers of disease progression and cognition. In a further study PET and CSF data was obtained from 38 patients (35 AD patients, 3 healthy controls) and correlated.

Results: Neither study demonstrated a sustained, significant effect of the antidementive treatment on disease progression and cognition. A specific multidimensional biomarker profile at baseline (low levels of amyloid  $\beta$  1-42, elevated levels of Tau, low hippocampal and amygdala volumes) indicated more reliably than cognitive testing alone progression to AD regardless of treatment. We could show that the PET signal of the 18F-labelled amyloid tracer florbetaben inversely correlates with CSF levels of amyloid  $\beta$  1-42.

Conclusion: The use of biomarkers in conjunction with clinical and neuropsychological findings enables the early diagnosis of Alzheimer's disease and thus early treatment options.

## **1. Einführung**

### **1.1. Demographie und Demenz**

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Form der Demenz, weltweit sind Millionen Menschen betroffen. Angesichts der alternden Bevölkerung steigen sowohl Inzidenz als auch Prävalenz stetig. Insgesamt wird die Anzahl Demenzkranker in Deutschland auf 1,2 Millionen geschätzt, bei derzeit geschätzten 244.000 Neuerkrankungen pro Jahr [1]. Demenzerkrankungen stellen damit ein großes medizinisches, gesellschaftliches und wirtschaftliches Problem dar.

### **1.2. Zeitliche Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung**

Bereits lange vor der klinischen Manifestation von kognitiven Beeinträchtigungen – vermutlich 15-30 Jahre früher – beginnen pathophysiologische Veränderungen im Gehirn [2]. Die Hoffnung richtet sich darauf, genau diese Veränderungen zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu erkennen, um rechtzeitig therapeutisch einzugreifen; das heißt die Progredienz

der Neurodegeneration aufzuhalten, zu verzögern oder die Alzheimer-Erkrankung klinisch gar nicht erst in Erscheinung treten zu lassen. Die frühe Diagnose ist hierfür von entscheidender Bedeutung. Bisher wurde die Diagnose vor allem auf der Grundlage von ausführlichen psychiatrischen und neuropsychologischen Befunden (ICD-10, DSM-IV), klinischen Untersuchungen und einer kraniellen Bildgebung gestellt. Diese syndromale Charakterisierung bildet jedoch den biologischen Hintergrund der fortschreitenden Neurodegeneration im Gehirn und interindividuelle Unterschiede im Hinblick auf die kognitive Reserve nicht ab.

### **1.3. Konzept *Mild Cognitive Impairment (MCI)***

Das Konzept *MCI* leitete sich wie die Diagnose AD lange Zeit nahezu ausschließlich aus neuropsychologischen Testungen ab und ist somit eine variable, heterogene und syndromale Zuordnung.

### **1.4. Biomarker**

Die Diagnostik der AD anhand von Biomarkern verbessert die ätiologische Zuordnung einer kognitiven Störung oder eines leichten dementiellen Syndroms. Biomarker können als Indikatoren für das Vorliegen einer Amyloidpathologie und einer Neurodegeneration die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung unterstützen. Im Liquor wird die lösliche 42 Aminosäuren lange  $\beta$ -Amyloid-Form ( $A\beta$ 1-42) bestimmt. Das Absinken des  $A\beta$ 1-42-Spiegels im Liquor gilt als spezifisch für die Alzheimer-Erkrankung [3]. Das instabile lösliche  $A\beta$ 1-42 lagert sich im Gehirn ab und bildet Plaques. Die niedrigen Konzentrationen von  $A\beta$ 1-42 korrelieren mit der  $\beta$ -Amyloidplaquemenge und der Amyloidneuropathologie bei der Autopsie [3]. Neurodegeneration kann sich als neuronale Dysfunktion im FDG-PET oder im funktionellen MRT widerspiegeln. Tau aus dem Liquor wird als Surrogatmarker für Schäden an den Neuronen und den Synapsen verstanden, das phosphorylierte Tau-Protein (p-Tau) wird als direkter Marker der neurofibrillären *tangles* gesehen [2]. Obwohl erhöhte Tau-Werte nicht spezifisch für die AD sind, korrelieren sie mit der Krankheitsprogression. Insbesondere die hippocampale Atrophie zeigt eine stärkere Assoziation mit den gesamten Tau-Proteinen (total-Tau, t-Tau) und den phosphorylierten Tau-Proteinen (p-Tau) als mit  $A\beta$  1-42 [4]. Zudem korreliert sie mit kognitiven Symptomen. Im strukturellen MRT werden außer der Hippocampusatrophie, verminderte Volumen der Amygdalae und eine kortikale Degeneration sichtbar. Zum Teil erst Jahre später, in denen die Amyloidpathologie und Neurodegeneration fortschreiten, treten zunächst subtile kognitive Defizite auf (*subjective memory complainers*), im weiteren Verlauf kommt es zu *MCI* und nachfolgend zu Demenz [3].

### **1.5. Symptomatische Behandlung bei der Alzheimer-Demenz**

Es stehen derzeit medikamentöse Therapien zur Behandlung der AD zur Verfügung, die die Krankheit zwar nicht heilen, deren Verlauf jedoch positiv beeinflussen können. Zu diesen Therapien gehört die Behandlung mit Hemmstoffen der Acetylcholinesterase (AChE-Inhibitoren, AChE-I) oder einem N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist (NDMA-R-Antagonist). Die AChE-Inhibitoren Donepezil, Rivastigmin und Galantamin zeigten in mehreren Studien Wirksamkeit bei leichter bis moderater AD [5-7]. Der NDMA-R-Antagonist Memantin wies Wirksamkeit bei moderater bis schwerer Demenz auf [8], wurde aber überwiegend als *add-on*-Medikation zu einer bestehenden Monotherapie mit einem AChE-I gegeben [9,10]. Bei milder bis moderater AD konnte ein anhaltender Effekt eines kognitiven Benefits jedoch nicht festgestellt werden [11,12]. *Riepe et al.* sahen eine größere symptomatische Verbesserung einer *add-on*-Medikation mit Memantin zu einer bestehenden Rivastigmin-Behandlung bei milder bis moderater AD [13]. Der Benefit einer *de novo*-Behandlung bei bislang unbehandelten Patienten mit milder bis moderater AD war bisher noch nicht in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie untersucht worden.

### **1.6. Medikamentenstudien bei Mild Cognitive Impairment**

Die einzigen bis zu diesem Zeitpunkt zugelassenen Medikamente bei der AD, die AChE-I und der NMDA-R-Antagonist, wurden bei MCI-Patienten getestet. In den klinischen Studien mit AChE-I bei MCI-Patienten konnte jedoch weder ein signifikanter Einfluss auf die Konversion zur Demenz nachgewiesen noch ein anhaltender Effekt einer kognitiven Verbesserung erzielt werden (Donepezil [14-16], Rivastigmin [17], Galantamin [18,19]). Auch Memantin schlug bezüglich einer signifikanten Verbesserung der Kognition fehl; die Ergebnisse der Studie ließen einen positiven Effekt auf die Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung vermuten, nicht jedoch auf die Gedächtnisleistung [20]. Derzeit mangelt es an detaillierter Ursachenforschung, warum bei klinischen Studien mit AChE-I bei MCI-Patienten bisher keine lang anhaltende Verbesserung in der Kognition oder Verzögerung der Krankheitsprogression erreicht werden konnte.

### **1.7. <sup>18</sup>Fluor-basierte PET-Tracer**

Amyloid-Tracer können *in vivo* und *in situ* die unlösliche  $\beta$ -Amyloid-Form im Gehirn markieren. In Form einer vermehrten Tracer-Anreicherung im PET-Scan können die  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen im menschlichen Gehirn visualisiert werden. Histopathologische Studien zeigten, dass positive PET-Scan Ergebnisse mit moderater bis hoher Amyloidlast in der Autopsie korrelieren. Der <sup>18</sup>Fluor-markierte Amyloidtracer Florbetaben erwies hierbei einen hohen positiven und negativen prädiktiven Wert für die Detektion oder den Ausschluss

von  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen im Gehirn im Vergleich zur Histopathologie [21]. Florbetaben hat sich in Phase 2 und Phase 3 Studien klinisch bewährt und ist in Europa, den USA und Südkorea zugelassen.

## 2. Zielstellung

### **2.1. Ist die Kombinationsbehandlung aus Acetylcholinesterase-Inhibitor und NMDA-Rezeptorantagonist wirksam im Frühstadium der Alzheimer-Demenz?**

Die Überlegung, den Wirkmechanismus eines AChE-I und eines NMDA-R-Antagonisten frühzeitig zu kombinieren, um den therapeutischen Benefit zu verstärken, scheint vielversprechend. Vor diesem Hintergrund prüften wir in der ersten Studie, die langfristige Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer kombinierten Medikation mit Memantin und Galantamin im Vergleich zu einer Monotherapie mit Galantamin bei bisher antidementiv unbehandelten Patienten mit milder bis moderater AD. Als weiteres Studienziel untersuchten wir, ob Memantin als *add-on*-Behandlung im Vergleich zur Galantamin-Monobehandlung einen Effekt auf die Krankheitsprogression hat.

### **2.2. Welche Rolle spielen Biomarker und eine antidementive Kombinationsbehandlung in der Krankheitsprogression bei Mild Cognitive Impairment?**

Im Wissen um die Bedeutung der Biomarker als Marker für die Ätiologie und Krankheitsprogression untersuchten wir in einer weiteren Studie die Korrelation von Liquor- und MRT-Biomarkern zu Studienbeginn mit der Kognition und Progression bei MCI-Patienten. Wir gingen der Frage nach, welchen Einfluss Biomarker und die antidementive Kombinationsbehandlung mit Galantamin und Memantin auf die Kognition und Progression haben.

### **2.3. Ist die Amyloid-PET-Bildgebung mit Amyloidmarkern im Liquor vergleichbar?**

In einer weiteren Studie untersuchten wir Amyloid-Biomarker sowohl im Liquor als auch im PET. Es ist die erste Studie, die untersuchte, wie Amyloid A $\beta$ 1-42 im Liquor mit der Florbetaben-Anreicherung im PET-CT korreliert und ob und welche Unterschiede es zwischen den verschiedenen Hirnregionen gibt. Ein weiteres Ziel der Studie war es, zur Validierung sowie Etablierung des Amyloid-spezifischen PET-Tracers Florbetaben beizutragen.

### 3. Methodik

#### 3.1. Kompetenznetz Demenzen

Die hier vorgestellten Arbeiten entstammen der Gedächtnisambulanz der Charité Campus Benjamin Franklin, die Teil des Kompetenznetz Demenzen (KND) ist und die die Leitung in den Medikamentenstudien (AD-Combi-Studie und MCI-Combi-Studie) innehatte. Im Rahmen einer großen nationalen Kohortenstudie hat das KND als BMBF-gefördertes multizentrisches Projekt von universitären Gedächtnisambulanzen über 2000 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. Kombinationsbehandlung aus Galantamin und Memantin im Frühstadium der Alzheimer-Demenz

Die AD-Combi-Studie war eine prospektive, doppelblinde, kontrollierte Studie über 52 Wochen mit bisher unbehandelten Patienten. 232 Patienten aus zwölf Studienzentren mit wahrscheinlicher milder bis moderater AD (MMSE 15-26 Punkte) erhielten nach schrittweiser Aufdosierung pro Tag 20mg Memantin + 24mg Galantamin beziehungsweise 24mg Galantamin + Placebo. Die Diagnose einer wahrscheinlichen AD wurde gemäß den Kriterien der NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease Related Disorders Association*), den Kriterien des KND [22] und den entsprechenden bildgebenden Befunden eines aktuellen CTs oder MRTs diagnostiziert. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung in der kognitiven Testung mittels der *Alzheimer's Disease Assessment Scale- cognitive subscale* (ADAS-cog) ermittelt. Die sekundären Endpunkte erfassten die Veränderungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (*Alzheimer's Disease Cooperative Study- activities of daily living scale*, ADCS-ADL) und in der klinischen Demenzbeurteilung (*Clinical Dementia Rating*, CDR). Die Medikation wurde kontrolliert aufdosiert. Nur Patienten, die diese Aufdosierung bis zur Zieldosis umsetzten und tolerierten, blieben in der Studie. Die klinischen Endpunkte ADAS-cog, ADCS-ADL und CDR wurden nach 16, 26 und 52 Wochen kontrolliert. Es wurden *intention-to-treat* (ITT)-, *per protocol* (PP)- und *last observation carried forward* (LOCF)-Analysen durchgeführt. Die AD-Combi-Studie des KND ermittelte darüber hinaus die Sicherheit und Wirksamkeit einer *de novo*-Kombinationsbehandlung aus Galantamin mit Memantin bei milder bis moderater AD.

### **3.3. Korrelation von antidementiver Kombinationsbehandlung und Biomarkern mit der Krankheitsprogression bei Mild Cognitive Impairment**

Die MCI-Combi-Studie des Kompetenznetz Demenzen ermittelte die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung aus Galantamin mit Memantin bei MCI-Patienten und war als randomisierte, doppelblinde, drei-armige, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie von zwei Jahren Dauer angelegt. Die verwendeten drei Endpunktvariablen (ADAS-cog, ADCS-ADL, CDR) entsprachen denen der AD Combi-Studie und spiegeln die kognitive Leistung, Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens und die Progression von MCI zu Demenz wider. Die Studie wurde nach einem Jahr auf Empfehlung des Steuerung-Komitees auf Grund einer temporären Imbalance schwerer unerwünschter Nebenwirkungen zu Ungunsten der Galantaminbehandelten Patienten in der GAL-Int 11 und GAL-Int 18 Studie vorzeitig gestoppt. Zum Zeitpunkt des Studienstopps waren 232 Patienten randomisiert und erhielten ihre Studienmedikation für mindestens zwei Wochen und längstens für ein Jahr (Placebo n=79, Galantamin (Mono) n=75 oder Galantamin plus Memantin (Combi) n=78). Die Studienmedikation wurde über vier Wochen ausgeschlichen und die kognitive Leistung während dieser Phase wiederholt gemessen. Wir führten die Studie als *open label extension* fort und untersuchten die Korrelation zwischen Biomarkern und der antidementiven Behandlung sowie dem klinischen *outcome* nach 24 Monaten. Nach Entblindung und je nach kognitivem Befund, erhielten die Studienteilnehmer nun keine weitere antidementive Medikation oder eine Behandlung mit einem AChE-I. Es wurde die kumulative Gesamtbehandlungsdauer mit antidementiver Medikation berechnet inklusive der Studienmedikation und gegebenenfalls der Behandlung mit AChE-I im Anschluss. Zwölf und 24 Monate nach der Randomisierung wurde allen Studienteilnehmern eine erneute ausführliche neurokognitive Testung angeboten, um eine kognitive Verschlechterung oder Progression zur Demenz zu detektieren. Bei Studieneinschluss waren MRT- und Liquor-Biomarker erhoben worden (MRT n=42, LP n=39) und unter anderem die A $\beta$ - und Tau-Proteine im Liquor sowie Amygdala- und Hippocampus-Volumina bestimmt worden. In einer *post-hoc*-Analyse wurde der Einfluss der Biomarker und der kumulativen antidementiven Behandlung auf die Kognition und das klinische Erscheinungsbild nach 24 Monaten mittels Korrelationsanalysen untersucht und der Effekt verglichen.

### **3.4. Korrelation zwischen zwei Amyloid-Biomarkern in Liquor und PET**

In einer weiteren Studie innerhalb einer multizentrischen, klinischen Phase II Studie wurde bei 35 Patienten mit AD (gemäß NINCDS-ADRDA Kriterien, MMSE 18-26 Punkte; CDR = 0,5-2,0) und 3 Kontrollprobanden (MMSE  $\geq$ 28 Punkten und CDR = 0) neben der

Florbetaben-PET-Bildgebung eine Liquordiagnostik mit Bestimmung des Amyloidpeptids durchgeführt. Es erfolgte eine Korrelationsanalyse von den PET-basierten *standardized uptake value ratios* (SUVRs) von Florbetaben mit dem Amyloidpeptid Aβ1-42 im Liquor. Die kortikale PET-Traceraufnahme wurde 90-110 min nach Injektion ermittelt. In der PET-Bildgebung wurden 17 prädefinierte Regionen untersucht und dort die SUVRs quantitativ ermittelt mit dem cerebellären Kortex als Referenzregion. In der Kleinhirnrinde erfolgt keine oder eine nur sehr geringe Amyloidablagerung, somit zeigt die Referenzregion *per definitionem* keine Amyloidanreicherung.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Kombinationsbehandlung aus Galantamin und Memantin im Frühstadium der Alzheimer-Demenz

In beiden Studien (AD-Combi und MCI-Combi) konnte keine anhaltende signifikante Wirkung der antidementiven Behandlung auf die Krankheitsprogression und Kognition nachgewiesen werden. Die *intention-to-treat* (ITT)-Population der AD Combi-Studie bestand aus 190 AD Patienten mit milder bis moderater AD, hiervon erhielten 96 die Galantamin-Monotherapie und 94 die Kombinationstherapie. Die *drop-out* Rate lag mit 27,15% niedriger als kalkuliert. 169 Patienten, 87 in der Mono- und 82 in der Kombinationstherapie, absolvierten die Studie protokollgetreu bis zum Ende (PP-Population). Die Behandlungsgruppen waren gleich verteilt bezüglich demographischer und klinischer Charakteristika. Zu Beginn der Studie (*baseline*) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen (Mono und Combi) bezüglich der ADAS-cog ( $18.9 \pm 6.6$  und  $20.2 \pm 7.0$ ,  $p = 0.165$ ), der ADCS-ADL ( $62.1 \pm 12.9$  und  $62.1 \pm 10.5$ ,  $p = 0.980$ ) und des CDR ( $4.8 \pm 1.4$  und  $5.0 \pm 1.5$ ,  $p = 0.297$ ). Im Verlauf zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Galantamin-Monotherapie und der Galantamin- und Memantin-Kombinationstherapie in den primären und sekundären Endpunkten (weder in den PP-, noch in den ITT- oder LOCF-Analysen). In der 16. Woche zeigte vor allem die Kombinationsgruppe eine statistisch nicht signifikante Verbesserung in der ADAS-cog. Von Woche 16 bis 52 näherten sich die Mittelwerte beider Gruppen an und zeigten am Endpunkt der Studie eine deutliche und signifikante Verschlechterung im Vergleich zur *baseline* ( $p = 0.025$  (Mono);  $p = 0.038$  (Combi)). Die Werte von ADCS-ADL und CDR blieben unter den *baseline*-Werten und zeigten gemäß PP-, ITT- und LOCF-Analysen eine signifikante Verschlechterung in beiden Gruppen im Vergleich zur *baseline* (bei  $p < 0.001$ ) ohne signifikanten Unterschied in den Gruppen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) traten insgesamt selten auf. Sie waren aber ein Hauptgrund für einen Studienabbruch. Die häufigsten UAW betrafen das Nervensystem (beispielsweise Kopfschmerzen), in der Galantamin-Monotherapiegruppe waren 42 Patienten (23,6%) und in der Galantamin-Memantin-Kombinationstherapiegruppe 42 Patienten (22,2%) davon betroffen. Weitere UAW betrafen den Gastrointestinal-Trakt, das kardiovaskuläre System und Stürze. Insgesamt wurde kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der UAW zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt.

#### **4.2. Korrelation von antidementiver Kombinationsbehandlung und Biomarkern mit der Krankheitsprogression bei Mild Cognitive Impairment**

Von den anfangs 232 Patienten in der MCI-Combi-Studie konnte mit 83 Patienten die Studie als *open label extension* fortgeführt und die kompletten neuropsychologischen Nachuntersuchungen erhoben werden. Die beobachtete Subgruppe der 83 MCI Patienten stellt eine repräsentative Subgruppe der kompletten Studienkohorte bei Studienbeginn dar. Nach 24 Monaten zeigten zwölf von 83 Patienten (14%) eine Progression und erfüllten die klinischen Diagnosekriterien einer Demenz. Die an Hand der ADAS-cog ermittelte kognitive Verschlechterung konnte durch die kumulative Behandlungsdauer nicht wesentlich aufgehoben werden. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug maximal zwei Jahre (728 Tage). Sie beinhaltete die Studienmedikation (Galantamin oder Galantamin in Kombination mit Memantin) und antidementive Behandlung im Anschluss. Von den zwölf Patienten, die eine Progression zur Demenz zeigten, hatten acht Patienten die gesamten 24 Monate (728 Tage) eine antidementive Behandlung erhalten. Diese Patienten, die von MCI zu Demenz konvertierten, erhielten zumindest für 238 Tage eine Behandlung. Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten mit Progression zur Demenz war länger als die der Nicht-Progressierenden ( $630 \pm 174$  Tage vs.  $211 \pm 233$  Tage). Wie zu erwarten, zeigte der ADAS-cog-Wert bei den MCI-Patienten mit Progression zur Demenz eine Verschlechterung: Der Mittelwert der ADAS-cog veränderte sich von der *baseline* von  $14.2 \pm 5.7$  zu  $19.4 \pm 8.6$  nach 24 Monaten. Weder in der Subgruppe aller 83 Patienten noch innerhalb der zwölf Demenzkranken konnte eine positive Korrelation zwischen der kumulativen Behandlungsdauer und den kognitiven Veränderungen gefunden werden ( $p = 0.024$ ,  $cor = -0.26$ ). Die kognitive Verschlechterung korrelierte aber signifikant mit dem multidimensionalen Biomarkerprofil einer prodromalen AD bei *baseline*. Signifikante Korrelationen zwischen kognitiver Verschlechterung und pathologischen Biomarkern zeigten sich bei erniedrigten A $\beta$  1-42-Werten, hohen t-Tau-Werten, einer Ratio von t-Tau/ A $\beta$  1-42 > 0,5 und vermindertem Hippocampusvolumen. Ebenso zeigten Patienten mit hohen p-Tau

Werten eine kognitive Verschlechterung, ohne Signifikanz zu erreichen ( $p = 0.067$ ). Die Endpunktvariablen ADAS-cog, ADCS-ADL und CDR blieben bezogen auf alle analysierten Patienten überwiegend stabil und zeigten keine signifikante Verschlechterung.

### **4.3. Korrelation zwischen zwei Amyloid-Biomarkern in Liquor und PET**

Wir konnten eine Korrelation zwischen Amyloid-Biomarkern im Liquor und in PET-Bildgebung zeigen. Das PET-Signal (SUVR) des  $^{18}\text{F}$ -markierten Amyloidtracers Florbetaben korreliert invers mit dem Liquorspiegel von A $\beta$ 1-42. Diese Befunde waren konkordant in 35 der 38 Probanden (92% Übereinstimmung). Die quantitative Analyse mit der PET SUVR und die visuelle Analyse stimmten in 34 von 38 Fällen überein (89% Übereinstimmung) und alle drei Methoden (SUVR, visuelle Analyse, Liquor) stimmten bei 32 von 38 überein (84% Übereinstimmung).

Um mit einem einzelnen Wert die PET-Signal-Intensität des Florbetabens von einem Patienten zu beschreiben, wurde der *composite* SUVR (zusammengesetzter SUVR) errechnet [23]. Unsere Auswertung bezüglich der verschiedenen Hirnregionen ergab gemäß der Rangkorrelation nach Spearman und dem Fishertest, dass folgende fünf Regionen geeignet waren um den *composite* SUVR zu berechnen: der parietale Kortex, der occipitale Kortex, der Gyrus cinguli anterior, der frontale Kortex und der laterale temporale Kortex. Die jeweiligen *composite* SUVRs der Patienten zeigten eine gute Korrelation zu ihren A $\beta$ 1-42-Werten. Wir führten eine paarweise Pearsonkorrelation der SUVR-Werte aller analysierten Gehirnregionen durch, um zu sehen, ob die Regionen unterschiedlich anreichern. Die verschiedenen Hirnregionen zeigten einen hohen Korrelationskoeffizienten zueinander (zwischen 0.96 und 1.0 für die Regionen grauer Substanz des *composite scores*) und keinen signifikanten Unterschied im Tracer-Uptake. Insgesamt verdeutlichen die Korrelationswerte den Zusammenhang zwischen niedrigen A $\beta$ 1-42-Spiegeln und hohen SUVRs in der grauen Substanz. Beide Modelle, sowohl die lineare als auch die exponentielle Regressionsanalyse, zeigten eine gute Übereinstimmung, wobei der nicht lineare Ansatz die Daten besser an Hand der Methode von Akaike widerspiegelt.

Sieben der Probanden (20%) mit der klinischen Diagnose einer AD zeigten keine Traceranreicherung. Einer der Patienten mit unauffälligem PET-Befund hatte auffällige A $\beta$ 1-42-Werte. Bei fünf dieser sieben Patienten war auch der Liquorbefund unauffällig, so dass beide Biomarker die Diagnose einer AD nicht bestätigten. Einer dieser Patienten mit normalen PET- und normalen Liquorbefunden blieb in seinen klinischen Symptomen konstant und zeigte keine Verschlechterung im MMSE; drei Jahre nach seinem PET-Scan wurde der Verdacht einer vaskulären Demenz gestellt.

Die verbleibenden 30 Patienten zeigten übereinstimmende Auffälligkeiten im PET und im Liquor. Eine vermehrte Florbetaben-Anreicherung in den Gehirnregionen der grauen Substanz war bei 28 der 35 Patienten mit der klinischen Diagnose AD sichtbar. Interessanterweise zeigten zwei Kontrollprobanden sowohl auffällige Liquor- als auch PET-Befunde. Ein Kontrollproband zeigte Auffälligkeiten im Liquor bei normalem PET-Befund.

## 5. Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationsbehandlung aus Galantamin und Memantin von Beginn an bei bisher unbehandelten Patienten mit milder bis moderater Alzheimer-Demenz keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Galantamin bezüglich der Kognition, der Beeinträchtigung im Alltag und Krankheitsprogression brachte. Die AD-Combi-Studie war die erste prospektive, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus einem Acetylcholinesterase-Inhibitor und einem NMDA-Rezeptorantagonisten bei bisher antidementiv unbehandelten Patienten mit milder bis moderater AD und hatte eine längeren Studiendauer (52 Wochen) und eine geringe *Drop out*-Rate im Vergleich zu vorangegangenen Studien [7,11,24-27]. Der Wunsch nach einer Behandlung ist bei Betroffenen und Angehörigen in der klinischen Praxis groß. Daher ist dieser negative Befund wichtig, da er zeigt, dass zum einen die *de novo*-Kombinationsbehandlung aus Galantamin und Memantin bei leichter bis moderater AD keinen zusätzlichen Nutzen zur Monotherapie mit einem Acetylcholinesterase-Inhibitor bringt und zum anderen die Behandlung bei MCI die Progression nicht aufhält. Es gab anhaltende Diskussionen über den Benefit von Memantin als *add-on* zu AChE-I [28]. Unsere Studie unterstützt vorherige Studien (u.a.[11]), die ebenfalls zeigten, dass die Kombinationstherapie nicht überlegen ist. Nur in einer Studie von Tariot *et al.* führte eine Memantinbehandlung zusätzlich zu einer vorbestehenden Donepezilbehandlung bei Patienten mit moderater bis schwerer AD zu einer Verbesserung bezüglich Kognition, Verhalten und Aktivitäten des täglichen Lebens [9]. Ein weiteres Ergebnis unserer Studie besteht darin, in einer kontrollierten Studie gezeigt zu haben, dass die Kombinationsbehandlung von Galantamin und Memantin keine zusätzlichen Nebenwirkungen hat und als sicher in der Anwendung betrachtet werden kann.

Vor dem Hintergrund der negativen Ergebnisse der Medikamentenstudien bei sowohl den AD- und als auch MCI-Patienten suchten wir nach Ursachen und Möglichkeiten zur Verbesserung von Studien bei MCI. Es fiel die Heterogenität der bisherigen Studienpopulationen auf. Oftmals lag dem MCI eine unterschiedliche Ätiologie zu Grunde:

neben einer wahrscheinlichen AD kamen beispielsweise auch kognitive Defizite bei Depression, vaskuläre Demenzen oder frontotemporale Demenzen in Betracht. Dies führte uns zu einer Biomarker-validierten Studie. Die MCI-Combi-Studie hatte primär Kognitionskriterien als Einschlusskriterium, in einer Subgruppe wurden zusätzlich Biomarker bei Einschluss erhoben. In der verblindeten Studienphase wurde gezeigt, dass nur MCI-Patienten mit der klinischen Diagnose einer wahrscheinlichen AD an Hand ihres Biomarkerprofils einen vorübergehenden kognitiven Benefit nach einer kurzzeitigen Behandlung zeigten [29]. Unsere Fortsetzung der MCI-Combi-Studie ist die erste Untersuchung, die den Effekt eines multidimensionalen Biomarkerprofils mit sowohl Liquor- als auch MRT-Biomarkern mit der antidementiven Behandlung mit einem AChE-I und einem NMDA-Rezeptorantagonisten bei MCI-Patienten korreliert. Ziel der retrospektiven Analyse war es, mögliche Gründe für das bisherige Versagen der Wirksamkeit von AChE-I bei MCI zu finden. Als Hauptergebnis der Datenanalyse der *open-label extension* der MCI-Studie stellte sich heraus, dass die antidementive Behandlung mit AChE-I keinen wesentlichen Einfluss auf die Kognition hatte, wohingegen die Biomarker bereits bei Studienbeginn den kognitiven Abbau vorhersagten. Diejenigen MCI-Patienten, deren Biomarkerprofil eine zu Grunde liegende Alzheimer-Erkrankung nahelegte, zeigten eine Progression zur Demenz unabhängig von der antidementiven Behandlung.

Als Fazit ziehen wir, dass die Biomarker den Krankheitsprogress prädictieren. Ein möglicher Effekt einer kumulativen antidementiven Behandlung wird womöglich durch diese Progression der Alzheimer-Erkrankung verschleiert. Bezüglich des prädictiven Wertes der Biomarker stimmen unsere Ergebnisse mit früheren Studien überein [30,31]. Dies bestätigt die prognostische Bedeutung eines nachweislich gestörten Amyloidstoffwechsels bei gleichzeitig vorhandenem Gedächtnisdefizit im Sinne eines MCI [32]. Die Hinzunahme von p-Tau und die Bildung von einem Quotient t-Tau/ A $\beta$  1-42 ( $> 0,5$ ) steigerte zusätzlich die Spezifität [31]. Drei große multizentrische Studien bestätigten ebenfalls den hohen prädictiven Wert der Kombination aus A $\beta$  1-42, t-tau und p-tau für eine Alzheimer-Erkrankung (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) [33], *Development of Screening Guidelines and Criteria for Predementia Alzheimer's Disease* (DESCRIPA) [34], *Swedish Brain Power project* (SBP) [35]. Neben unserer Studie gab es weitere Studien, die Biomarker und antidementive Behandlung bei MCI untersuchten (u.a.[36]). Kürzlich wurde eine klinische, Placebo-kontrollierte Studie von Teipel *et al.* veröffentlicht, in der das Hippocampusvolumen bei Studienbeginn ein signifikanter Prädiktor für den kognitiven Abbau bei amnestischen MCI-Patienten war, unabhängig von der Behandlung mit Donepezil

[37]. Morgen *et al.* zeigten ähnliche Korrelationen zwischen dem kognitiven Abbau und dem Hippocampusvolumen [38] wie unsere Studie.

In klinischen Studien mit AChE-I bei MCI konnte die Konversion zur Demenz durch die AChE-I nicht verhindert werden. Edmonds *et al.* gingen wie wir den Ursachen hierfür nach. In der ADCS Donepezil Studie von Petersen *et al.* wurden gemäß Edmonds falsch-positive MCI Patienten mit normalen Liquor- und Bildgebungsbiomarkern, normalen Testergebnissen in ausführlicheren kognitiven Testungen und geringer Progressionsrate zur Alzheimer-Demenz eingeschlossen. Der Einschluss dieser falsch-positiven MCI Patienten hat womöglich bedeutungsvolle Ergebnisse geschwächt oder verschleiert [39]. Nachdem die falsch-positiven MCI-Patienten retrospektiv aus der ADCS Donepezil-Studie entfernt wurden, wurde ein positiver Effekt von Donepezil deutlich [16,39].

Wir untersuchten in einer weiteren, kontrollierten Studie die neu aufkommende Amyloid-PET-Bildgebung, die eine im Vergleich zur Lumbalpunktion weniger invasive Methode darstellt. In einer ausgewählten Studienpopulation mit klinischer Diagnose einer AD und ausführlicher neuropsychologischer Testung verglichen wir die beiden unterschiedlichen diagnostischen Zugänge. Wir zeigten erstmalig den detaillierten Vergleich der quantitativen Ergebnisse der PET-Bildgebung mit dem Amyloidspezifischen Tracer Florbetaben und den quantitativen A $\beta$ 1-42 Werten im Liquor. Es gab bereits Vergleichsstudien zwischen Amyloidwerten im Liquor und der Amyloid-PET-Bildgebung mit den <sup>18</sup>Fluor-basierten Tracern Florbetapir [40,41] und Flutemetamol [42]. Es gab zu dem Zeitpunkt unserer Studie zwei Studien mit Florbetaben, beide ohne eine vergleichende Liquorbestimmung [23,43]. Unsere Arbeit ergab als eine der ersten klinischen Studien eine signifikante inverse Korrelation zwischen den A $\beta$  1-42 Liquor-Spiegeln und den PET basierten SUVRs von Florbetaben. Unsere Analyse offenbarte zudem erstmals regionale Informationen: Die Florbetaben-Bindung wurde explizit in sechs klinisch relevanten Regionen der grauen Substanz gemessen und mit den Liquorwerten verglichen.

Die Amyloid-PET-Bildgebung ist vor allem bei den Frühstadien der Erkrankung wichtig. Eine fehlende Amyloidablagerung im PET macht eine kognitive Beeinträchtigung auf Grund einer Alzheimer-Erkrankung auch für die kommenden Jahre unwahrscheinlich. Aus diesem Grund sollten dann andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Übereinstimmend mit vorherigen Erkenntnissen [23] zeigten einige klinisch diagnostizierte AD-Patienten keine vermehrte Traceraufnahme im PET. Bei Patienten mit Alzheimer-typischen Liquorveränderungen, aber (noch) normaler PET-Anreicherung, gehen gemäß dem vermuteten zeitlichen Ablauf der Alzheimer-Erkrankung erniedrigte A $\beta$  1-42-Spiegel im

Liquor den markierten Amyloidablagerungen im PET voraus. Bei Patienten, die nur PET-Auffälligkeiten ohne Liquorveränderungen zeigten, wurde womöglich ein Absinken der A $\beta$  1-42-Spiegel nicht erfasst. Es werden bei diesen Patienten hohe Ausgangswerte der A $\beta$  1-42-Spiegel angenommen, so dass die A $\beta$  1-42 –Spiegel nach einem Absinken weiterhin im normalen Bereich lagen. Dass manche klinisch diagnostizierten AD-Patienten weder Liquorauffälligkeiten noch PET-Auffälligkeiten zeigten, legt eine andere Ursache der kognitiven Defizite und keine Alzheimer-Pathologie nahe. Manche Patienten haben veränderte neurodegenerative Marker (wie t-Tau, p-Tau oder Atrophie im MRT) bei normalen Amyloidmarkern. Dieses Phänomen wird auch als *“suspected non-Alzheimer pathology”* (SNAP) bezeichnet [44]. Bei einem unserer Patienten mit unauffälligen Liquor und PET-Befunden konnte im Verlauf eine vaskuläre Demenz diagnostiziert werden. Dies bestätigt die erwähnten Limitationen einer nur klinischen Alzheimer-Diagnose und hebt das Potential der Biomarker basierten Diagnose für mehr Genauigkeit hervor. Biomarker können falsch positive Befunde vermeiden oder korrigieren. Die Erklärung für die pathologischen Befunde der drei Kontrollprobanden sowohl in der PET-Bildgebung als auch im Liquor sehen wir darin, dass es sich um Patienten aus der Gedächtnisambulanz handelte. Es waren Menschen ohne diagnostizierte AD oder MCI, sie waren aber *“memory complainer“* und standen womöglich am Beginn der zeitlichen Kaskade der Alzheimer-Erkrankung und hatten noch eine gute kognitive Reserve, so dass sie in der neuropsychologischen Testung keine wesentlichen Auffälligkeiten zeigten [2].

Unsere Studien verdeutlichen gemäß aktuellem wissenschaftlichen Konsens [45], dass eine frühzeitige Diagnose der Amyloidpathologie, welche der Alzheimer-Erkrankung zu Grunde liegt, bislang nur mit Biomarkern möglich ist und bestärken somit die Bedeutung von Biomarkern. Gemäß unserer Studie mit Florbetaben trägt die PET-Bildgebung entscheidend zur Frühdiagnostik einer Alzheimer-Erkrankung bei. Zudem gibt sie wichtige regionale Informationen. Die PET-Bildgebung eröffnet darüber hinaus die Möglichkeit, Therapieerfolge im Verlauf zu beobachten wie beispielsweise in der klinischen Studie von Sevigny *et al.* mit Aducanumab [46]. Biomarker können helfen, die Heterogenität in klinischen Studien bei der Alzheimer-Erkrankung einzugrenzen. Unsere Ergebnisse unterstreichen zusammen mit anderen, dass Liquor- und MRT-Biomarker helfen, die Konversion von MCI zu Demenz abzuschätzen. Mit Biomarkern ist es möglich, eine Krankheitsprogression vorherzusagen und den neuropathologischen Schweregrad der Erkrankung zu definieren. Für Studien, die einen krankheitsmodifizierenden Effekt, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Medikamenten explorieren, sind Biomarker unabdingbar. In der Hoffnung, zukünftig eine wirksame

antidementive Medikation zu finden, sind weitere, Biomarker-gestützte Studien mit ausgewählten Patienten erforderlich, voraussichtlich mit MCI Patienten.

## 6. Literatur

1. Deuschl, G.; Maier, W., S3-Leitlinie Demenzen. In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. **2016**, 1-128.
2. Jack, C.R., Jr.; Knopman, D.S.; Jagust, W.J.; Shaw, L.M.; Aisen, P.S.; Weiner, M.W.; Petersen, R.C.; Trojanowski, J.Q., Hypothetical model of dynamic biomarkers of the alzheimer's pathological cascade. *Lancet neurology* **2010**, *9*, 119-128.
3. Jack, C.R., Jr.; Knopman, D.S.; Jagust, W.J.; Petersen, R.C.; Weiner, M.W.; Aisen, P.S.; Shaw, L.M.; Vemuri, P.; Wiste, H.J.; Weigand, S.D.; Lesnick, T.G.; Pankratz, V.S.; Donohue, M.C.; Trojanowski, J.Q., Tracking pathophysiological processes in alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet neurology* **2013**, *12*, 207-216.
4. van Rossum, I.A.; Vos, S.J.; Burns, L.; Knol, D.L.; Scheltens, P.; Soininen, H.; Wahlund, L.O.; Hampel, H.; Tsolaki, M.; Minthon, L.; L'Italien, G.; van der Flier, W.M.; Teunissen, C.E.; Blennow, K.; Barkhof, F.; Rueckert, D.; Wolz, R.; Verhey, F.; Visser, P.J., Injury markers predict time to dementia in subjects with mci and amyloid pathology. *Neurology* **2012**, *79*, 1809-1816.
5. Birks, J., Cholinesterase inhibitors for alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* **2006**, CD005593.
6. Hansen, R.A.; Gartlehner, G.; Webb, A.P.; Morgan, L.C.; Moore, C.G.; Jonas, D.E., Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical interventions in aging* **2008**, *3*, 211-225.
7. Howard, R.; McShane, R.; Lindesay, J.; Ritchie, C.; Baldwin, A.; Barber, R.; Burns, A.; Denning, T.; Findlay, D.; Holmes, C.; Hughes, A.; Jacoby, R.; Jones, R.; Jones, R.; McKeith, I.; Macharouthu, A.; O'Brien, J.; Passmore, P.; Sheehan, B.; Juszcak, E.; Katona, C.; Hills, R.; Knapp, M.; Ballard, C.; Brown, R.; Banerjee, S.; Onions, C.; Griffin, M.; Adams, J.; Gray, R.; Johnson, T.; Bentham, P.; Phillips, P., Donepezil and memantine for moderate-to-severe alzheimer's disease. *N Engl J Med* **2012**, *366*, 893-903.

8. Yang, Z.; Zhou, X.; Zhang, Q., Effectiveness and safety of memantine treatment for alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **2013**, *36*, 445-458.
9. Tariot, P.N.; Farlow, M.R.; Grossberg, G.T.; Graham, S.M.; McDonald, S.; Gergel, I., Memantine treatment in patients with moderate to severe alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* **2004**, *291*, 317-324.
10. Grossberg, G.T.; Manes, F.; Allegri, R.F.; Gutierrez-Robledo, L.M.; Gloger, S.; Xie, L.; Jia, X.D.; Pejovic, V.; Miller, M.L.; Perhach, J.L.; Graham, S.M., The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS drugs* **2013**, *27*, 469-478.
11. Porsteinsson, A.P.; Grossberg, G.T.; Mintzer, J.; Olin, J.T., Memantine treatment in patients with mild to moderate alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Alzheimer research* **2008**, *5*, 83-89.
12. Schneider, L.S.; Insel, P.S.; Weiner, M.W., Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Neurol* **2011**, *68*, 58-66.
13. Riepe, M.W.; Adler, G.; Ibach, B.; Weinkauff, B.; Gunay, I.; Tracik, F., Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate alzheimer's disease: Results of a 12-week, open-label pilot study. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* **2006**, *8*, 258-263.
14. Salloway, S.; Ferris, S.; Kluger, A.; Goldman, R.; Griesing, T.; Kumar, D.; Richardson, S.; Grp, D.S., Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment - a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* **2004**, *63*, 651-657.
15. Doody, R.S.; Ferris, S.H.; Salloway, S.; Sun, Y.; Goldman, R.; Watkins, W.E.; Xu, Y.; Murthy, A.K., Donepezil treatment of patients with mci: A 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* **2009**, *72*, 1555-1561.
16. Petersen, R.C.; Thomas, R.G.; Grundman, M.; Bennett, D.; Doody, R.; Ferris, S.; Galasko, D.; Jin, S.; Kaye, J.; Levey, A.; Pfeiffer, E.; Sano, M.; van Dyck, C.H.; Thal, L.J.; Alzheimer's Disease Cooperative Study, G., Vitamin e and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* **2005**, *352*, 2379-2388.
17. Feldman, H.H.; Ferris, S.; Winblad, B.; Sfikas, N.; Mancione, L.; He, Y.; Tekin, S.; Burns, A.; Cummings, J.; del Ser, T.; Inzitari, D.; Orgogozo, J.M.; Sauer, H.; Scheltens, P.; Scarpini, E.; Herrmann, N.; Farlow, M.; Potkin, S.; Charles, H.C.; Fox,

- N.C.; Lane, R., Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of alzheimer's disease from mild cognitive impairment: The inddex study. *Lancet neurology* **2007**, *6*, 501-512.
18. Winblad, B.; Gauthier, S.; Scinto, L.; Feldman, H.; Wilcock, G.K.; Truyen, L.; Mayorga, A.J.; Wang, D.; Brashear, H.R.; Nye, J.S.; Grp, G.I.S., Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* **2008**, *70*, 2024-2035.
  19. Koontz, J.; Baskys, A., Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: A double-blind placebo-controlled study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* **2005**, *20*, 295-302.
  20. Ferris, S.; Schneider, L.; Farmer, M.; Kay, G.; Crook, T., A double-blind, placebo-controlled trial of memantine in age-associated memory impairment (memantine in aami). *International journal of geriatric psychiatry* **2007**, *22*, 448-455.
  21. Sabri, O.; Sabbagh, M.N.; Seibyl, J.; Barthel, H.; Akatsu, H.; Ouchi, Y.; Senda, K.; Murayama, S.; Ishii, K.; Takao, M.; Beach, T.G.; Rowe, C.C.; Leverenz, J.B.; Ghetti, B.; Ironside, J.W.; Catafau, A.M.; Stephens, A.W.; Mueller, A.; Koglin, N.; Hoffmann, A.; Roth, K.; Reininger, C.; Schulz-Schaeffer, W.J.; Florbetaben Phase 3 Study, G., Florbetaben pet imaging to detect amyloid beta plaques in alzheimer's disease: Phase 3 study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **2015**, *11*, 964-974.
  22. Kornhuber, J.; Schmidtke, K.; Frolich, L.; Perneczky, R.; Wolf, S.; Hampel, H.; Jessen, F.; Heuser, I.; Peters, O.; Weih, M.; Jahn, H.; Luckhaus, C.; Hull, M.; Gertz, H.J.; Schroder, J.; Pantel, J.; Rienhoff, O.; Seuchter, S.A.; Ruther, E.; Henn, F.; Maier, W.; Wiltfang, J., Early and differential diagnosis of dementia and mild cognitive impairment design and cohort baseline characteristics of the german dementia competence network. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **2009**, *27*, 404-417.
  23. Barthel, H.; Gertz, H.J.; Dresel, S.; Peters, O.; Bartenstein, P.; Buerger, K.; Hiemeyer, F.; Wittemer-Rump, S.M.; Seibyl, J.; Reininger, C.; Sabri, O., Cerebral amyloid-beta pet with florbetaben (18f) in patients with alzheimer's disease and healthy controls: A multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet neurology* **2011**, *10*, 424-435.
  24. Peskind, E.R.; Potkin, S.G.; Pomara, N.; Ott, B.R.; Graham, S.M.; Olin, J.T.; McDonald, S., Memantine treatment in mild to moderate alzheimer disease: A 24-week randomized, controlled trial. *The American journal of geriatric psychiatry :*

- official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* **2006**, *14*, 704-715.
25. Knopman, D.S., Commentary on "meta-analysis of six-month memantine trials in alzheimer's disease." Memantine has negligible benefits in mild to moderate alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **2007**, *3*, 21-22.
  26. Bakchine, S.; Loft, H., Memantine treatment in patients with mild to moderate alzheimer's disease: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **2008**, *13*, 97-107.
  27. Schneider, L.S.; Dagerman, K.S.; Higgins, J.P.; McShane, R., Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild alzheimer disease. *Arch Neurol* **2011**, *68*, 991-998.
  28. Schmidt, R.; Hofer, E.; Bouwman, F.H.; Buerger, K.; Cordonnier, C.; Fladby, T.; Galimberti, D.; Georges, J.; Heneka, M.T.; Hort, J.; Laczo, J.; Molinuevo, J.L.; O'Brien, J.T.; Religa, D.; Scheltens, P.; Schott, J.M.; Sorbi, S., Efn-ens/ean guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe alzheimer's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* **2015**, *22*, 889-898.
  29. Peters, O.; Lorenz, D.; Fesche, A.; Schmidtke, K.; Hull, M.; Pernecky, R.; Ruther, E.; Moller, H.J.; Jessen, F.; Maier, W.; Kornhuber, J.; Jahn, H.; Luckhaus, C.; Gertz, H.J.; Schroder, J.; Pantel, J.; Teipel, S.; Wellek, S.; Frolich, L.; Heuser, I., A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic mci. *The journal of nutrition, health & aging* **2012**, *16*, 544-548.
  30. Wagner, M.; Wolf, S.; Reischies, F.M.; Daerr, M.; Wolfsgruber, S.; Jessen, F.; Popp, J.; Maier, W.; Hull, M.; Frolich, L.; Hampel, H.; Pernecky, R.; Peters, O.; Jahn, H.; Luckhaus, C.; Gertz, H.J.; Schroder, J.; Pantel, J.; Lewczuk, P.; Kornhuber, J.; Wiltfang, J., Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal alzheimer disease. *Neurology* **2012**, *78*, 379-386.
  31. Hansson, O.; Zetterberg, H.; Buchhave, P.; Londos, E.; Blennow, K.; Minthon, L., Association between csf biomarkers and incipient alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A follow-up study. *Lancet neurology* **2006**, *5*, 228-234.
  32. Buchhave, P.; Minthon, L.; Zetterberg, H.; Wallin, A.K.; Blennow, K.; Hansson, O., Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of alzheimer dementia. *Archives of general psychiatry* **2012**, *69*, 98-106.

33. Shaw, L.M.; Vanderstichele, H.; Knapik-Czajka, M.; Clark, C.M.; Aisen, P.S.; Petersen, R.C.; Blennow, K.; Soares, H.; Simon, A.; Lewczuk, P.; Dean, R.; Siemers, E.; Potter, W.; Lee, V.M.; Trojanowski, J.Q., Cerebrospinal fluid biomarker signature in alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of neurology* **2009**, *65*, 403-413.
34. Visser, P.J.; Verhey, F.; Knol, D.L.; Scheltens, P.; Wahlund, L.O.; Freund-Levi, Y.; Tsolaki, M.; Minthon, L.; Wallin, A.K.; Hampel, H.; Burger, K.; Pirttila, T.; Soininen, H.; Rikkert, M.O.; Verbeek, M.M.; Spuru, L.; Blennow, K., Prevalence and prognostic value of csf markers of alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the descrip study: A prospective cohort study. *Lancet neurology* **2009**, *8*, 619-627.
35. Mattsson, N.; Zetterberg, H.; Hansson, O.; Andreasen, N.; Parnetti, L.; Jonsson, M.; Herukka, S.K.; van der Flier, W.M.; Blankenstein, M.A.; Ewers, M.; Rich, K.; Kaiser, E.; Verbeek, M.; Tsolaki, M.; Mulugeta, E.; Rosen, E.; Aarsland, D.; Visser, P.J.; Schroder, J.; Marcusson, J.; de Leon, M.; Hampel, H.; Scheltens, P.; Pirttila, T.; Wallin, A.; Jonhagen, M.E.; Minthon, L.; Winblad, B.; Blennow, K., Csf biomarkers and incipient alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* **2009**, *302*, 385-393.
36. Petrella, J.R.; Prince, S.E.; Krishnan, S.; Husn, H.; Kelley, L.; Doraiswamy, P.M., Effects of donepezil on cortical activation in mild cognitive impairment: A pilot double-blind placebo-controlled trial using functional mr imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* **2009**, *30*, 411-416.
37. Teipel, S.J.; Cavado, E.; Grothe, M.J.; Lista, S.; Galluzzi, S.; Colliot, O.; Chupin, M.; Bakardjian, H.; Dormont, D.; Dubois, B.; Hampel, H., Predictors of cognitive decline and treatment response in a clinical trial on suspected prodromal alzheimer's disease. *Neuropharmacology* **2016**, *108*, 128-135.
38. Morgen, K.; Frolich, L.; Tost, H.; Plichta, M.M.; Kolsch, H.; Rakebrandt, F.; Rienhoff, O.; Jessen, F.; Peters, O.; Jahn, H.; Luckhaus, C.; Hull, M.; Gertz, H.J.; Schroder, J.; Hampel, H.; Teipel, S.J.; Pantel, J.; Heuser, I.; Wiltfang, J.; Ruther, E.; Kornhuber, J.; Maier, W.; Meyer-Lindenberg, A., Apoe-dependent phenotypes in subjects with mild cognitive impairment converting to alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **2013**, *37*, 389-401.
39. Edmonds, E.C.; Ard, M.C.; Edland, S.D., Removal of subjects with a "false positive" diagnosis of mild cognitive impairment from the alzheimer's disease cooperative

- study (adcs) donepezil trial strengthens positive effects. . *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* **2016**, *4*, 301-302.
40. Landau, S.M.; Horng, A.; Fero, A.; Jagust, W.J., Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed alzheimer disease and mci. *Neurology* **2016**, *86*, 1377-1385.
  41. Hake, A.; Trzepacz, P.T.; Wang, S.; Yu, P.; Case, M.; Hochstetler, H.; Witte, M.M.; Degenhardt, E.K.; Dean, R.A., Florbetapir positron emission tomography and cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **2015**, *11*, 986-993.
  42. Palmqvist, S.; Zetterberg, H.; Mattsson, N.; Johansson, P.; Minthon, L.; Blennow, K.; Olsson, M.; Hansson, O., Detailed comparison of amyloid pet and csf biomarkers for identifying early alzheimer disease. *Neurology* **2015**, *85*, 1240-1249.
  43. Villemagne, V.L.; Ong, K.; Mulligan, R.S.; Holl, G.; Pejoska, S.; Jones, G.; O'Keefe, G.; Ackerman, U.; Tochon-Danguy, H.; Chan, J.G.; Reiningger, C.B.; Fels, L.; Putz, B.; Rohde, B.; Masters, C.L.; Rowe, C.C., Amyloid imaging with (18)f-florbetaben in alzheimer disease and other dementias. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **2011**, *52*, 1210-1217.
  44. Jack, C.R., Jr.; Knopman, D.S.; Chetelat, G.; Dickson, D.; Fagan, A.M.; Frisoni, G.B.; Jagust, W.; Mormino, E.C.; Petersen, R.C.; Sperling, R.A.; van der Flier, W.M.; Villemagne, V.L.; Visser, P.J.; Vos, S.J., Suspected non-alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nat Rev Neurol* **2016**, *12*, 117-124.
  45. Dubois, B.; Feldman, H.H.; Jacova, C.; Hampel, H.; Molinuevo, J.L.; Blennow, K.; DeKosky, S.T.; Gauthier, S.; Selkoe, D.; Bateman, R.; Cappa, S.; Crutch, S.; Engelborghs, S.; Frisoni, G.B.; Fox, N.C.; Galasko, D.; Habert, M.O.; Jicha, G.A.; Nordberg, A.; Pasquier, F.; Rabinovici, G.; Robert, P.; Rowe, C.; Salloway, S.; Sarazin, M.; Epelbaum, S.; de Souza, L.C.; Vellas, B.; Visser, P.J.; Schneider, L.; Stern, Y.; Scheltens, P.; Cummings, J.L., Advancing research diagnostic criteria for alzheimer's disease: The iwg-2 criteria. *Lancet neurology* **2014**, *13*, 614-629.
  46. Sevigny, J.; Chiao, P.; Bussiere, T.; Weinreb, P.H.; Williams, L.; Maier, M.; Dunstan, R.; Salloway, S.; Chen, T.; Ling, Y.; O'Gorman, J.; Qian, F.; Arastu, M.; Li, M.; Chollate, S.; Brennan, M.S.; Quintero-Monzon, O.; Scannevin, R.H.; Arnold, H.M.; Engber, T.; Rhodes, K.; Ferrero, J.; Hang, Y.; Mikulskis, A.; Grimm, J.; Hock, C.; Nitsch, R.M.; Sandrock, A., The antibody aducanumab reduces abeta plaques in alzheimer's disease. *Nature* **2016**, *537*, 50-56.

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Katharina Joachim versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung von Biomarkern für die Progression der Alzheimer-Erkrankung“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Lisa Katharina Joachim hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Oliver Peters, Manuel Fuentes, Lisa Katharina Joachim, Frank Jessen, Christian Luckhaus, Johannes Kornhuber, Johannes Pantel, Michael Hüll, Klaus Schmidtke, Eckart Rüter, Hans-Jürgen Möller, Alexander Kurz, Jens Wiltfang, Wolfgang Maier, Birgitt Wiese, Lutz Frölich, Isabella Heuser, Combined treatment with memantine and galantamine-CR compared with galantamine-CR only in antedementia drug naïve patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease, Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 2015  
Beitrag im Einzelnen: Unterstützung beim Schreiben und der Überarbeitung der Publikation, Unterstützung beim Erstellen der Graphiken und Tabellen.

Publikation 2: Lisa Katharina Joachim, Lutz Frölich, Eckart Rüter, Jens Wiltfang, Wolfgang Maier, Johannes Kornhuber, Chris Bauer, Isabella Heuser, Oliver Peters, Correlation of CSF- and MRI-Biomarkers and Progression of Cognitive Decline in an Open Label MCI Trial, The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2018  
Beitrag im Einzelnen: Auswertung der klinischen Daten, Durchführung der statistischen Auswertung, Erstellen aller Graphiken und Tabellen aus meiner statistischen Auswertung, Schreiben der Publikation, Antwort auf die Fragen der Reviewer, Revision und Wiedereinreichen, Korrespondenz mit den Editoren bis zur Veröffentlichung

Publikation 3: Carola G. Schipke, Norman Koglin, Santiago Bullich, Lisa Katharina Joachim, Brigitte Haas, John Seibyl, Henryk Barthel, Osama Sabri, Oliver Peters, Correlation of florbetaben PET imaging and the amyloid peptide A $\beta$ 42 in cerebrospinal fluid, Psychiatry Research Neuroimaging, 2017

Beitrag im Einzelnen: Unterstützung bei der Literaturrecherche, bei dem Entwurf der Arbeit und bei der Überarbeitung der Publikation.

\_\_\_\_\_  
Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Featured Article

## Combined treatment with memantine and galantamine-CR compared with galantamine-CR only in antidementia drug naïve patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease

Oliver Peters<sup>a,\*</sup>, Manuel Fuentes<sup>a</sup>, Lisa Katharina Joachim<sup>a</sup>, Frank Jessen<sup>b</sup>, Christian Luckhaus<sup>c</sup>, Johannes Kornhuber<sup>d</sup>, Johannes Pantel<sup>e</sup>, Michael Hüll<sup>f</sup>, Klaus Schmidtke<sup>f</sup>, Eckart Rüter<sup>g</sup>, Hans-Jürgen Möller<sup>h</sup>, Alexander Kurz<sup>i</sup>, Jens Wiltfang<sup>g</sup>, Wolfgang Maier<sup>b</sup>, Birgitt Wiese<sup>j</sup>, Lutz Frölich<sup>k</sup>, Isabella Heuser<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychiatry, Charité - Campus Benjamin Franklin and German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Berlin, Germany

<sup>b</sup>Department of Psychiatry and German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Germany

<sup>c</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>d</sup>Department of Psychiatry, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Germany

<sup>e</sup>Institute of General Medicine, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany

<sup>f</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy and Center of Geriatrics and Gerontology Freiburg, University of Freiburg, Freiburg, Germany

<sup>g</sup>Department of Psychiatry, University Göttingen, Göttingen, Germany

<sup>h</sup>Department of Psychiatry, Ludwig Maximilian University Munich, Munich, Germany

<sup>i</sup>Department of Psychiatry, Technical University Munich, Munich, Germany

<sup>j</sup>Institute for Biometrics, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>k</sup>Department of Gerontopsychiatry, Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany

### Abstract

**Introduction:** Several studies have tested the N-methyl-D-aspartate–receptor antagonist memantine as an add-on to pre-existing treatment with acetylcholinesterase inhibitors. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of a combined memantine and galantamine-CR de novo regimen compared with galantamine-CR only treatment in never treated patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD).

**Methods:** Antidementia drug-naïve participants (n = 232) with probable, mild-to-moderate AD, and mini-mental state examination scores between 15 and 26 (inclusive) were randomized to receive either 20 mg/day memantine plus 24 mg/day galantamine-CR or 24 mg/day galantamine-CR plus placebo in a 52-week, prospective, double-blind, controlled trial. The primary outcome measurement was the change on the Alzheimer's disease assessment scale-cognition score. Secondary measures comprised the Alzheimer's Disease Cooperative Study-activities of daily living inventory and the clinical dementia rating.

**Results:** At the end of the trial, there were no statistically significant differences between the galantamine-CR/memantine combination and galantamine-CR only group in primary and secondary outcome measurements. The incidence and the severity of adverse events were similar between the groups.

**Discussion:** In this trial, memantine in combination with galantamine-CR did not show an advantage with respect to cognition, function, and behavior in previously never treated patients with mild-to-moderate AD. There were no significant differences in tolerability and safety between the groups.

\*Corresponding author. Tel.: +49-30450517628; Fax: +49-30450517942.

E-mail address: [oliver.peters@charite.de](mailto:oliver.peters@charite.de)

Thus, a de novo combination treatment results in no significant improvement in disease progression (current controlled trials number: NCT01921972).

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Keywords:** Memantine; Galantamine-CR; Combination treatment; Acetylcholinesterase inhibitor; Alzheimer's disease; Dementia

## 1. Introduction

Although there is a great hope that disease-modifying therapies can be developed in the near future, until today, acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs), such as galantamine, rivastigmine, donepezil, and the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine, remain the only approved drugs for the treatment of Alzheimer's disease (AD). The rationale to combine the different modes of action, namely an AChEI and an NMDA receptor antagonist, to increase the therapeutic benefit appears promising. However, until now, there is an ongoing debate about the benefit of memantine as an add-on strategy to AChEI treatment in AD [1,2].

Studies supporting efficacy and safety of combination treatment in moderate (mini-mental state examination [MMSE] = 10–20), and specially, severe AD (MMSE <10), have been reported [3,4]. In contrast, findings in mild-to-moderate AD revealed that the combination strategy does not show consistent benefits. A double-blind trial with different AChEIs [5], an open-label trial with rivastigmine [6] and a cohort-observational study with donepezil [7], did not report significant cognitive benefits of combination treatment with memantine. Only an open-label trial with rivastigmine found greater symptomatic improvements with add-on memantine [8]. So far, one might speculate that the efficacy of this treatment throughout AD stages is inversely proportional to the scores on the MMSE: the lower the score, the more effective the add-on strategy appears to be. In all these studies, memantine was subsequently added to an existing AChEI monotherapy.

In summary, studies to date have primarily focused on the possible usefulness of an add-on treatment. However, the benefit of a de novo combination treatment in previously never treated mild-to-moderate AD (MMSE: 15–26) patients had not yet been tested in a randomized, double-blind, controlled trial. Based on these considerations, the first objective of the present study was to assess the long-term efficacy, safety, and tolerability of galantamine-continuous-release (CR) and concomitant memantine in treating antedementia drug-naïve patients with mild-to-moderate AD for a longer period of time (52 weeks). Furthermore, we explored whether memantine add-on treatment, as compared with galantamine-CR only, had an effect on disease progression.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

A total of 232 community-dwelling participants were recruited at 12 centers in Germany. The patients met the following inclusion criteria: age  $\geq 50$  years; diagnosis of probable AD according to the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) and the German Dementia Competence Network [9]; results of an MRI or CT within the past 12 months consistent with a diagnosis of probable AD; MMSE score = 15–26 at screening and baseline; absence of previous treatments with AChEIs or memantine; vision and hearing sufficient to permit compliance with assessments; and an informed and reliable caregiver to accompany the participant to all study visits and to supervise the administration of the study drug. Exclusion criteria included presence of clinically significant medical, psychiatric, neurodegenerative, or intracerebral diseases. Vitamin B12 and folate deficiency as well as active pulmonary, gastrointestinal, renal, hepatic, endocrine, or cardiovascular disease were explicitly excluded. This study was approved by the ethics committee of the Charité Medical School. Written informed consent was provided by the patient's caregiver and either the patient (if possible) or a legally acceptable representative (if not the caregiver) before initiation of study-specific procedures.

### 2.2. Trial design

A 52-week, prospective, randomized, double-blind, controlled trial was conducted. At the baseline visit, participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to one of two treatment groups: (1) galantamine only: galantamine-CR 24 mg/day with dose-titration over 12 weeks (maintenance phase starting at week 9) and placebo capsules; (2) galantamine/memantine combination: a combination of galantamine-CR 24 mg/day plus memantine 10 mg b.i.d. with a dose-titration phase over 16 weeks (12 weeks for galantamine-CR [maintenance phase starting at week 9], additional 4 weeks for memantine). Participants received one capsule (galantamine-CR) and two pills (memantine or placebo) each day. The galantamine-CR group received

memantine placebo pills. Memantine and placebo pills were equal with regard to shape, color, and size. The randomization was performed in blocks with a block length of six. The participants assigned to the galantamine-CR only group received over 4 weeks 8 mg/day galantamine-CR, followed by 4 weeks of 16 mg/day and 24 mg/day starting in week 9 until the end of the trial. The patients assigned to the galantamine-CR/memantine combination group received a memantine titration over 4 weeks in steps of 5 mg/day up to 20 mg/day (10 mg b.i.d.). Half of this group received galantamine-CR first, the other half received memantine first to allow for differential qualitative evaluation of tolerability of a combination treatment. Any change in dosage or discontinuation of galantamine-CR was recorded, and the patients were discontinued from the study if the inclusion criterion of concomitant memantine dosing was no longer met. All patients on memantine were required to receive the target dose of 20 mg/day at the beginning of weeks 4 or 16 (depending on the group type). Patients, who did not tolerate the target dose, were excluded. Compliance and adherence with the study medication were monitored by an inventory of individually returned blister packs and routine assessment of concomitant medication use. The overall education, experience, and training of study personnel were adequate to conduct clinical trials according to good clinical practice, and the researchers were qualified and trained in the treatment of AD. The primary outcome measurement was the change from baseline on the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) score. Secondary measures comprised the Alzheimer Disease Cooperative Study-activities of daily living scale (ADCS-ADL) and clinical dementia rating (CDR). The outcome measurements were reassessed in weeks 16, 26, and 52. No individual participant randomization code had to be revealed during the trial.

### 2.3. Sample size

The number of patients to be enrolled into this trial was calculated under the following assumptions: (1) The number of patients allocated to the individual arms of the trial should be balanced; (2) the maximum tolerable risk for an error of the second kind is 15%, corresponding to a power of at least 85%; (3) for both groups, the underlying distributions are normal (4); the difference between the means of the two normal distributions under comparison equals  $\delta = 40\%$  of the square root of the common population variance. Based on these assumptions, the usual procedure for the exact computation of the sample size required in the one-sided two-sample *t* test with  $\alpha = 0.05$  showed the minimum sample size required under the above conditions to be  $n = 70$  per group. To be on the safe side, we allowed for a drop-out rate of up to 40%. Accordingly, the total number of AD patients to be recruited to this trial was fixed at  $2 \times 120 = 240$ .

### 2.4. Statistical analysis

The analyses were based on the intention-to-treat (ITT) population (patients who were randomized to receive either galantamine-only or memantine add-on treatment, and who completed at least one baseline and one post-baseline ADAS-cog assessment) and per-protocol (PP) set (patients who completed the 52 weeks as planned and had measurements for all efficacy variables with no major protocol violations). The statistical analyses were done using SPSS software (version 21) for Windows and were conducted at the two-sided, 5% significance level. Results were expressed as mean  $\pm$  standard error. The outcome differences in ADAS-cog, ADCS-ADL, and CDR scores were compared by means of an unpaired Student *t* test analysis. The baseline and different time-point measurements were compared using the paired Student *t* test. Differences in frequencies in adverse events (AEs) were tested using Pearson's  $\chi^2$  test.

### 2.5. Sponsoring

This study was sponsored by the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung). Galantamine-CR and memantine were provided by Janssen-Cilag and Merz.

## 3. Results

### 3.1. Study population

The study assessed 232 patients from the German Dementia Competence Network (DCN) cohort [9] for eligibility, 6 of whom were found not suitable based on the inclusion and exclusion criteria (Fig. 1). When the last patients were recruited, it could be foreseen that the overall drop-out rate in the study will end up far below calculation; therefore, recruitment was already halted closely before 240 patients were recruited. A total of 226 participants were randomly assigned (1:1) to receive either galantamine-CR only treatment ( $n = 114$ ) or galantamine-CR/memantine combination treatment ( $n = 112$ ), with 87 (76.31%) and 82 (73.21%) participants completing the trial, respectively. Thereby, the overall drop-out rate of 27.15% was substantially lower than calculated. The ITT population comprised 190 patients (96 galantamine-CR only; 94 galantamine-CR/memantine combination). The PP population comprised 169 patients (87 galantamine-CR only; 82 galantamine-CR/memantine combination). AEs were the most frequent reason for discontinuation in both groups. The treatment groups were well matched for demographic and clinical characteristics at baseline (Table 1). A small but only statistically significant difference was noticed in the MMSE scores: galantamine-CR only,  $22.6 \pm 3.1$ ; galantamine-CR/memantine combination,

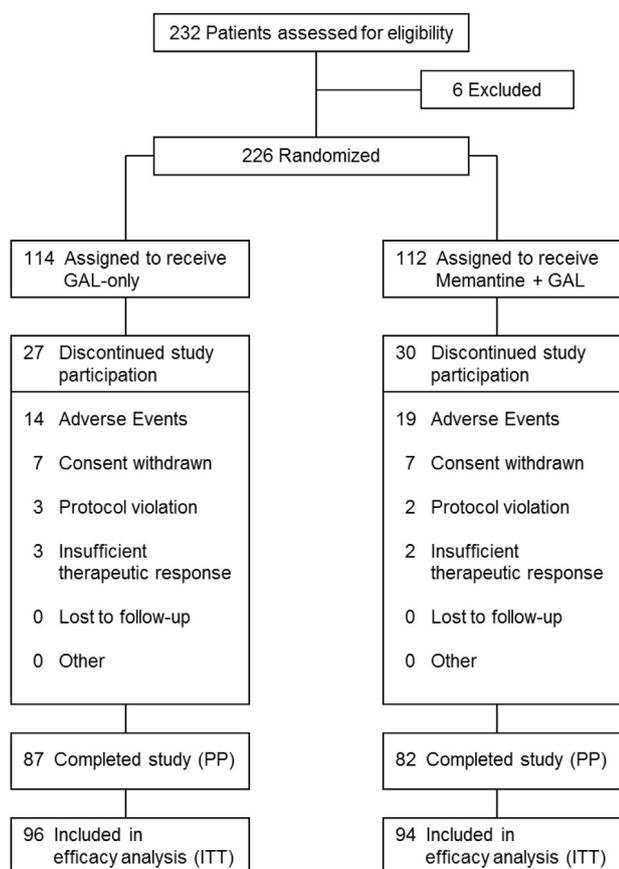


Fig. 1. Study flow. Abbreviations: GAL-only, galantamine-CR; PP, per protocol; ITT, intention to treat.

21.7 ± 3.2; *P* = .029. All participants were in the range of mild-to-moderate AD.

### 3.1.1. Primary outcome measure

Both ITT and PP analyses were performed to assess efficacy. Analyses using the last observation carried forward

Table 1  
Demographic and clinical characteristics of both study groups at baseline

Characteristics	Galantamine-CR	Galantamine-CR/ memantine combination
n	114	112
Age	72.6 (7.8)	72.1 (8.5)
Female %	68.4	58.9
MMSE	22.6 (3.1)	21.7 (3.2)*
ADAS-cog	18.9 (6.6)	20.2 (7.0)
ADCS-ADL	62.1 (12.9)	62.1 (10.5)
NPI	7.9 (9.7)	5.7 (6.7)
CDR (SOB)	4.8 (1.4)	5 (1.5)
MADRS	6.8 (4.7)	7.2 (5.4)

Abbreviations: MMSE, mini-mental state examination; ADAS-cog, Alzheimer's disease assessment scale; ADCS-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL; NPI, neuropsychiatric inventory; CDR-SOB, clinical dementia rating scale-sum of boxes; MADRS, Montgomery-Åsberg depression rating scale.

NOTE. \**P* < .05.

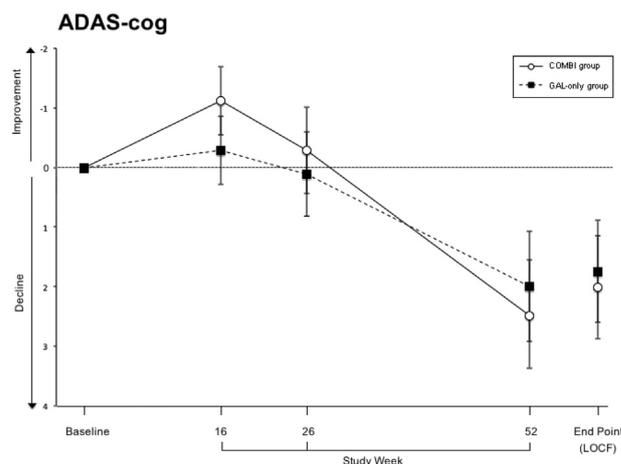


Fig. 2. Primary outcome measure Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog). Sample size at week 16 (Combi/GAL-only): 184 (91/93); at week 26: 175 (90/85) and at week 52: 170 (86/84). Data are presented as mean and standard deviation. Abbreviations: COMBI group, galantamine-CR/memantine combination; GAL-only group, galantamine-CR; LOCF, last observation carried forward.

(LOCF) approach showed no statistically significant differences between the treatment groups in the ADAS-cog during any visit throughout the trial (at the end point: *P* = .831). At baseline, the galantamine-CR only and the galantamine-CR/memantine combination groups showed mean values of 18.9 ± 6.6 and 20.2 ± 7, respectively (*P* = .165). In week 16, both groups—especially the galantamine-CR/memantine combination group—showed a statistically insignificant improvement in the primary outcome (Fig. 2). From week 16 to 52, the mean values of both groups approximated each other over time and increased significantly from baseline to the end point (*P* = .025 and *P* = .038, respectively). Similarly, analyses using the PP approach showed no statistically significant differences between the treatment groups at the end of the treatment (*P* = .781) and significant differences between the baseline and week 52 (*P* = .015 and *P* = .023, respectively).

### 3.1.2. Secondary outcome measurements

The secondary outcomes included the ADCS-ADL and the CDR and the neuropsychological inventory (NPI). At baseline, there were no statistically significant differences between the groups in mean values (ADCS-ADL: 62.1 ± 12.9 and 62.1 ± 10.5, *P* = .980; CDR: 4.8 ± 1.4 and 5 ± 1.5, *P* = .297; NPI: 7.9 ± 9.7 and 5.7 ± 6.7, *P* = .067). The mean ADCS-ADL and CDR values of both treatment groups remained below baseline throughout the trial (Figs. 3 and 4). LOCF analyses showed that at the end point the scores of both tests worsened significantly compared with baseline in the galantamine-CR only group (*P* < .001) and in the galantamine-CR/memantine combination group (*P* < .001) and no significant differences were detected between the treatment groups (ADCS-ADL: *P* = .719; CDR: *P* = .921). The mean NPI score had slightly improved, but not

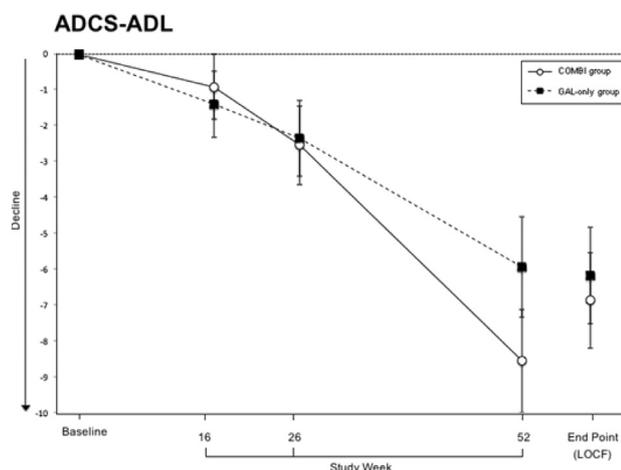


Fig. 3. Secondary outcome measure Alzheimer's Disease Cooperative Study-activities of daily living scale (ADCS-ADL). Sample size at week 16 (Combi/GAL-only): 151 (77/74); at week 26: 149 (72/77) and at week 52: 136 (66/70). Data are presented as mean and standard deviation. Abbreviations: COMBI group, galantamine-CR/memantine combination; GAL-only group, galantamine-CR; LOCF, last observation carried forward.

statistically significantly, in the galantamine-CR only group at the end of treatment ( $P = .064$ ). At the end point, there were no significant differences in both groups compared with baseline (galantamine-CR only:  $P < .344$ ; galantamine-CR/memantine combination:  $P < .078$ ).

Once again, the analysis of results of the PP approach followed the same trend as the ITT approach. In week 52, the scores of the ADCS-ADL and CDR worsened significantly compared with the baseline in the galantamine-CR only group ( $P < .001$  and  $P < .001$ , respectively) and in the galantamine-CR/memantine group ( $P < .001$  and  $P < .001$ , respectively) and no significant differences were detected between the treatment groups (ADCS-ADL:  $P = .149$ ; CDR:  $P = .802$ ). The mean NPI score did not differ between groups

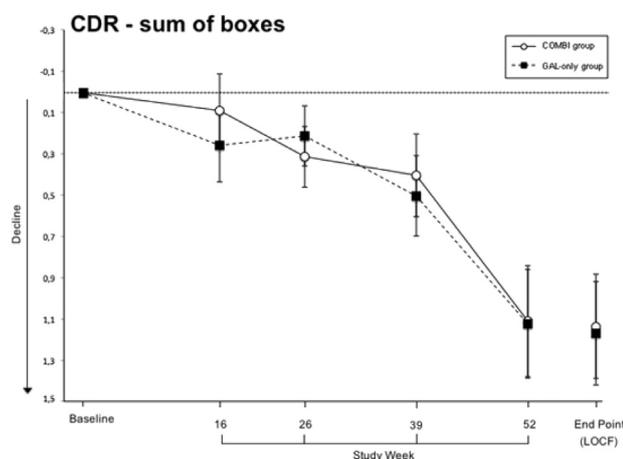


Fig. 4. Secondary outcome measure clinical dementia rating scale—sum of boxes. Sample size at week 16 (Combi/GAL-only): 188 (94/94); at week 26: 177 (87/90); at week 39: 177 (86/91) and at week 52: 172 (84/88). Data are presented as mean and standard deviation. Abbreviations: COMBI group, galantamine-CR/memantine combination; GAL-only group, galantamine-CR; LOCF, last observation carried forward.

Table 2

Summary of adverse events

Patients at risk for AE/unique patients with AE	Galantamine-CR		Galantamine-CR/memantine combination	
	n = 114	n = 80	n = 112	n = 89
Total (serious) adverse events	178 (19)	%	189 (20)	%
Nervous system events	42 (3)	23.6	42 (4)	22.2
Gastrointestinal system events	37 (3)	20.7	36 (3)	19.0
Cardiac and vascular events	22 (4)	12.3	27 (4)	14.3
Fall	14 (3)	7.9	18 (4)	9.5
Otolaryngologic events	7	4.0	10 (1)	5.3
Skin events	5	2.8	13	6.9
Endocrine events	1	0.5	3	1.6
Urinary system events	8 (2)	4.5	7	3.7
Metabolic-nutritional events	3	1.7	2	1.0
Respiratory, thoracic, and mediastinal events	9 (1)	5.0	8 (3)	4.2
Other	30 (3)	16.8	23 (1)	12.1

Abbreviation: AE, adverse events.

NOTE. The number of serious adverse events is indicated in parentheses.

in week 52 ( $P = .106$ ). At the end of the treatment, there were no significant differences in both groups compared with the baseline (galantamine-CR only:  $P < .390$ ; galantamine-CR/memantine:  $P < .138$ ).

### 3.2. Safety and tolerability

A summary of AEs is listed in Table 2. The most common AEs involved the nervous system (galantamine-CR only: 42 [23.6%], galantamine-CR/memantine combination: 42 [22.2%]). A total of 80 galantamine-CR only treated patients (70.17%) and 89 galantamine-CR/memantine combination treated patients (79.4%) reported AEs, with both groups showing, in general, a similar AE profile ( $P = .108$ ). Serious AEs were experienced by 15 galantamine-CR only treated patients (13.1%) and 15 galantamine-CR/memantine combination treated patients (13.3%). One patient of 226 (0.44%) died during the trial in the galantamine-CR/memantine combination group. This death was judged to be not related or even remotely related to treatment in the memantine-treated group.

## 4. Discussion

This is the first prospective, randomized, double-blind, controlled trial examining the efficacy of a combination of an AChEI (galantamine-CR) and the NMDA receptor antagonist (memantine) in antidementia-naïve patients with mild-to-moderate AD. A treatment of 52 weeks with 24 mg/day galantamine-CR in combination with 20 mg/day memantine had no significant benefit over galantamine-CR alone on cognitive function, activities of daily living, and disease progression.

Benefits of a memantine monotherapy in patients with mild AD using standard cognitive and functional measurements have not been consistently reported [10-13]. Similarly, most of the recent studies found that a

memantine add-on treatment to prior, stable AChEI administration resulted in no cognitive enhancement in mild-to-moderate AD patients when compared with AChEIs alone [5–7]. Likewise, a double-blind, placebo-controlled trial revealed that memantine did not show an advantage over placebo, based on protocol-specified primary (ADAS-cog and Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input [CIBIC-plus]) or secondary outcomes (ADCS-ADL, NPI, MMSE, the Resource Utilization in Dementia (RUD)) in patients with mild-to-moderate AD on stable AChEI medication [5]. Our study supports these findings and extends them to antedementia-naïve, mild-to-moderately severe AD patients and a much longer trial period (24 vs. 52 weeks, respectively).

To date, there is only one published study suggesting a cognitive benefit of a combination strategy in mild-to-moderate AD: Riepe et al. [8] reported in a small open-label study that a combination of memantine with rivastigmine resulted in a statistically significant improvement in both the ADAS-cog total score and the MMSE score in mild-to-moderate AD. However, it is noteworthy that the change in ADAS-cog score (1.7 points) was less than the 4-point change considered clinically relevant by the US Food and Drug Administration [14].

On the other hand, two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in moderate-to-severe AD (MMSE scores from 3–5 to 13–17) supported the notion that memantine, when added to prior, stable AChEIs may have significant benefits in reducing decline in cognition, functioning, and global status [3,4]. However, other studies disagree. In a double-blind, placebo-controlled trial (n = 295; MMSE: 5–13), Howard et al. [15] found that AChEI treatment was discontinued before the efficacy of an AChEI and memantine did not differ significantly in the presence or absence of the other; furthermore, there were no significant benefits of the combination of AChEI and memantine over AChEI alone.

In conclusion, a combination strategy does not seem to be cognitively or functional advantageous in mild-to-moderately affected AD patients who had never before received antedementia drugs. More specifically, the slopes of cognitive decline were similar between the two groups. This strategy may be considered safe and well tolerated in this kind of patients.

### Acknowledgments

The Bundesministerium für Bildung und Forschung is gratefully acknowledged for financial support (01GI0420). The authors thank Dr Brigitte Haas for her expert technical assistance. This article is dedicated to Prof Dr H Hippus for his tremendous work in psychopharmacology.

### Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2015.10.001>.

## RESEARCH IN CONTEXT

1. Systematic review: Studies supporting efficacy and safety of memantine as an add-on strategy to AChEI treatment in moderate-to-severe AD, have been reported. However, findings in mild-to-moderate AD revealed no consistent benefits. To our knowledge, this is the first randomized controlled trial (RCT) of a large number of antedementia-naïve, mild-to-moderately severe Alzheimer's patients receiving either a combination treatment of memantine and galantamine (AD COMBI) or galantamine (AD GAL) alone for 52 weeks.
2. Interpretation: In this RCT, we did not find any clinically relevant or statistically significant benefits of the combination treatment. Furthermore, the slopes of cognitive, functional, and global decline were similar between the AD-COMBI and the AD-GAL groups. Interestingly, a significant global decline was noted in both groups starting at week 26. Thus, we conclude that in previously antedementia naïve patients with Alzheimer's disease, combining the N-methyl-D-aspartate modulator memantine with the acetylcholine-inhibitor galantamine results in no improvement over galantamine alone.
3. Future directions: We feel that our study would be of great interest to the reader of your journal, given the need for an effective "palliative" treatment for Alzheimer's disease, until, hopefully in the not so distant future, a disease-modifying strategy is available. Also, this is one of the very few trials where patients were treated with an antedementia drug combination for a duration of as long as 52 weeks.

## References

- [1] Patel L, Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2011;28:539–46.
- [2] Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:889–98.
- [3] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317–24.
- [4] Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, Gutierrez-Robledo LM, Gloger S, Xie L, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs* 2013;27:469–78.

- [5] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT, Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83–9.
- [6] Choi SH, Park KW, Na DL, Han HJ, Kim E, Shim YS, et al. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: A multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1375–83.
- [7] Schneider LS, Insel PS, Weiner MW. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol* 2011;68:58–66.
- [8] Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B, Gunay I, Tracik F. Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: Results of a 12-week, open-label pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8:258–63.
- [9] Kornhuber J, Schmidtke K, Frolich L, Perneczky R, Wolf S, Hampel H, et al. Early and differential diagnosis of dementia and mild cognitive impairment: Design and cohort baseline characteristics of the German Dementia Competence Network. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:404–17.
- [10] Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: A 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:704–15.
- [11] Knopman DS. Commentary on "Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease". Memantine has negligible benefits in mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3:21–2.
- [12] Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2008;13:97–107.
- [13] Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:991–8.
- [14] Food and Drug Administration. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1989. 227.
- [15] Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893–903.

**Joachim, L.K;** Frölich, L.; Rütger, E.; Wiltfang, J.; Maier, W.; Kornhuber, J.; Bauer, C.; Heuser, I.; Peters, O., Correlation of CSF- and MRI-biomarkers and progression of cognitive decline in an open label MCI trial. *The Journal of Prevention Alzheimer's Disease* **2018**, 5(2).

<https://doi.org/10.14283/jpad.2018.5>









Schipke, C.G.; Koglin, N.; Bullich, S.; **Joachim, L.K.**; Haas, B.; Seibyl, J.; Barthel, H.; Sabri, O.; Peters, O., Correlation of florbetaben PET imaging and the amyloid peptide A $\beta$ 42 in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **2017**, 265:98–101.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.10.011>







## **10. 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.

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

## 11. Publikationsliste

**Joachim, L.K.**; Frölich, L.; Rütger, E.; Wiltfang, J.; Maier, W.; Kornhuber, J.; Bauer, C.; Heuser, I.; Peters, O., Correlation of CSF- and MRI-biomarkers and progression of cognitive decline in an open label MCI trial. *The Journal of Prevention Alzheimer's Disease* **2018**; 5(3):202-206.

Schipke, C.G.; Koglin, N.; Bullich, S.; **Joachim, L.K.**; Haas, B.; Seibyl, J.; Barthel, H.; Sabri, O.; Peters, O., Correlation of florbetaben PET imaging and the amyloid peptide Aβ42 in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **2017**, 265:98–101.

Peters, O.; Fuentes, M.; **Joachim, L.K.**; 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 anti-dementia drug naïve patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* **2015**; 1:198-205.

Luborzewski, A.; **Joachim, L.**; Peters, O., Psychiatrische Kasuistik: Aphasie als Leitsymptom einer fronto-temporalen Lobärdegeneration. *NeuroTransmitter* **2011**, 22 (11):55-59.

## 12. Danksagung

Zunächst möchte ich dem Leiter der Gedächtnisambulanz der Charité Campus Benjamin Franklin PD Dr. med. Oliver Peters danken, der mich für dieses spannende Themenfeld begeisterte und mir diese wissenschaftliche Arbeit ermöglichte. Mit seinem Fachwissen und Rat stand er mir stets zur Seite. Für seine Förderung und Unterstützung bin ich sehr dankbar.

Darüber hinaus gilt mein Dank den weiteren Mitarbeitern der Gedächtnisambulanz für ihre fachliche und kollegiale Unterstützung. Besonders möchte ich Dr. rer. nat. Chris Bauer für die gute Zusammenarbeit und Beratung bei der Durchführung statistischer Analysen danken.

Mein herzlichster Dank gilt Dr. iur. Jan Baumann für seinen liebevollen Beistand.

Den größten Dank aber schulde ich meinen Eltern Marlies Joachim und Jens Mülberger, die mich nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit, sondern auf meinem bisherigen Weg stets uneingeschränkt unterstützt haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Nicht zuletzt vielen Dank an alle Patienten, Angehörigen und Kontroll-Probanden, die an den klinischen Studien mitgewirkt haben.

Berlin, April 2018

*Lisa Katharina Joachim*