

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

DISSERTATION

**Phänotypisierung neurodegenerativer Erkrankungen am
Beispiel der Alzheimer-Erkrankung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eike Jakob Spruth
aus Kamen

Datum der Promotion: 03. Dezember 2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in

Fontaine JF, Priller J, **Spruth E**, Perez-Iratxeta C, Andrade-Navarro MA (2015). Assessment of curated phenotype mining in neuropsychiatric disorder literature. *Methods*, 74

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

Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, Peters O, Menne F, Luther K, Incesoy E, Priller J, **Spruth E**, Altenstein S, Buerger K, Catak C, Janowitz D, Perneczky R, Utecht J, Laske C, Buchmann M, Schneider A, Fliessbach K, Kalbhen P, Heneka MT, Brosseron F, Spottke A, Roy N, Teipel SJ, Kilimann I, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Dobisch L, Metzger C, Meiberth D, Ramirez A, Jessen F, Wagner M (2019). Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimers Res Ther*, 11(1):66.

Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, **Spruth EJ**, Franke C, Priller J, Kilimann I, Teipel S, Buerger K, Janowitz D, Laske C, Buchmann M, Peters O, Menne F, Fuentes Casan M, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Metzger C, Glanz W, Thelen M, Spottke A, Ramirez A, Kofler B, Fließbach K, Schneider A, Heneka MT, Brosseron F, Meiberth D, Jessen F, Wagner M; DELCODE Study Group (2020). Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology*, 95(9):e1134-e1143.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Die Alzheimer-Erkrankung und ihre Vorstadien	8
1.1.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik	8
1.1.2 Vorstadien der Alzheimer-Demenz: „mild cognitive impairment“ (MCI) und „subjective cognitive decline“ (SCD)	10
1.1.3 Pathophysiologie	12
1.1.4 Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz	15
1.1.5 Biomarker	18
1.2 Phänotypbeschreibungen	20
1.3 Zielsetzung der Studie	22
2. Methoden	23
2.1 Etablierung einer Methode zur Phänotyp-Beschreibung der Alzheimer Krankheit über einen halbautomatisierten Data Mining-Ansatz	23
2.2 Klinische Charakterisierung des Phänotyps der Alzheimer-Erkrankung und präklinischer Stadien	24
2.2.1 Probanden	24
2.2.2 Klinische Untersuchungen	26
2.2.3 Biomarker	29
2.2.4 Statistik	30
3. Ergebnisse	32
3.1 Phänotypbeschreibung mittels Data Mining	32
3.2 Klinische Phänotypisierung	34
3.2.1 Studienteilnehmer	34
3.2.2 Phänotypisierung der Alzheimer-Erkrankung über neuropsychologische Testverfahren	36
3.2.3 Biomarker im Liquor	54
4. Diskussion	56
4.1 Phänotypbeschreibung der Alzheimer-Erkrankung mittels Data Mining	57
4.2 Phänotypisierung über neuropsychologische Testverfahren	59
4.2.1 Alzheimer-Demenz	59
4.2.2 Prodromalstadien	62
4.2.3 Limitationen	66

4.3	Zusammenfassung und Bedeutung für die Praxis.....	66
5.	Literatur.....	69
6.	Eidesstatliche Versicherung und Anteilserklärung.....	80
7.	Lebenslauf	82
8.	Vollständige Publikationsliste.....	83
9.	Danksagung.....	87

Abstract

Hintergrund: In einer alternden Bevölkerung stellt die Alzheimer-Erkrankung als häufigste Demenzform eine zunehmende Herausforderung für unsere Gesellschaft dar. Die Erkenntnisse aus der Forschung der letzten Jahrzehnte haben zu einem zunehmend besseren Verständnis der Pathomechanismen und zu zuverlässigeren Diagnosestellungen geführt. Dennoch werden atypische Verläufe und prodromale Stadien oft nicht erkannt. Um diese sicherer identifizieren zu können, ist neben der Entwicklung von paraklinischen Biomarkern die Kenntnis der typischen Präsentation des Krankheitsbildes, seiner selteneren Manifestationsformen und das Wissen um prodromale Symptome von Bedeutung. Ziel dieser Arbeit war es, unterschiedliche Ansätze der Phänotypisierung der Alzheimer-Krankheit und ihrer Vorstufen zu untersuchen.

Methodik: 1. Phänotypisierung über Data Mining: Es wurde mittels eines halbautomatisierten Data Mining-Verfahrens eine Liste mit Symptom-beschreibenden Begriffen erstellt, die in mit dem MeSH-Schlagwort „Alzheimer Disease“ annotierten Abstracts häufiger vorkamen als im Rest der PubMed-Datenbank. 2. Klinische Phänotypisierung über neuropsychologische Testverfahren: Es wurden neuropsychologische Daten von 168 Teilnehmern der longitudinalen Beobachtungsstudie DELCODE des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) ausgewertet.

Ergebnisse: 1. Nach der oben beschriebenen Methode konnte eine Liste mit 90 klinischen Beschreibungen der Alzheimer-Erkrankung erstellt werden, die neben typischen Symptomen der Alzheimer-Erkrankung auch seltene, z.T. nur kasuistisch beschriebene Symptome, beinhaltete. 2. Mittels neuropsychologischer Testverfahren ließen sich Patienten in einem leichtgradigen Stadium einer Alzheimer-Demenz von Gesunden sowie von Probanden in einem möglichen Prodromalstadium unterscheiden. Eine besonders gute Aussagekraft für die diagnostische Abgrenzung fand sich dabei für Verfahren, die das verbale und das figurale episodische Gedächtnis, die kognitive Flexibilität, die verbale Flüssigkeit und die psychomotorische Geschwindigkeit testen. Bei möglichen Vorstufen einer Alzheimer-Demenz erwiesen sich v.a. Tests des verzögerten Abrufs und des Wiedererkennens gelernter verbaler Informationen als zeitsensible Messinstrumente. Außerdem prädizierten sie am besten eine Konversion zur Alzheimer-Demenz im Folgejahr.

Schlussfolgerung: 1. Mit Hilfe von Methoden des Data Mining ist es möglich, eine unvoreingenommene und umfangreiche Phänotypbeschreibung der Alzheimer Erkrankung vorzunehmen. 2. Spezielle neuropsychologische Testverfahren helfen, die Prodromalstadien einer Alzheimer-Erkrankung besser zu charakterisieren. Sie können zudem eine Konversion zur Alzheimer-Demenz anzeigen.

Background: In an aging population, Alzheimer's disease, the most common form of dementia, represents an increasing challenge for our society. Research findings in recent decades have led to a better understanding of the pathomechanisms and to more reliable diagnoses. Nevertheless, atypical courses and prodromal stages are often not recognized. In order to be able to identify them more reliably, knowledge of the typical presentation of the disease pattern, its rarer manifestations and knowledge of prodromal symptoms is important in addition to the development of biomarkers. The aim of this study was to investigate different approaches to phenotyping Alzheimer's disease and its prodromal stages.

Methods: 1. Phenotyping via data mining: A list of symptom-describing terms that occurred more frequently in abstracts annotated with the MeSH term "Alzheimer's disease" than in the rest of the PubMed database was compiled using a semi-automated data mining procedure. 2. clinical phenotyping using neuropsychological testing: Neuropsychological data of 168 participants of the longitudinal observational study DELCODE of the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) were analysed.

Results: 1. 90 clinical descriptions of Alzheimer's disease could be compiled using the method described above, which included typical symptoms of Alzheimer's disease as well as rare symptoms, some of which were only described casuistically. 2. By means of neuropsychological testing procedures, patients in a mild stage of Alzheimer's dementia could be distinguished from healthy participants and participants with a possible prodromal stage. A particularly good diagnostic differentiation was found for procedures testing verbal and figural episodic memory, cognitive flexibility, verbal fluency and psychomotor speed. In prodromal stages of Alzheimer's dementia, tests of delayed recall and recognition of learned verbal information proved to be time-sensitive instruments. In addition, they best predicted a conversion to Alzheimer's dementia in the following year.

Conclusion: 1. With the help of data mining methods it is possible to provide an unbiased and comprehensive phenotype description of Alzheimer's disease. 2. Neuropsychological test procedures can help to better characterize the prodromal stages of Alzheimer's disease. They can also indicate conversion to Alzheimer's dementia.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Data Mining: Phänotyp-beschreibende Begriffe33

Tabelle 2:

Verteilung der Studienteilnehmer auf die verschiedenen Diagnosegruppen
und Untersuchungszeitpunkte34

Tabelle 3:

Soziodemographische Daten und Alltagskompetenz der Probanden zum
Zeitpunkt der Baseline der Gesamtstichprobe sowie der Teilnehmer mit zwei
Follow up Visiten.....35

Tabelle 4:

Verteilung der Apolipoprotein E-Genotypen pro Diagnosegruppe36

Tabelle 5:

ROC-Kurven-Analyse: Trennschärfe einzelner Tests zur Abgrenzung von
Probanden mit der Diagnose AD vs. andere diagnostische Gruppen37

Tabelle 6:

ROC-Kurven Analyse: Prognostische Güte verschiedener Testverfahren
hinsichtlich der Konversion von MCI zu AD40

Tabelle 7:

Ergebnisse der Bestimmung von pTau 181, A β 42/40 und A β 42/pTau 181
im Liquor (CSF) von 43 der 168 eingeschlossenen Probanden55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausbildungsgrad der Probanden bei Einschluss in die DELCODE-Studie	35
Abbildung 2: ROC-Kurven-Analyse zur Güte verschiedener Testverfahren für die Abgrenzung der Diagnose AD gegen andere Diagnosen; Testverfahren mit hervorragender Diskriminationsfähigkeit	38
Abbildung 3: ROC-Kurven-Analyse zur Güte verschiedener Testverfahren für die Abgrenzung der Diagnose AD gegen andere Diagnosen; Testverfahren mit guter, hinreichender und nicht ausreichender Diskriminationsfähigkeit	39
Abbildung 4: MMST; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren	42
Abbildung 5: Gegenstände benennen (Boston Naming Test); Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren	43
Abbildung 6: Verbale Flüssigkeit; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren.....	43
Abbildung 7: Wortliste, Lernleistung; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren.....	44
Abbildung 8: Wortliste, verzögerter Abruf; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren	45
Abbildung 9: Wortliste, wiedererkennen; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren	46
Abbildung 10: Figuren abzeichnen; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren.....	47
Abbildung 11: Figuren abrufen; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren.....	48
Abbildung 12: TMT A; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren	49
Abbildung 13: TMT B; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren	50
Abbildung 14: Zahlenspanne vorwärts; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren.....	50
Abbildung 15: Zahlenspanne rückwärts; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren.....	51
Abbildung 16: Logisches Gedächtnis, unmittelbarer Abruf; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren	52
Abbildung 17: Logisches Gedächtnis, verzögerter Abruf; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren	53
Abbildung 18: SDMT, korrekte Antworten; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren.....	54

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer's disease, Alzheimer-Erkrankung
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
ApoE	Apolipoprotein E
APP	amyloid precursor proteine, Amyloid-Vorläufer-Protein
AUC	Area Under the Curve
A β	β -Amyloid
BACE	β -Sekretase
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BPSD	behavioral and psychological symptoms of dementia
CD	cluster of differentiation
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating Scale - sum of boxes
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CHI3L1	chitinase-3-like protein 1
CSF	Liquor cerebrospinalis
CVLT	California Verbal Learning Test
DELCODE	DZNE - Longitudinale Studie zu Kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz
DRD1 – 5	Dopamin-Rezeptor D1 – 5
FAQ	Functional Activities Questionnaire
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissionstomografie
FUP	Follow-up Visite
GFAP	glial fibrillary acidic protein
HC	Gesunde Kontrollprobanden ("Healthy controls")
HFABP	heart type fatty acid binding protein
HPO	Human Phenotype Ontology
IL-1 β	Interleukin-1 β
IWG	International Working Group
LP	Lumbalpunktion
LPA	Logopenische Aphasie
MCI	Leichte kognitive Störung ("mild cognitive impairment")
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1
MeSH	Medical Subject Headings
MMST	Mini-Mental-Status-Test

MW	Mittelwert
N	Anzahl
NFL	neurofilament light chain
NFT	neurofibrillar tangles
NIA-AA	National Institute on Aging und der Alzheimer's Association
NPTX2	neuronal Pentraxin 2
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man-Datenbank
PCA	Posteriore kortikale Atrophie
PET	Positronen-Emissionstomografie
PRR	pattern recognition receptor
PSEN1	Präsenilin 1-Gen
PSEN2	Präsenilin 2-Gen
pTau	phospho-Tau, hyperphosphoryliertes Tau-Protein
RAGE	receptor for advanced-glycosylation endproducts
REL	Kognitiv gesunde Angehörige ersten Grades von Personen mit Alzheimer-Demenz
ROC	receiver operating characteristic
SCARA1	Scavenger-Rezeptor A1
SCD	subjective cognitive decline
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SE	Standardfehler
SNAP-25	synaptosomal nerve associated protein 25
TLR	Toll-like-Rezeptoren
TMT A/B	Trail Making Test A und B
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor- α
TREM2	triggering receptor expressed in myeloid cells
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VLP-1	visinin-like-protein-1
WHO	World Health Organization
WMS IV	Wechsler Memory Scale IV
WMS-LM	Wechsler Memory Scale IV – Logisches Gedächtnis
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised
χ^2 -TEST	Chi-Quadrat-Test

1. Einleitung

1.1 Die Alzheimer-Erkrankung und ihre Vorstadien

1.1.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik

Die Erkenntnisse aus Grundlagenwissenschaft und klinischer Forschung der letzten Jahrzehnte haben das Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen erheblich erweitert und zu verbesserten Möglichkeiten der Klassifizierung, Diagnostik und Therapie geführt. Die Entstehungsmechanismen der meisten dieser Erkrankungen werden weiterhin aber bis heute unzureichend verstanden, was einer der Gründe dafür ist, dass therapeutisch überwiegend symptomatische Behandlungsansätze verfolgt werden. Dort, wo kausale Therapien erforscht werden, scheitern sie oft darin, einen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen.

Ein anschauliches Beispiel hierfür ist die Alzheimer-Erkrankung, die seit nunmehr weit über 100 Jahren beforscht wird, ohne dass zwischenzeitlich ursächlich wirksame Interventionen zur Verfügung stünden. Dabei stellen die Alzheimer-Erkrankung und Demenzerkrankungen ganz allgemein in einer alternden Bevölkerung eine enorme gesundheitsökonomische und volkswirtschaftliche Herausforderung dar. Schätzungen der World Health Organization (WHO) gingen von weltweit etwa 47 Millionen Demenzpatienten im Jahre 2015 und einem Anstieg auf 75 Millionen im Jahr 2030 bzw. 132 Millionen im Jahr 2050 aus (World Health Organization, 2017). Mit einem Anteil von etwa 2/3 stellt die Alzheimer Erkrankung hier die häufigste Ursache einer Demenz dar, wobei die konkreten Zahlen je nach untersuchter Population zwischen 46,5% und 73% stark variieren (Fratiglioni et al., 1999). Die Prävalenz der Erkrankung steigt mit dem Alter erheblich und erreicht mit etwa 32% ihren Höhepunkt in der Altersgruppe der 85- bis 90-Jährigen (Hebert et al., 2013).

Als Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit gelten neben dem Alter und einer positiven Familienanamnese verschiedene vaskuläre Pathologien wie z.B. bei Diabetes mellitus Typ 2 und atherosklerotische Wandveränderungen der Karotiden und psychiatrische Vorerkrankungen wie Depressionen (Xu et al., 2015). Das wichtigste Suszeptibilitätsgen ist das $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoprotein E-Gens (ApoE-Gen), das eine wichtige Rolle beim Lipid-Transport und -Metabolismus sowie bei der Erhaltung von Synapsen spielt. Von den drei bekannten Allelen ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) geht das $\epsilon 4$ -Allel mit einem 2 bis 4fach erhöhten Risiko für die Alzheimer-Erkrankung für den Fall der Heterozygotie, bzw. einem 8-12fach

erhöhtem Risiko bei Homozygotie einher, während das $\epsilon 2$ -Allel einen protektiven Effekt zeigt (Belloy et al., 2019).

Klinisch kommt es bei Patienten mit der Alzheimer-Erkrankung bei einem meist unmerklichen Beginn zu langsam fortschreitenden Hirnleistungsstörungen. Hierbei steht üblicherweise zunächst eine Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses im Vordergrund. Im Verlauf kommt es zu progredienten Einbußen der Wortfindung, der Exekutivfunktionen, der visuell-räumlichen Verarbeitung (Orientierung im Raum, Zeichnen) und der Praxie (s.u.). Mit den fortschreitenden kognitiven Einbußen und Erreichen des Stadiums der Demenz geht ein kontinuierlicher Verlust an Alltagskompetenz einher, so dass die Patienten zunehmend Unterstützung in ihrer Lebensführung benötigen. Gleichzeitig zeigen sie häufig eine nur eingeschränkte Krankheitseinsicht und Urteilsfähigkeit, was ihre Versorgung durch das soziale Umfeld erschweren kann.

Neben den kognitiven Störungen zeigen sich üblicherweise auch in stark wechselnder Ausprägung unterschiedliche neuropsychiatrische Auffälligkeiten („behavioral and psychological symptoms of dementia“, BPSD), wie eine gesteigerte Reizbarkeit, Agitation, Ängstlichkeit, Depression und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, in späteren Stadien auch Halluzinationen und Wahn (Lane et al., 2018; Scheltens et al., 2016; Soria Lopez et al., 2019). Diese BPSD stellen für die pflegenden Angehörigen eine erhebliche Belastung dar und gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Heimeinweisung einher (Deardorff & Grossberg, 2019).

Während eine Störung des Geruchsinns bereits früh im Verlauf der Erkrankung und z.T. auch schon prodromal auftreten kann (Djordjevic et al., 2008; Doty, 2017; Murphy, 2019) gehören neurologische Symptome ansonsten nicht zum typischen klinischen Bild der Alzheimer-Krankheit in frühen Stadien. Erst spät im Verlauf zeigt ein Teil der Patienten Zeichen eines hypokinetisch-rigiden Syndroms, Inkontinenz und Myoklonien. Auch eine erhöhte Prävalenz epileptischer Anfälle ist gut dokumentiert (Born, 2015; Horváth et al., 2016).

Neben der typischen Präsentation der Erkrankung sind eine Reihe atypischer Verlaufsformen beschrieben, bei denen vor allem in den Frühstadien nicht die mnestischen Defizite im Vordergrund stehen. Hierzu zählen die Posteriore Kortikale Atrophie (PCA) mit v.a. visuokonstruktiven und visuoperzeptiven Einbußen, die

Logopenische Aphasie (LPA) mit einer prädominanten Sprachstörung, die durch Wortfindungs- und Benennstörungen charakterisiert ist, und die frontale Variante der Alzheimer-Erkrankung, die klinische Überschneidungen mit der behavioralen Variante der Frontotemporalen Demenz zeigt (Crutch et al., 2012; Villain & Dubois, 2019).

1.1.2 Vorstadien der Alzheimer-Demenz: „mild cognitive impairment“ (MCI) und „subjective cognitive decline“ (SCD)

Der Übergang vom normalen kognitiven Altern zur Demenz vollzieht sich bei der Alzheimer-Erkrankung zumeist schleichend. Dabei werden typischerweise zwei in den letzten Jahren definierte Prodromalstadien durchlaufen: das Stadium der subjektiven kognitiven Beeinträchtigung („subjective cognitive decline“, SCD) (Jessen et al., 2020) und das Stadium des „mild cognitive impairment“ (MCI), in deutschsprachigen Publikationen meist mit „Leichter kognitiver Störung“ übersetzt (Rostamzadeh & Jessen, 2020). Ihre Identifikation ist für die Erforschung kausal wirksamer Therapien von größter Bedeutung, da als Grund für die bisher negativen Studienergebnisse hierzu unter anderem angenommen wird, dass die bisher untersuchten Verfahren in einem Stadium der Erkrankung eingesetzt wurden, in dem der Krankheitsprozess bereits fortgeschritten und die Möglichkeiten seiner Modulation nur noch gering sind (Yiannopoulou et al., 2020).

MCI

Die ersten klinischen Kriterien für das Vorliegen eines MCI wurden 1999 veröffentlicht und seitdem ständig weiterentwickelt (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2014; Vos et al., 2015). Das Konzept sollte ursprünglich der Beobachtung Rechnung tragen, dass es Menschen mit einer objektiv von der Altersnorm und den eigenen früheren Fähigkeiten abweichenden Hirnleistung gibt, bei denen die allgemeinen Demenz-Kriterien nicht erfüllt werden. Es definierte mit anderen Worten eine „Grauzone“ kognitiver Einbußen, die sich bis zu diesem Zeitpunkt nicht benennen ließ. Gleichzeitig sollte es dazu dienen, Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Demenz zu identifizieren, um diese zukünftigen demenzpräventiven Behandlungen in einem möglichst frühen Stadium zuführen zu können (Rostamzadeh & Jessen, 2020). Während sich die Charakterisierung des Syndroms zunächst auf das Vorhandensein von Gedächtnisstörungen fokussierte, erweiterten spätere Kriteriensysteme das kognitive Spektrum um multiple weitere

Domänen, wie Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Sprache oder visuokonstruktive Fähigkeiten (Petersen & Morris, 2005), so dass letztlich zwei MCI-Kategorien unterschieden werden: das amnestische MCI, bei dem sich psychometrisch Defizite im Bereich des episodischen Gedächtnisses objektivieren lassen und das nicht-amnestische MCI mit Einbußen im Bereich anderer Hirnfunktionen. Zwar lässt die klinische Einordnung einer Hirnleistungsstörung eines Patienten als MCI noch keine sichere Prognose hinsichtlich des weiteren Verlaufs zu, da grundsätzlich neben einer weiteren Progredienz auch eine Vollremission möglich ist. Eine Metaanalyse von 2009 hierzu beschreibt jedoch eine jährliche Konversionsrate zur Demenz von 4.9% bis 9.6% (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Ein Rückschluss auf die Ätiologie des MCI-Syndroms ist dabei zunächst nicht möglich. Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren die klinischen Kriteriensysteme zusätzlich um Empfehlungen zur Bestimmung von Biomarkern, die die Alzheimer-Pathologie (siehe auch 1.1.5), speziell die Amyloid- und die Tau-Pathologie reflektieren, ergänzt. Mit ihrer Hilfe sollen ätiologische Einschätzungen in Bezug auf eine zugrundeliegende Alzheimer-Krankheit und damit zur Prognose ermöglicht werden (Albert et al., 2011; Vos et al., 2015). Problematisch im Zusammenhang mit sowohl den klinischen als auch den erweiterten biomarkerbasierten Kriteriensystemen ist der Mangel an diagnostischen Standards und z.T. auch Normwerten (Rostamzadeh & Jessen, 2020; Vos et al., 2015). Somit bleibt eine konkrete Demenzprädiktion im Einzelfall schwierig.

SCD

Die Einordnung des MCI als mögliches Prodromalstadium der Alzheimer-Demenz mit damit per definitionem irreversiblen Nervenzellverlust und u.U. auch irreversiblen Verlust kognitiver Funktionen führte nach über zwei Jahrzehnten unterschiedlichster Terminologien (z.B. „subjective cognitive impairment“, „subjective memory decline“, „subjective memory impairment“, „memory complaints“) in 2012 zur Konzeptualisierung und in 2014 zur Benennung des Vorläuferstadiums „subjective cognitive decline“ (SCD), in dem der neuronale Schaden im Falle einer primär neurodegenerativen Ätiologie noch als vergleichsweise gering vermutet wird, wodurch es sich besonders für kausal wirksame therapeutische Interventionen eignet (Jessen et al., 2014). Diese Vereinheitlichung löste damit die bis dahin seit der Erstbeschreibung eines durch subjektive Hirnleistungsstörungen charakterisierten prädementiellen Stadiums (Reisberg et al., 1982) parallel verwendeten unterschiedlichen Terminologien und Konzepte ab.

Definiert wird ein SCD als vom Patienten selbst wahrgenommene subjektive Verschlechterung seiner kognitiven Funktion(en) im Vergleich zu seiner vorher normalen Leistungsfähigkeit bei gleichzeitig objektiv in der Alters-, Bildungs- und Geschlechtsnorm liegenden neuropsychologischen Testergebnissen (Jessen et al., 2020). Ähnlich wie das MCI geht auch der SCD mit einem erheblich erhöhten Risiko für eine weitere Progredienz der Hirnleistungsstörung und Entwicklung eines MCI, bzw. im weiteren Verlauf einer Alzheimer-Demenz einher (Abner et al., 2015; Donovan et al., 2014; Mitchell et al., 2014). Passend zu dieser Beobachtung fanden sich in verschiedenen prospektiven Studien der letzten Jahre im Liquor der Probanden der SCD-Kohorte bei 20 – 35.4% unterhalb des Cut-offs liegende Werte für A β ₄₂ und bei 25.6 – 31.1% oberhalb des Cut-offs liegende Werte für pTau (siehe auch 1.1.3 und 1.1.5) (Jessen et al., 2018; Wolfsgruber et al., 2017). Gleichzeitig mangelt es an Daten, die es erlauben den prädiktiven Wert dieser oder anderer Biomarker hinsichtlich einer Progression auf individueller Ebene zu beurteilen (Jessen et al., 2020), wodurch die Beratung von Patienten mit subjektiven, nicht aber objektivierbaren, kognitiven Defiziten bis heute eine Herausforderung in der klinischen Praxis darstellt.

1.1.3 Pathophysiologie

Beta-Amyloid und Tau-Protein

Die Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit ist komplex und auch nach über 100 Jahren Gegenstand einiger Kontroversen. Bereits Alois Alzheimer beschrieb in seiner 1907 veröffentlichten Arbeit „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ (Alzheimer, 1907) mit den von ihm im Gehirn seiner Patientin Auguste Deter gefundenen „miliaren Herdchen“ und „merkwürdigen Veränderungen der Neurofibrillen“ zwei der histopathologischen Hauptcharakteristika der Alzheimer-Erkrankung: die β -Amyloid-Plaques und die neurofibrillären Tangles, deren Zusammensetzung und pathophysiologische Bedeutung ihm jedoch nicht bekannt waren. Erst in den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts konnten ihre maßgeblichen Komponenten entschlüsselt werden: das A β -Peptid (Glennner & Wong, 1984) und das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau (Grundke-Iqbal et al., 1986).

Die Frage nach einer kausalen Verbindung dieser beiden Pathologien ist nicht abschließend beantwortet. Eine rein lineare Beziehung, wie sie in der ursprünglichen

„Amyloid-Hypothese“ vorgeschlagen wurde (Hardy & Allsop, 1991) wird der Komplexität der pathophysiologischen Prozesse möglicherweise nicht gerecht (Hyman, 2011; Small & Duff, 2008). Grundsätzlich gehen die Amyloid-Hypothese und ihre modifizierten Versionen von einer zentralen Rolle der Entstehung und Akkumulation pathologischer, und in ihrer sekundären Struktur fehlerhaft gefalteter Formen von A β mit konsekutiver Mikroglia-Aktivierung, Entzündungsreaktion, mitochondrialer Dysfunktion, oxidativem Stress, Hyperphosphorylierung von Tau-Protein und Bildung unlöslicher Fibrillen sowie daraus resultierend Synapsenverlust, Neurodegeneration und letztlich makroskopisch sichtbarer Atrophie des Hirns aus (Scheltens et al., 2016b; Selkoe, 2004; Selkoe & Hardy, 2016; Soria Lopez et al., 2019).

Ausgangsmolekül in der Entstehung von A β ist das Amyloid-Vorläufer-Protein (amyloid precursor protein, APP), ein Membranprotein, dessen physiologische Funktion noch Gegenstand der Forschung ist, das aber u.a. eine Aufgabe in der Ausbildung von Synapsen hat und eine neuroprotektive Rolle wahrnimmt (Müller et al., 2017). In seiner Sequenz finden sich verschiedene Schnittstellen von Sekretasen. Durch proteolytisches Schneiden der β -Sekretase (BACE) und der γ -Sekretase wird das A β -Peptid in den extrazellulären Raum freigegeben. Die Länge des Segments variiert in Abhängigkeit von der Schnittstelle zwischen 37 und 42 Aminosäuren, wobei die längeren Fragmente eine größere Neigung zur Aggregation aufweisen. Durch diese Aggregation werden die zunächst löslichen A β -Oligomere unlöslich und entziehen sich dadurch dem Abbau. Das aggregierte A β , das sich in Form von Fibrillen in den extrazellulären β -Amyloid-Plaques ablagert, vor allem aber die löslichen A β -Oligomere zeigen neurotoxische Eigenschaften (Soria Lopez et al., 2019; Spiros-Jones & Hyman, 2014). Interessanterweise folgt die Bildung der β -Amyloid-Plaques, die den ersten klinischen Symptomen um viele Jahre vorausgeht, anders als die Verteilung neurofibrillärer Tangles (NFT, s.u.), keinem stereotypen Muster. Eines der Argumente, das für die essentielle Bedeutung von A β in der Krankheitsentstehung spricht, ist der Umstand, dass alle bekannten Mutationen, die zu einer der seltenen (< 1% aller AD-Fälle) autosomal dominant vererbten Formen der Alzheimer-Krankheit mit typischerweise präsenilem Beginn führen, Gene betreffen, die in Verbindung mit der Entstehung von A β stehen. Es handelt sich hierbei um das Amyloid-Precursor-Protein (APP)-Gen auf Chromosom 21, das Präsenilin 1-Gen (PSEN1) auf Chromosom 14 und das Präsenilin 2-Gen (PSEN2) auf Chromosom 1 (Chouraki &

Seshadri, 2014; Karch & Goate, 2015). Die beiden letztgenannten Gene kodieren dabei für eine katalytische Untereinheit des γ -Sekretase-Komplexes (Bentahir et al., 2006).

Die Rolle des Tau-Proteins im Kontext der Alzheimer-Erkrankung ist weniger gut verstanden. Es handelt sich hierbei um ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein, das unter anderem Funktionen bei der Stabilisierung des Zytoskeletts, bei intra-axonalen Transportprozessen und bei der Signalübertragung wahrnimmt (Holtzman et al., 2016; Morris et al., 2011a). Die Bindungsstärke an die Tubulin-Proteine hängt dabei vom Grad der Phosphorylierung von Tau ab. In der Folge posttranslationaler Modifikationen kann es bei verschiedenen Erkrankungen zu einer Hyperphosphorylierung des Proteins (pTau) kommen, das sich konsekutiv von den Mikrotubuli löst, mit sich selbst aggregiert und unlösliche, paarige, helikale intrazelluläre Filamente bildet, die Hauptbestandteile der NFT (Hu et al., 2016; Morris et al., 2011b). Hiermit ist ein Funktionsverlust mit struktureller Destabilisierung des Zytoskeletts und Störung der axonalen Transportprozesse verbunden, was zu einem Absterben der Zelle führt. Nach deren Lyse finden sich die vormals intrazellulären Neurofibrillenbündel als „ghost tangles“ im Extrazellulärraum. Ausgehend vom transentorhinalen Kortex breiten sich diese neurofibrillären Veränderungen bereits Jahrzehnte vor den ersten Symptomen bei der Alzheimer-Erkrankung in vorhersagbarer Weise über den entorhinalen Kortex, die Hippokampus-Formation und über den Temporallappen letztlich auf den gesamten Kortex aus (Braak & Del Tredici, 2015). Sie korrelieren dabei im Gegensatz zur A β -Pathologie, die schon früh im Verlauf der symptomatischen Phase der Erkrankung ein Plateau erreicht (Ingelsson et al., 2004), gut mit dem Ausmaß von Neurodegeneration und kognitiven Defiziten (Braak et al., 2006; Braak & Del Tredici, 2015).

Diese für die Alzheimer-Erkrankung charakteristischen, wenn auch jeweils nicht spezifischen Veränderungen lassen sich diagnostisch nutzen. So gehört die Liquordiagnostik mit Bestimmung der unterschiedlichen A β -Fragmente und des Tau-Proteins heute zur klinischen Routine (s.u.). Auch der Großteil der gegenwärtig untersuchten kausalen Therapieansätze konzentriert sich auf diese Pathomechanismen.

Neuroinflammation bei der Alzheimer-Erkrankung

Neben den bereits oben beschriebenen Beta-Amyloid-Plaques und den neurofibrillären Tangles erwähnte bereits Alzheimer 1907 Gliazellveränderungen, die an eine Beteiligung

von Immunzellen im Krankheitsprozess denken lassen (Castro-Gomez et al., 2019). Nach der Erstbeschreibung reaktiver Mikroglia als Teil der Alzheimer-Erkrankung im Jahr 1987 (McGeer et al., 1987) wird einer solchen neuroinflammatorischen Komponente eine zentrale pathogenetische Rolle zugeschrieben (Ardura-Fabregat et al., 2017; Heneka et al., 2015; Zhang et al., 2013).

Bei der Alzheimer-Erkrankung löst die Bindung unlöslicher A β -Fibrillen und vermutlich auch der fehlerhaft gefalteten löslichen A β -Oligomere an Mustererkennungsrezeptoren („pattern recognition receptors“, PRRs) auf der Zelloberfläche der Mikroglia eine chronische Entzündungsreaktion aus (Heneka et al., 2015; Venegas & Heneka, 2017), ein Vorgang, von dem angenommen wird, dass er erst spät im Verlauf der präklinischen pathophysiologischen Prozesse auftritt (Streit et al., 2018). Zu den PRRs gehören Scavenger-Rezeptoren (SCARA1, CD36), CD14, α 6 β 1-Integrin, CD47, RAGE („receptor for advanced-glycosylation endproducts“) und Toll-like-Rezeptoren (TLR2, TLR4, TLR6 und TLR9). Als Folge der Aktivierung der Mikroglia schütten diese eine Reihe proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- α (Tumor Nekrose Faktor- α) und IL-1 β (Interleukin 1 β) sowie andere Entzündungsmediatoren aus und es kommt zur Phagozytose sowie zum endolysosomalen Abbau von A β . Dieser grundsätzlich physiologische Vorgang scheint bei der Alzheimer-Erkrankung beeinträchtigt zu sein. Als Ursache hierfür wird u.a. ein ungünstiger Einfluss der anhaltenden A β -Bildung und der dadurch dauerhaft erhöhten Zytokin-Konzentrationen auf die Funktion der Mikroglia angenommen (Hickman et al., 2008). Daneben werden verschiedene Suszeptibilitätsgene diskutiert, deren Varianten mit einer gestörten Mikrogliafunktion und einem erhöhten Risiko für die Alzheimer-Erkrankung einhergehen, wie z.B. bei Mutationen im TREM2 („triggering receptor expressed in myeloid cells 2“)-Gen (Guerreiro et al., 2013; Hansen et al., 2018) oder bei einem Einzelnukleotid-Polymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) im Gen des mikroglialen Rezeptors CD33 (Bradshaw et al., 2013).

1.1.4 Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz

Die frühe Identifizierung von Patienten mit einer beginnenden Alzheimer-Demenz und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung gegen andere Ätiologien wird bis heute durch die Evaluierung neuropsychologischer Defizite unterstützt. Dem nicht nur

neuropsychiatrischen Erkrankungen zugrundeliegenden Prinzip „Funktion geht vor Struktur verloren“ folgend, gehen messbare kognitive Defizite in der Praxis dem Nachweis ihres morphologischen Korrelats in der strukturellen Bildgebung oft voraus. Dabei finden sich bei Demenzen typischerweise charakteristische Ausfallsmuster, die Rückschlüsse auf die von der Neurodegeneration betroffenen Hirnregionen und damit die zugrundeliegende Erkrankung erleichtern.

Zur Identifizierung und Quantifizierung dieser Defizite sollten grundsätzlich gut validierte neuropsychologische Testverfahren angewandt werden. Im deutschsprachigen Raum hat sich in vielen spezialisierten Zentren als Basis-Diagnostik die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Neuropsychologische Testbatterie (CERAD-NP) etabliert, deren Untertests (semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit, Boston-Naming-Test, Mini Mental Status Test, Wortliste lernen/abrufen/wiedererkennen, Figuren abzeichnen/abrufen) eine differenzierte Beschreibung des kognitiven Profils von Patienten mit unterschiedlichen Hirnleistungsstörungen erlaubt (Berres et al., 2000). Eine Erweiterung dieser Testbatterie um den Trail Making Test A und B sowie die Testung der phonematischen Wortflüssigkeit zur CERAD-Plus Testbatterie hatte zum Ziel, die Beurteilung der psychomotorischen Geschwindigkeit, der Exekutiv-Funktionen und der verbalen Flüssigkeit zu verbessern (Schmid et al., 2014). Im Kontext klinischer Studien hingegen werden seit Jahrzehnten am häufigsten die Testbatterie Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) (Mohs et al., 1997; Rosen et al., 1984) oder ihre Varianten eingesetzt.

Die klinische Verlaufskarakteristik der Alzheimer-Erkrankung folgt dem räumlichen und zeitlichen Verteilungsmuster neurofibrillärer Veränderungen (s. 1.1.3). Dabei können die mit den betroffenen Hirnregionen korrelierenden Defizite der Patienten bei einem ausreichend langen Krankheitsverlauf prinzipiell alle kognitiven Leistungsdomänen umfassen.

Wie oben bereits erwähnt, zeigt sich bei den Patienten zunächst eine Verschlechterung der Merkfähigkeit, genauer, des episodischen Gedächtnisses. Im Verlauf kommt es dann zu progredienten Einbußen der Wortfindung, der Exekutivfunktionen, der visuell-räumlichen Verarbeitung (Orientierung im Raum, Zeichnen) und der Praxis.

Episodisches Gedächtnis

Zu den frühesten Veränderungen der Alzheimer-Krankheit gehören, wie oben beschrieben, Synapsenverlust und Neurodegeneration im Bereich limbischer Strukturen (v.a. entorhinaler Kortex und Hippokampus). Die Einbindung dieser Regionen in ein neuronales Netzwerk, dessen Integrität Voraussetzung für eine ungestörte Funktion des episodischen Gedächtnisses ist, erklärt, warum Beeinträchtigungen im Bereich dieser kognitiven Domäne zu den ersten klinischen Symptomen bei Alzheimer-Patienten und per definitionem auch beim amnestischen MCI gehören (Salmon & Bondi, 2009; Weintraub et al., 2012). Es handelt sich bei dieser Art von Gedächtnisstörungen um eine gestörte Speicherung und Konsolidierung neuer Informationen, und nicht um einen ineffizienten Abruf. So wiesen in früheren Studien Alzheimer-Patienten im Vergleich zu altersgematchten Kontrollprobanden beim Lernen von Wortlisten im freien verzögerten Abruf ähnliche Einbußen auf wie beim Wiedererkennen der zuvor präsentierten Worte, wenn diese mit neuen (Distraktoren) durchmischt waren (Delis et al., 1991; Welsh et al., 1991). Ähnliche Effekte zeigen sich auch bei nonverbalem Lernmaterial. Gleichzeitig ist der unmittelbare Abruf (Immediatgedächtnis) vergleichsweise gut möglich. Die Überprüfung des episodischen Gedächtnisses gelingt mit unterschiedlichen Lernaufgaben. Etabliert haben sich in diesem Zusammenhang z.B. der Untertest „Wortliste lernen, abrufen, wiedererkennen“ der CERAD-NP oder der Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), der Untertest „Logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale IV (WMS-IV) sowie der California Verbal Learning Test (CVLT).

Semantisches Gedächtnis

Im Verlauf der Ausbreitung der pathophysiologischen Veränderungen der Alzheimer-Erkrankung auf andere Hirnregionen, v.a. auch neokortikale Assoziationsfelder, finden sich neben dem episodischen Gedächtnis weitere kognitive Domänen beeinträchtigt, darunter das topografisch weniger gut lokalisierbare semantische Gedächtnis, welches von persönlichen Erfahrungen unabhängiges, gelerntes Faktenwissen umfasst. Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung zeigen daher unterdurchschnittliche Leistungen beim konfrontativen Benennen (z.B. im Boston Naming Test), beim Abruf hoch überlernter Wissensinhalte (wie z.B. der Anzahl der Tage im Jahr) und in der semantisch-kategorialen Wortflüssigkeit (Salmon & Bondi, 2009; Weintraub et al., 2012).

Exekutivfunktionen

Störungen in den Exekutivfunktionen (Planen, Konzeptbildung, Problemlösung, Monitoring, Arbeitsgedächtnis, Unterdrückung reizgeleiteten Verhaltens), welche als Funktionen des präfrontalen Kortex betrachtet werden können, finden sich bei der Alzheimer-Krankheit bereits früh im Verlauf, und z.T. schon prodromal (Chen et al., 2001). Zur Objektivierung werden Verfahren wie die Planungstests „Tower of London“ und der „Wisconsin Card Sorting Test“ oder der „Trail Making Test“ (TMT), dessen Teil B v.a. das Arbeitsgedächtnis und die kognitive Flexibilität erfasst. Auch der in der vorliegenden Arbeit verwendete Untertest „Zahlenfolge rückwärts“ der WMS-R stellt ein gut validiertes Verfahren zur Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses dar.

Visuokonstruktion

Des Weiteren finden sich bei Alzheimer-Patienten oftmals herabgesetzte visuospatiale Fähigkeiten. Dabei zeigt sich v.a. die Visuokonstruktion beeinträchtigt (Salmon & Bondi, 2009), was sich beim Kopieren komplexer Figuren (z.B. in der CERAD-Testbatterie), im Abzeichnen der sich überlappenden Fünfecke im Mini-Mental-Status-Test oder dem Screening-Verfahren Uhren-Test zeigt.

1.1.5 Biomarker

Unter Biomarkern versteht man objektiv messbare Merkmale, die physiologische oder pathologische biologische Prozesse anzeigen (Strimbu & Tavel, 2010). In der klinischen Praxis kann die Diagnose einer Alzheimer-Demenz meist aufgrund des typischen Verlaufs, neuropsychologischen Profils und nach paraklinischem Ausschluss anderer Ursachen (durch z.B. Untersuchungen des Blutes und eine neuroradiologische Bildgebung, s.o.) erfolgen. Von Nutzen können Biomarker hier v.a. bei atypischen Verläufen oder in prädementiellen oder sogar präklinischen Stadien sein, in denen das Vollbild der Erkrankung noch nicht ausgebildet ist. In einem wissenschaftlichen Kontext können Biomarker als Surrogatmarker pathophysiologischer Prozesse dienen und z.B. helfen, den präventiven Effekt therapeutischer Maßnahmen zu belegen.

Biomarker in Liquor und Blut

In den vergangenen Jahren wurden unterschiedlichste Marker der Neurodegeneration, des APP-Metabolismus, der Neurofibrillen-Pathologie, einer gestörten Blut-Hirn-Schranke, der Glia-Aktivierung und der synaptischen Plastizität auf ihre Eignung als Biomarker der Alzheimer-Pathologie untersucht (Blennow & Zetterberg, 2018; Jack et al., 2018; Olsson et al., 2016; Xiao et al., 2017). Dabei zeigte sich eine gute Abgrenzbarkeit der Alzheimer-Patienten von gesunden Kontrollen durch die auch von den S3-Leitlinien „Demenzen“ (Deuschl et al., 2016) empfohlenen A β -Peptide, Gesamt-Tau und Phospho(p)-Tau im Liquor. Eine Reduktion der präanalytischen als auch der biologischen Fehlervarianz der erstgenannten Parameter lässt sich durch Bildung des Quotienten A β ₄₂/A β ₄₀ erreichen (Vogelgsang & Wiltfang, 2019). Auch „neurofilament light chain“ (NFL) im Liquor als Marker des axonalen Schadens (Yuan et al., 2012) zeigte eine hohe Trennschärfe (Olsson et al., 2016). Allerdings weist dieses Protein eine deutliche Überschneidung mit Biomarkerprofilen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie z.B. den Frontotemporalen Lobärdegenerationen oder der Amyotrophen Lateralsklerose auf (Feneberg et al., 2018; Goossens et al., 2018).

Durch die Marker A β -42, Gesamt-Tau und pTau im Liquor ließen sich darüber hinaus Patienten mit einem MCI, die innerhalb der Folgevisiten eine Alzheimer-Demenz entwickelten, von denen unterscheiden, die über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren klinische stabil blieben (Olsson et al., 2016).

Andere Marker hatten in der Metaanalyse von Olsson et al. (2016) nur eine mäßige Effektstärke (Neuronen-spezifische Enolase, NSE; „visinin-like-protein-1“, VLP-1; „heart type fatty acid binding protein“, HFABP; „chitinase-3-like protein 1, CHI3L1 = YKL-40) oder keine ausreichende Effektstärke („monocyte chemotactic protein 1“, MCP-1; „glial fibrillary acidic protein“, GFAP; Liquor/Serum-Albumin-Ratio).

Als vielversprechende Kandidaten für eine prognostische Beurteilung von prodromalen Alzheimer-Patienten wurden in den vergangenen Jahren auch Marker synaptischer Funktionen wie Neurogranin, „synaptosomal nerve associated protein 25 (SNAP-25) und „neuronal Pentraxin 2“ (NPTX2) im Liquor diskutiert (Molinuevo et al., 2018; Xiao et al., 2017). Vor einer abschließenden Bewertung bedarf es aber noch weiterer Untersuchungen.

Dies gilt auch für die Vielzahl blutbasierter Marker, von denen bisher keiner für einen Einsatz außerhalb klinischer Studien ausreichend gut validiert ist (Vogelgsang & Wiltfang, 2019).

Bildgebende Biomarker

Der diagnostische Algorithmus zur differentialätiologischen Abklärung eines dementiellen Syndroms beinhaltet, wie oben beschrieben, üblicherweise eine neuroradiologische Bildgebung. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sollte dies ein cMRT sein. Bei der Alzheimer-Demenz zeigt sich hierbei typischerweise eine hippocampale, im weiteren Verlauf temporoparietale Atrophie, bzw. in der funktionellen Bildgebung mit z.B. FDG-PET das bildgebende Korrelat eines temporoparietalen Hypometabolismus (Soria Lopez et al., 2019). Während die Hippokampus-Atrophie im Stadium der Demenz v.a. auf koronaren Schnittbildern oft qualitativ gut zu beurteilen ist, lassen sich bereits in frühen Stadien, und z.T. schon mehrere Jahre vor Konversion zur Demenz mittels volumetrischer Untersuchungen Veränderungen im Bereich des basalen Vorderhirns, des Gyrus fusiformis und des Mesiotemporallappens nachweisen (Guzman-Martinez et al., 2019; Ruan et al., 2016). Für einen Einsatz in der Routine reichen Sensitivität und Spezifität dieser Technik allerdings noch nicht aus (Lombardi et al., 2020).

Neben Markern der strukturellen ZNS-Bildgebung werden in den letzten Jahren zunehmend solche der funktionellen Bildgebung untersucht (Amyloid-PET, Tau-PET).

1.2 Phänotypbeschreibungen

Das Wissen um die klinische Präsentation einer Erkrankung ist für die korrekte diagnostische Zuordnung von Patienten und daraus resultierende differentialtherapeutische Entscheidungen von erheblicher Bedeutung. Gängige medizinische Kriteriensysteme, die die Diagnosestellung erleichtern sollen, erfassen aber üblicherweise nur häufige Charakteristika und zielen meist auf eine möglichst hohe Spezifität. Als Beispiel hierfür können die Forschungskriterien des National Institute on Aging und der Alzheimer's Association (NIA-AA-Kriterien) bzw. die der International Working Group (IWG-Kriterien) für die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung dienen (Dubois et al., 2014; G. M. McKhann et al., 2011). Prodromale Stadien werden dabei oft nicht beschrieben. In der klinischen Praxis wird des Weiteren die differentialätiologische

Zuordnung von klinischen Symptomen durch die v.a. bei neurodegenerativen Erkrankungen in vielen Fällen erhebliche phänotypische Variabilität und ihre mangelnde Abgrenzbarkeit aufgrund klinischer Überlappungen untereinander erschwert. Seltene klinische Symptomkonstellationen können leicht übersehen werden, da sie keinen offensichtlichen Bezug zur Grunderkrankung haben und in den oben beschriebenen Kriterien meist keine Erwähnung finden. Eine umfassendere Informationsquelle als die allgemein gehaltenen Diagnoseleitlinien ist die Online Mendelian Inheritance in Man-Datenbank (OMIM), mit Hilfe derer auch die Vorhersage der Funktion von Genen basierend auf phänotypischen Eigenschaften erleichtert werden soll (Amberger & Hamosh, 2018). Ihr Schwerpunkt liegt jedoch auf genetischen Störungen und hereditären Krankheitsbildern und sie ist bisher nur bedingt für Recherchen zu davon abweichenden Erkrankungen von Nutzen. Andere Datenbanken, wie die 2008 erstmals publizierte Human Phenotype Ontology (HPO) (Köhler et al., 2017) oder der Medical Subject Headings (MeSH) Thesaurus (Acland et al., 2014), sind bisher noch nicht umfassend genug.

Um Erkrankungen ausführlicher zu charakterisieren oder auch Assoziationen von Erkrankungen mit Genen aufzudecken, werden in den letzten Jahren zunehmend Methoden des Text- und Data Mining zur Extraktion phänotypischer Informationen aus der biomedizinischen Literatur eingesetzt (Fontaine et al., 2015; Köhler et al., 2009). Die Komplexität menschlicher Phänotypen erschwert es dabei, auch für die klinische Praxis relevante Ergebnisse zu erlangen, da zum Beispiel neuropsychiatrische Erkrankungen oft vielschichtige Alterationen neurologischer und verhaltensbezogener Symptome aufweisen, deren Ausprägungsgrad in vielen Fällen stark variiert. Einzelne finden sich darüber hinaus nur in einer Teilpopulation der Erkrankten. Da die derzeitig verfügbaren Datenbanken, die diese Erkrankungen mit Phänotyp-beschreibenden Schlüsselbegriffen annotieren, dieser klinischen Heterogenität nicht gerecht werden, erscheinen automatisierte Text-Mining Algorithmen, die auf ihnen basieren, nicht als geeignet für die Charakterisierung neuropsychiatrischer Erkrankungen. Die Erstellung einer detaillierten, auch seltene Symptome erfassenden Phänotypbeschreibung durch manuelle Recherche in Datenbanken wie der Medline hingegen ist aufwendig und kann durch die erhebliche Anzahl an Publikationen (> 30 Millionen gelistete Einträge biomedizinischer Artikel in PubMed, Stand 31.03.2020) nie umfassend erfolgen.

1.3 Zielsetzung der Studie

Während es meist gut gelingt, typische Alzheimer-Fälle zu identifizieren, werden atypische Verläufe und prodromale Stadien oft nicht erkannt. Um hier früh medikamentös in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifen zu können, wird es zukünftig erforderlich sein, Risikopersonen zu identifizieren, bevor es zum Vollbild eines dementiellen Syndroms kommt. Voraussetzung für eine Abgrenzung gegen andere Demenzerkrankungen oder das physiologische Altern ist dabei, dass der Phänotyp umfänglich bekannt ist und Marker existieren, die eine Prädiktion des Verlaufs in Prodromalstadien erlauben.

In der vorliegenden Arbeit sollen am Beispiel der Alzheimer-Erkrankung folgende Hypothesen geprüft werden:

1. Ein halbautomatisiertes Data Mining-Verfahren erlaubt eine verbesserte Phänotypisierung der Alzheimer Erkrankung.
2. Spezielle neuropsychologische Testverfahren helfen, die Prodromalstadien einer Alzheimer Erkrankung besser zu charakterisieren und können eine Konversion zur Alzheimer-Demenz anzeigen.

Der besseren Lesbarkeit wegen wird in dieser Arbeit die männliche Schreibweise genutzt. Es sind aber ausdrücklich immer alle Geschlechter gemeint.

2. Methoden

2.1 Etablierung einer Methode zur Phänotyp-Beschreibung der Alzheimer Krankheit über einen halbautomatisierten Data Mining-Ansatz

Ausgangsmaterial für die Erstellung der Phänotypbeschreibungen waren die etwa 10 Millionen englischen Abstracts biomedizinischer Publikationen der XML-Version der Metadatenbank PubMed. Aus diesen wurden zunächst in Kooperation mit Dr. Jean-Fred Fontaine und Prof. Miguel Andrade (Universität Mainz) mittels Part-of-speech-Tagging durch den TreeTagger (Helmut Schmid, Universität Stuttgart), einer automatisierten computerlinguistischen Methode, bei der Bestandteile eines Textes Wortarten zugeordnet werden, Substantive selektiert und in einer relationalen Datenbank (MySQL) gespeichert. Sofern es MeSH-Annotationen gab, wurden diese ebenfalls in der Datenbank abgelegt. Um häufig vorkommende und inhaltsleere Begriffe zu eliminieren wurde eine Stoppwort-Liste verwendet.

Um die Assoziation eines der auf diese Weise gefundenen Wörter mit einer Erkrankung zu bestimmen, wurde mit Hilfe des Medline Ranker (naïve Bayes lineare Klassifikation) (Fontaine et al., 2009) seine Häufigkeit in Abstracts, die mit dem mit der Erkrankung korrespondierenden MeSH Schlagworts („MeSH term“), in diesem Fall „Alzheimer Disease“, annotiert waren (positiver Datensatz, „positive set“) mit der im Rest der PubMed-Datenbank (Hintergrund-Datensatz, „background set“) verglichen. Mehrfachnennungen innerhalb eines Abstracts wurden dabei nicht berücksichtigt. Mittels des Exakten Fisher-Tests wurden p-Werte für die Wort-Erkrankung-Assoziation berechnet.

Die auf diese Weise generierten Listen wurden daraufhin durch mich und parallel dazu durch einen weiteren unabhängigen Neurologen überarbeitet und validiert, wobei ausschließlich positiv assoziierte Symptom-beschreibende Begriffe selektiert wurden, die sich im positiven Datensatz häufiger fanden als im Hintergrund-Datensatz. Aussortiert wurden z.B. Autorennamen, Gen-Bezeichnungen, Symptome mit negativer Assoziation etc.. Die verbleibenden Bezeichnungen wurden nach Gruppierung sinnverwandter Termini einer klinischen Kategorie zugeordnet (kognitive Symptome, nicht-kognitive/neuropsychiatrische Symptome, neurologische Symptome).

2.2 Klinische Charakterisierung des Phänotyps der Alzheimer-Erkrankung und präklinischer Stadien

2.2.1 Probanden

In die Studie wurden 168 Teilnehmer der DELCODE-Studie (DZNE - Longitudinale Studie zu Kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz) eingeschlossen, die in der Abteilung für Neuropsychiatrie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité, CCM untersucht wurden. DELCODE ist eine deutsche, multizentrische longitudinale Beobachtungsstudie des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) zu kognitiven Beeinträchtigungen im Alter und der Alzheimer-Demenz (Jessen et al., 2018), in die an 10 universitären Zentren mit Memory Clinic seit 2014 insgesamt 1041 Teilnehmer eingeschlossen wurden. Zu Beginn der Studie wurden demographische Daten sowie ausführliche Informationen zu Vor- und Begleiterkrankungen erhoben. In der Baseline-Visite und im Rahmen jährlicher Verlaufsuntersuchungen wurden bei verschiedenen Risikogruppen (kognitiv gesunde erstgradige Angehörigen von AD-Patienten, SCD und MCI), Menschen in einem frühen Krankheitsstadium der Alzheimer-Erkrankung und bei gesunden Kontrollprobanden klinische, neuropsychologische und bildgebende Daten erhoben sowie Biomaterialien (Blut, Urin, Liquor) gesammelt.

Probandengruppen

Die Teilnehmer der Studie wurden nach einer standardisierten Untersuchung während des Baseline-Termins einer von 5 Gruppen zugeordnet: Subjektive kognitive Beeinträchtigung (subjective cognitive decline, SCD, n = 57), leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI, n = 27), (leichtgradige) Alzheimer-Demenz (AD, n = 18), Verwandte ersten Grades von Patienten mit der Alzheimer-Demenz (REL, n = 12) und gesunde Kontrollprobanden ohne Hirnleistungsstörungen (HC, n = 54). Alle Teilnehmer der Studie wurden vor deren Beginn ausführlich aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme. Für die Studie lag ein positives Votum der zentralen Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Bonn vom 19.11.2013 vor.

SCD: Eine *Subjektive kognitive Beeinträchtigung* wurde definiert als die Wahrnehmung einer kognitiven Verschlechterung durch den Probanden, die ihn besorgt und die innerhalb von mindestens 6 Monaten und maximal 5 Jahren aufgetreten ist. Gleichzeitig

durften keine über das Alters-, Bildungs- und Geschlechtsmaß hinausgehende Einbußen in den Untertests der CERAD-Plus Testbatterie (s.u.) festzustellen sein, d.h. die Testresultate mussten hier besser als – 1,5 Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert ausfallen.

MCI: In dieser Studie wurden in die Gruppe der Probanden mit einer *leichten kognitiven Beeinträchtigung* lediglich solche mit einem amnestischen MCI (Albert et al., 2011) eingeschlossen. In der neuropsychologischen Testung musste hier eine Abweichung von über 1,5 SD vom Normwert im verzögerten Abruf der Wortliste der CERAD-Plus Testbatterie zu objektivieren sein. Die Kriterien für das Vorliegen eines dementiellen Syndroms durften nicht erfüllt sein.

AD: Probanden der *Alzheimer-Demenz-Kohorte* mussten die klinischen NINCDS/ADRDA Kriterien für das Vorliegen einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz erfüllen (G. M. McKhann et al., 2011). Für die Einordnung als „leichtgradig“ wurde ein Ergebnis im Mini-Mental-Status-Test von ≥ 18 Punkten gefordert.

REL: In diese Gruppe wurden kognitiv gesunde *Angehörige ersten Grades von Personen mit Alzheimer-Demenz* eingeschlossen, die normale Testergebnisse in den psychometrischen Baseline-Untersuchungen aufwiesen. Die Diagnose des erkrankten Angehörigen musste dabei ärztlich gestellt und schriftlich dokumentiert sein.

HC: Die Kontrollgruppe setzte sich aus *gesunden Probanden* ohne subjektive oder objektive kognitive Einbußen zusammen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Neben diesen gruppenspezifischen Voraussetzungen galten für alle Teilnehmer eine Reihe gemeinsamer Ein- und Ausschlusskriterien. So wurden nur Probanden mit einem Alter von ≥ 60 Jahren eingeschlossen, die fließend Deutsch sprachen und in der Lage waren, die Aufklärung über die Studie zu verstehen sowie in die Teilnahme einzuwilligen. Darüber hinaus mussten die Teilnehmer über einen Informanten verfügen, der bereit war, während der Studie Auskünfte zur ersterem zu geben.

Nicht teilnehmen konnten Personen, die nicht in der Lage waren, die Aufklärung zu verstehen oder ihr Einverständnis zur Teilnahme abzugeben, bei denen Beeinträchtigungen der Sinneswahrnehmungen oder andere Faktoren existierten, die mit

der Durchführung der klinischen oder neuropsychologischen Untersuchungen interferierten oder bei denen Kontraindikationen sowohl gegen ein cMRT als auch eine Lumbalpunktion vorlagen. Des Weiteren galten als Gründe für einen Ausschluss eine schwerwiegende somatische Begleiterkrankung (z.B. ein Malignom innerhalb der vorangegangenen zwei Jahre), klinisch signifikante Abweichungen des Vitamin B12- oder TSH-Spiegels (nur bei SCD, MCI und AD), eine aktuelle schwere depressive Episode sowie die Angabe einer Psychose, bipolaren Störung oder eines Substanzmissbrauchs, gegenwärtig oder in der Vergangenheit. Da bei der DELCODE-Studie die Alzheimer-Demenz und ihre Vorstufen erforscht werden, mussten Probanden mit einer anderen neurodegenerativen Erkrankung, einer vaskulären Demenz oder einem Schlaganfall mit Residualsymptomatik ebenfalls ausgeschlossen werden. Zu nicht-gestatteten Medikamenten gehörten solche mit sedierendem oder anticholinergem Nebenwirkungsprofil. Eine Einnahme von Antidementiva während der Studie war mit einer Zugehörigkeit zur AD-Gruppe vereinbar. Sofern Interessierte bis zu einem Monat vor Beginn an einer Therapiestudie zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen teilgenommen hatten, war eine Mitwirkung an DELCODE als Proband nicht möglich.

2.2.2 Klinische Untersuchungen

Aktivitäten des täglichen Lebens

Neben der Untersuchung des Patienten erfolgte auch eine Befragung des Informanten zu Aspekten der *Alltagskompetenz*. Hierzu bedienten wir uns des Functional Activities Questionnaire (FAQ), eines gut etablierten Fragebogens zur Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Pfeffer et al., 1982) und der Clinical Dementia Rating Scale - sum of boxes (CDR-SOB; Berg, 1988). Die letztgenannte Skala ermöglicht eine fünfstufige Bewertung der Domänen Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen/Problemlösung, Gemeinschaftsleben, Haushalt/Hobbies und Körperpflege.

Neuropsychologische Testverfahren

In dieser Arbeit wurde von mir ein Teil der psychometrischen Daten der DELCODE-Studie ausgewertet, die alle wesentlichen kognitiven Domänen umfassen und die mit folgenden neuropsychologischen Tests erhoben wurden:

Wechsler Memory Scale IV – Logisches Gedächtnis (WMS-LM): Bei dieser Untersuchung wurde die Geschichte B des Untertests „Logisches Gedächtnis“ der WMS-IV verwendet (Petermann & Lepach, 2012). Bei dem Test wurde dem Probanden eine Geschichte vorgelesen, die 25 semantische Elemente enthält und die er im Anschluss nacherzählen sollte. Nach einem zweiten identischen Durchgang erfolgte ein weiterer Abruf nach 20 bis 30 Minuten. Für jedes korrekt erinnerte Detail wurde ein Punkt vergeben. Der Gesamtpunktwert ergab sich aus der Summe der sofort bzw. verzögert abgerufenen Details (jeweils 0 bis 25 Punkte für den sofortigen und den verzögerten Abruf).

Verbale Flüssigkeit: In diesem Test wurde die semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit untersucht. Hierzu wurden die Probanden aufgefordert, in zwei Durchgängen und über einen Zeitraum von jeweils 60 Sekunden Begriffe einer vorgegebenen Kategorie (Durchgang 1: Tiere, Durchgang 2: Lebensmittel) aufzuzählen. Der Punktwert ergab sich in diesem Testverfahren aus der Summe der korrekten Tier- bzw. Lebensmittelnennungen (jeweils 0 bis 80 Punkte).

Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Dieser Test untersucht v.a. die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die geteilte Aufmerksamkeit (Smith, 1982). Den Probanden wurde eine Vorlage mit verschiedenen geometrischen Figuren vorgelegt, denen jeweils Zahlen von 1 bis 9 zugeordnet waren. Nach einer Übungsphase wurden die Probanden aufgefordert einer Liste mit Symbolen die jeweiligen Zahlen zuzuordnen. Es wurden die korrekten Zuordnungen in 90 Sekunden (0 bis 90 Punkte) sowie die in dieser Zeit gemachten Fehler gemessen.

Zahlenspanne vorwärts und rückwärts: Als Teil der WMS-R lässt dieser Test, bei dem Zahlenfolgen zunehmender Länge (2 bis 6 einstellige Zahlen) vorwärts bzw. in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden müssen, Aussagen zum verbalen Kurzzeitgedächtnis bzw. zum Arbeitsgedächtnis zu (Härting et al., 2000). Sofern den Probanden die korrekte Wiedergabe einer Zahlenfolge nicht möglich waren, wurde eine zweite, gleichlange vorgelesen. Aus Gründen der Zeitersparnis haben wir abweichend von den Standardanweisungen der WMS-R auf die Präsentation dieser Zahlenfolge verzichtet, wenn die Wiedergabe im ersten Durchgang gelang. Für jede korrekte Zahlenfolge wurden 0 bis 2 Punkte vergeben (insgesamt 0 bis 12 Punkte).

Trail Making Test (TMT A und B): Dieses Testverfahren dient der Erfassung der psychomotorischen Geschwindigkeit und der Exekutiv-Funktionen, v.a. Teil B erlaubt

dabei außerdem eine Beurteilung von Arbeitsgedächtnis und kognitiver Flexibilität. Bei Teil A wurden die Probanden dazu aufgefordert, willkürlich auf einem Blatt Papier verteilte Zahlen (1 – 25) in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden, bei Teil B fanden sich Zahlen (1 – 13) und Buchstaben (A – L), die alternierend (1 – A – 2 – B – 3 ...) verbunden werden mussten. Gemessen wurde jeweils die Bearbeitungszeit in Sekunden, wobei ein Abbruch nach 180 Sekunden (TMT A) bzw. nach 300 Sekunden (TMT B) erfolgte.

Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive part (ADAS-cog 13): Dieses Verfahren stellt eine Weiterentwicklung der seit Jahrzehnten in longitudinalen Studien zu Demenzen angewandten 11-Item-Version des ADAS-cog dar und zeigt im Vergleich mit dieser gegenüber leichtgradigen kognitiven Störungen eine höhere Sensitivität (Mohs et al., 1997). In der vorliegenden Arbeit wurden aus dieser Testbatterie die Untertests „Wortliste lernen“, „Wortliste abrufen“, „Wortliste wiedererkennen“, „Figuren abzeichnen“ „Figuren abrufen“ und „Gegenstände benennen“ ausgewertet, wobei in der DELCODE-Studie verschiedene Modifikationen vorgenommen wurden.

„Wortliste, Lernleistung“, „Wortliste, verzögerter Abruf“, „Wortliste wiedererkennen“: Der Testperson wurden zunächst 10 Worte präsentiert, die sie im direkten Anschluss erinnern sollte. Dies wurde im Anschluss zweimal mit den gleichen Worten wiederholt („Wortliste, Lernleistung“). Nach etwa 5 Minuten wurden die Worte erneut abgefragt („Wortliste verzögerter Abruf“), zwischendurch wurden andere Tests durchgeführt. Die korrekt erinnerten Begriffe wurden addiert (maximal 30 bzw. 10 Punkte). Direkt danach wurden die Probanden abweichend von der eigentlichen ADAS-cog 13 aufgefordert die zuvor mehrfach gelernten Worte, die nunmehr durchmischt mit Distraktoren dargeboten wurden, wiederzuerkennen. Der Prozentsatz korrekt wiedererkannter Worte (Diskriminabilitäts-Wert) errechnete sich aus der Formel $[1 - (10 - \text{korrekt wiedererkannter Worte} + 10 - \text{korrekt als Distraktor erkannte Worte})/20] \times 100$.

„Figuren abzeichnen“, „Figuren abrufen“: Mit diesem Test werden die Visuokonstruktion und das figurale Gedächtnis als Form des nonverbalen Gedächtnisses untersucht. Den Teilnehmern wurden zunächst 4 geometrische Figuren steigender Komplexität vorgelegt, die sie abzeichnen sollten. Das Ergebnis wurde je nach Übereinstimmung mit der Vorlage bewertet, insgesamt konnten hier 11 Punkte erreicht werden. Nach einigen Minuten, während derer die oben beschriebenen Tests „Wortliste abrufen“ und „Wortliste wiedererkennen“ durchgeführt wurden, wurden die Probanden gebeten, die zuvor

demonstrierten Figuren zu erinnern und zu reproduzieren. Die Auswertung erfolgte analog zum ersten Durchgang (0 bis 11 Punkte).

„Gegenstände benennen“: Während bei der ADAS-cog-Testbatterie konkrete Gegenstände präsentiert wurden, wurde das Benennen und damit die Wortfindung hier mit der auch in der deutschsprachigen Version der CERAD-Plus neuropsychologischen Testbatterie verwendeten Kurzform des Boston Naming Test untersucht (Kaplan et al., 1983). 15 Zeichnungen wurden präsentiert und mussten vom Studienteilnehmer benannt werden. Gelang ihm dies nicht, wurde ein semantischer Hinweis gegeben. Bewertet wurde mit einem Punkt pro korrekter Antwort ohne oder mit Hilfestellung (0 bis 15 Punkte).

Mini-Mental-Status-Test (MMST): Mit diesem seit Jahrzehnten in Studien aber auch im klinischen Alltag eingesetzten Screeningverfahren werden Aspekte der Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und konstruktiven Praxis getestet (Folstein et al., 1975). Es konnten maximal 30 Punkte erreicht werden.

2.2.3 Biomarker

Liquor

Lumbalpunktionen (LP) erfolgten mit Einverständnis des Probanden im Abstand von jeweils zwei Jahren. Die Durchführung war optional und die Bereitschaft des Probanden hierzu galt nicht als Einschlusskriterium. Die LP wurde nach ausführlicher Aufklärung über die Risiken der Untersuchung, gesonderter schriftlicher Einverständniserklärung, Kontrolle der Gerinnungsparameter im Blut und neuroradiologischem Ausschluss von Kontraindikationen (z.B. Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks) vorgenommen. Während der Punktion wurden 15 ml Liquor entnommen, deren Verarbeitung entsprechend des DELCODE-Studienprotokolls erfolgte. Hierbei wurde das Material zunächst zentrifugiert, dann aliquotiert und bei -80°C gelagert. AD-Biomarker ($A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, Tau und phospho-Tau₁₈₁) wurden zentral am DZNE Standort in Bonn mittels kommerziell erhältlicher Kits gemessen (siehe hierzu auch Jessen et al., 2018). Die Cutoff-Werte wurden z.T. der Literatur entnommen ($A\beta_{42} < 496$ pg/ml, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotient < 0.09 ; Janelidze et al., 2016) und z.T. selbst durch das DZNE auf der Basis der Analyse gesunder Kontrollprobanden ermittelt (Tau > 40 pg/ml, pTau₁₈₁ > 57 pg/ml; Jessen et al., 2018). Zusätzlich wurde als Marker der AD-Pathologie noch die Hulstaert-Formel

($A\beta_{42}/[240 + 1,18 \times \text{Tau}]$) zur Identifizierung einer pathologischen $A\beta_{42}$ /Tau-Ratio berechnet (Hulstaert et al., 1999). Werte unter 1 wurden als pathologisch gewertet.

Blut

Bei jedem Besuch wurde den Studienteilnehmern 50 bis 75 ml Blut entnommen. Auch dieses wurde entsprechend des DELCODE-Studienprotokolls prozessiert und die ApoE-Genotypen im Labor des DZNE Bonn bestimmt (Jessen et al., 2018).

2.2.4 Statistik

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Softwareprogramm IBM SPSS Statistics, Version 24 eingesetzt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Excel 2016.

Für die verwendeten Tests wurden zur deskriptiven Statistik Häufigkeitsangaben (N), Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) berechnet.

Zur Beschreibung des klinischen Phänotyps der Alzheimer-Erkrankung und frühester kognitiver Veränderungen wurde bei allen eingeschlossenen Probanden zunächst die Trennschärfe verschiedener neuropsychologischer Testverfahren der DELCODE-Studie bei der Abgrenzung einer Alzheimer-Erkrankung gegen die anderen Diagnosegruppen untersucht und ihre Eignung für die Vorhersage einer Konversion zu einer AD geprüft. Hierzu wurden für verschiedene Untertests die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen in Form von Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und 1 – Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) ermittelt. Die Darstellung erfolgte als ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristics), zur Beurteilung der Güte der Testverfahren wurde die Fläche (AUC, Area Under the Curve) unter diesen Kurven berechnet. Diese Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein Wert von 0,5 das schlechteste Ergebnis darstellt und einen Zufallsprozess anzeigt, während ein höherer Wert auf eine größere diagnostische Güte hinweist. Die diagnostische Wertigkeit von Tests mit einem AUC Wert von > 0.9 wurde als hervorragend („excellent“), von > 0.8 als gut („good“), von > 0.7 als hinreichend („fair“) und Werte darunter als nicht ausreichend („poor“) bewertet (Safari et al., 2016).

Die Beurteilung von Gruppenverläufen über die Zeit zur Charakterisierung möglicher Prodromalstadien einer Alzheimer-Demenz erfolgte über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren. In die diesbezügliche Auswertung wurden die Datensätze der Probanden aus den Diagnosegruppen HC, SCD und MCI einbezogen, für die mindestens drei Beobachtungszeitpunkte vorlagen. Für die kognitiven Untertests erfolgte jeweils getrennt eine mixed ANOVA (Varianzanalyse mit Messwiederholungs- und Gruppenfaktor) mit dem dreifach gestuften Zwischensubjektfaktor Diagnosegruppe (HC, SCD, MCI) und dem dreifach gestuften Innersubjektfaktor Zeit (Baseline, FUP1, und FUP2). Bei Verletzungen der Voraussetzung der Sphärizität wurden Greenhouse-Geisser korrigierte Freiheitsgrade berichtet. Für post-hoc-Tests wurden Bonferroni korrigierte p-Werte verwendet. Nominal skalierte Daten (Geschlechtsverteilung und Ausbildungsgrade) wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Zur Veranschaulichung wurden in die Abbildungen neben den Verläufen der HC-, SCD- und MCI-Probanden auch die Daten der AD- und REL-Probanden aufgenommen, auch wenn sie für die statistische Analyse nicht relevant waren.

3. Ergebnisse

3.1 Phänotypbeschreibung mittels Data Mining

Die mit Hilfe des Medline Rankers erstellten Listen von MeSH-Bezeichnungen bzw. Worte enthielten Begriffe, die sich auf Methoden, Autoren, Testverfahren, Gene/Mutationen und Symptome/Syndrome bezogen. Im Fall der AD fanden sich 50.553 mit dem MeSH Begriff „Alzheimer Disease“ verknüpfte Abstracts und in diesen ergab die Suche 8.769 Begriffe. 2.308 davon wiesen eine Bayes Wichtigung > 1 auf. Nach der oben beschriebenen Bearbeitung verblieben 90 klinische Beschreibungen, die nach manueller Prüfung positiv mit der Alzheimer-Erkrankung assoziiert waren (Negativ-Assoziationen wurden nicht berücksichtigt). Während es sich dabei größtenteils um Termini handelte, die sich auf die typische klinische Präsentation der AD bezogen, beinhaltete die mittels Data Mining generierte Phänotypbeschreibung auch seltene, z.T. nur kasuistisch beschriebene Symptome, wie z.B. die Paraparese (Tab. 1).

Rang	Kognitiv	Nicht-kognitiv	Neurologisch
1	communicative (255)	nonkog (45)	paratonia (169)
2	visuoconstruction (404)	noncognitive (126)	neurostat (322)
3	reminding (413)	resistiveness (163)	neurological (594)
4	amnesic (422)	bpsd (220)	supranuclear (633)
5	anosognosia (461)	sundowning (223)	neurologic (830)
6	cognitive (520)	neuropsychiatric (334)	neurol (838)
7	praxi (522)	anosognosia (461)	parkinson (884)
8	cognitively (552)	hyperorality (491)	bradykinesia (1205)
9	anomia (579)	apathy (508)	tapping (1285)
10	mental (588)	uncooperativeness (556)	hyposmia (1583)
11	naming (639)	delusion (653)	chorea (1612)
12	cognition (706)	agitation (790)	olfaction (1809)
13	agnosia (717)	hallucination (803)	anosmia (2152)
14	confabulation (723)	misidentification (959)	paraparesi(s) (2197)
15	perseveration (745)	elation (968)	
16	apraxia (753)	disinhibition (1036)	
17	forgetfulness (776)	suspiciousnes (1045)	
18	agraphia (808)	neurobehavior (1093)	
19	visuospatial (820)	nihilism (1100)	
20	logical (824)	rage (1139)	
21	echolalia (858)	restlessness (1151)	
22	memory (869)	irritability (1180)	
23	dyspraxia (912)	outburst (1200)	
24	aphasia (960)	hypersexuality (1212)	
25	paraphasia (985)	euphoria (1296)	
26	disorientation (1014)	paranoia (1308)	
27	dysgraphia (1078)	behavioural (1313)	
28	amnesic (1225)	psychosis (1371)	
29	pronunciation (1242)	dysphoria (1433)	
30	alexia (1268)	indifference (1437)	
31	amnesia (1341)	aggression (1504)	
32	semantic (1458)	mutism (1543)	
33	dysphasia (1505)	neophobia (1752)	
34	aphasic (1621)	depressive (1758)	
35	learning (1869)	fearfulnes (1786)	
36	conversation (1993)	depression (1986)	
37		grief (2082)	
38		insomnia (2123)	
39		psychotic (2172)	
40		passivity (2270)	

Tabelle 1: Data Mining: Phänotyp-beschreibende Begriffe (in Klammern Position im nach Bayes-Wichtung sortierten Datensatz)

3.2 Klinische Phänotypisierung

3.2.1 Studienteilnehmer

In die Studie wurden 168 Teilnehmer eingeschlossen. Von diesen wurden 54 als gesunde Kontrollen (HC), 57 als Probanden mit einer subjektiven kognitiven Verschlechterung (SCD), 27 als Menschen mit einer leichten kognitiven Störung (MCI), 18 als an Alzheimer-Demenz (AD) erkrankte Personen und 12 als Angehörige ersten Grades eines Alzheimer-Patienten (REL) klassifiziert. Von insgesamt 87 Probanden lagen mindestens drei Messzeitpunkte vor, wobei zum Zeitpunkt der Auswertungen für diese Arbeit noch viele Follow-up 2 und 3 Visiten ausstanden (Tab. 2).

VISITEN	ANZAHL	HC	SCD	MCI	AD	REL
BASELINE	168	54	57	27	18	12
FOLLOW-UP 1	120	50	28	21	12	9
FOLLOW-UP 2	87	47	18	13	3	6
FOLLOW-UP 3	45	23	13	7	0	2

Tabelle 2: Verteilung der Studienteilnehmer auf die verschiedenen Diagnosegruppen und Untersuchungszeitpunkte

Das Altersmittel der Gesamtstichprobe lag bei 70,9 Jahren zum Zeitpunkt der Baseline-Visite mit einer Standardabweichung (SD) von 6,0 Jahren. Zwischen den Gruppen fanden sich signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter mit jüngeren Teilnehmern in der Gruppe der REL als in den Gruppen der SCD, MCI und AD. Die Diagnosegruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt der Baseline-Visite nicht signifikant in Geschlecht und Ausbildungsgrad (Tab. 3, Abb. 1).

Die Analyse der Probanden mit mindestens zwei Follow up-Visiten ergab einen signifikanten Gruppeneffekt bezüglich des Alters, das im Mittel bei 70,2 Jahren lag (SD 5,6 Jahre), mit älteren Teilnehmern in der Gruppe MCI im Vergleich zur Gruppe der HC. Auch hier fanden sich, wie auch in der Gesamtstichprobe, keine signifikanten Unterschiede in Geschlecht und Bildung (Tab. 3).

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses fanden sich erwartungsgemäß hinsichtlich der Alltagskompetenz (gemessen durch CDR-SOB und FAQ) signifikant größere Einbußen bei den Testpersonen in der Gruppe der AD, aber auch bereits des MCI, verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden (Tab. 3).

	HC	SCD	MCI	AD	REL	F WERT/ χ^2 WERT
GESAMTSTICHPROBE (N)	54	57	27	18	12	
ALTER, MW (SD)	69,2 (4,7)	71,8 (5,6)	72,8 (5,1)	73,5 (8,9)	65,6 (4,3)	6,01, $p < 0,001$
GESCHLECHT W/M	29/25	40/17	12/15	10/8	7/5	5,97, n.s.
CDR-SOB, MW (SD)	0 (0,1)	0,5 (0,5)	1,5 (1)***	5,2 (2,5)***	0,2 (0,3)	114,12, $p < 0,001$
FAQ, MW (SD)	0,0 (0,2)	0,6 (1,1)	3,7 (3,7)***	12,3 (9,5)***	0,7 (1,3)	47,41, $p < 0,001$
2 FOLLOW UP VISITEN (N)	47	18	13	3	6	
ALTER, MW (SD)	69,0 (4,7)	72,7 (5,7)	74,0* (4,9)	65,3 (4,4)	70,2 (5,6)	5,39, $p < 0,001$
GESCHLECHT W/M	26/21	14/4	5/8	1/2	3/3	5,82, n.s.

Tabelle 3: Soziodemographische Daten und Alltagskompetenz der Probanden zum Zeitpunkt der Baseline der Gesamtstichprobe sowie der Teilnehmer mit zwei Follow up Visiten; CDR-SOB Clinical Dementia Rating—sum of boxes, FAQ Functional Activities Questionnaire; * signifikanter Unterschied im Vergleich zu HC***<0,001, **<0,01, <0,05)

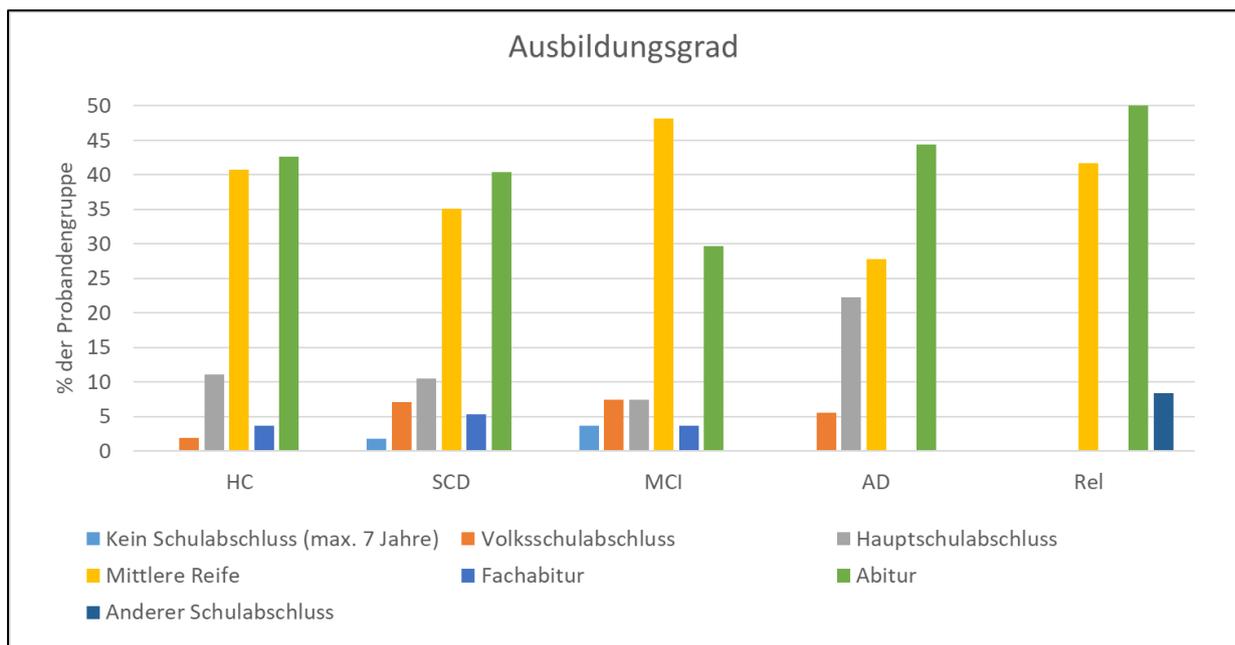


Abbildung 1: Ausbildungsgrad der Probanden bei Einschluss in die DELCODE-Studie (prozentualer Anteil an der jeweiligen Probandengruppe)

ApoE-Genotypisierung

Bei 143 der 168 eingeschlossenen Probanden erfolgte eine ApoE-Genotypisierung. Die Ergebnisse finden sich in Tab. 4.

		HC	SCD	MCI	AD	REL	Gesamt
ApoE	2/3	5 (3,5%)	4 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,4%)	11 (7,7%)
	3/3	35 (24,5%)	32 (22,4%)	9 (6,3%)	3 (2,1%)	5 (3,5%)	84 (58,7%)
	2/4	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	2 (1,4%)
	3/4	10 (7%)	12 (8,4%)	11 (7,7%)	7 (4,9%)	2 (1,4%)	42 (29,4%)
	4/4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	3 (2,1%)	0 (0%)	4 (2,8%)
Gesamt		50 (35%)	49 (34,3%)	21 (14,7%)	14 (9,8%)	9 (6,3%)	143

Tabelle 4: Verteilung der Apolipoprotein E-Genotypen pro Diagnosegruppe, in Klammern Anteil an der Gesamtstichprobe (%)

3.2.2 Phänotypisierung der Alzheimer-Erkrankung über neuropsychologische Testverfahren

Kognition im Stadium der Demenz

Bei der ROC-Kurven-Analyse der verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren zeigte sich eine hervorragende Diskrimination der AD von den anderen diagnostischen Gruppen durch den Untertest „Wortliste, verzögerter Abruf“ des ADAS-cog 13 (AUC 0,971), den Untertest „Logisches Gedächtnis, verzögerter Abruf“ der WMS-IV (AUC 0,945), den MMST (AUC 0,933), den Untertest „Figuren abrufen“ des ADAS-cog 13 (AUC 0,921), den Untertest „Wortliste, Lernleistung“ des ADAS-cog 13 (AUC 0,913), den Untertest „Logisches Gedächtnis, unmittelbarer Abruf“ der WMS-IV (AUC 0,912) und den Trail Making Test Teil B (AUC 0,902) (Tab. 5 und Abb. 2). Die Untertests der WMS-R „Zahlenspanne vorwärts“ (AUC 0,592) und „Zahlenspanne rückwärts“ (AUC 0,664) besaßen keine ausreichende Aussagekraft, die der übrigen Tests war gut (Untertests „Wortliste wiedererkennen in %“ des ADAS-cog 13, Verbale Flüssigkeit, Trail Making Test Teil A und „Korrekte Antworten“ des SDMT) bzw. hinreichend (Untertests „Benennen von Gegenständen“ und „Figuren abzeichnen“ des ADAS-cog 13) (Tab. 5 und Abb. 2).

TESTVERFAHREN	POS/NEG	AUC
WORTLISTE, VERZÖGERTER ABRUF	17/147	0,971
LOGISCHES GEDÄCHTNIS, VERZÖGERTER ABRUF	18/148	0,945
MMST	18/149	0,933
FIGUREN, ABRUFEN	18/148	0,921
WORTLISTE, LERNLEISTUNG	17/148	0,913
LOGISCHES GEDÄCHTNIS, UNMITTELBARER ABRUF	18/148	0,912
TMT B	11/145	0,902
WORTLISTE, WIEDERERKENNEN (%)	17/148	0,884
VERBALE FLÜSSIGKEIT	18/148	0,875
TMT A	18/148	0,815
SDMT KORREKT	17/148	0,802
GEGENSTÄNDE BENENNEN	18/148	0,764
FIGUREN ABZEICHNEN	18/148	0,733
ZAHLENSPANNE RÜCKWÄRTS	18/148	0,664
ZAHLENSPANNE VORWÄRTS	18/148	0,592

Tabelle 5: ROC-Kurven-Analyse: Trennschärfe (**hervorragend**, **gut**, **hinreichend**, **nicht ausreichend**) einzelner Tests zur Abgrenzung von Probanden mit der Diagnose AD vs. andere diagnostische Gruppen

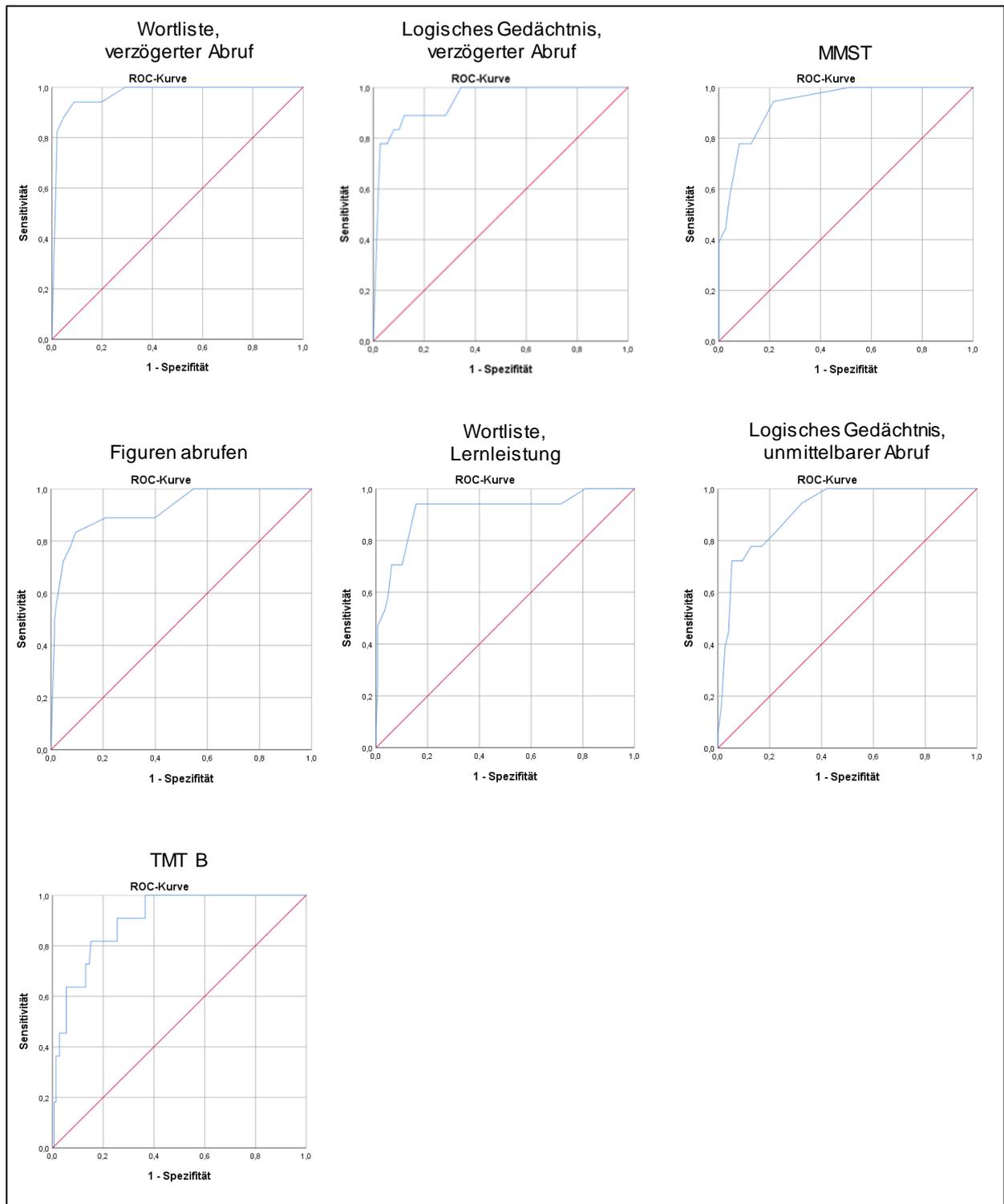


Abbildung 2: ROC-Kurven-Analyse zur Güte verschiedener Testverfahren für die Abgrenzung der Diagnose AD gegen andere Diagnosen; Testverfahren mit hervorragender Diskriminationsfähigkeit (AUC > 0,9)

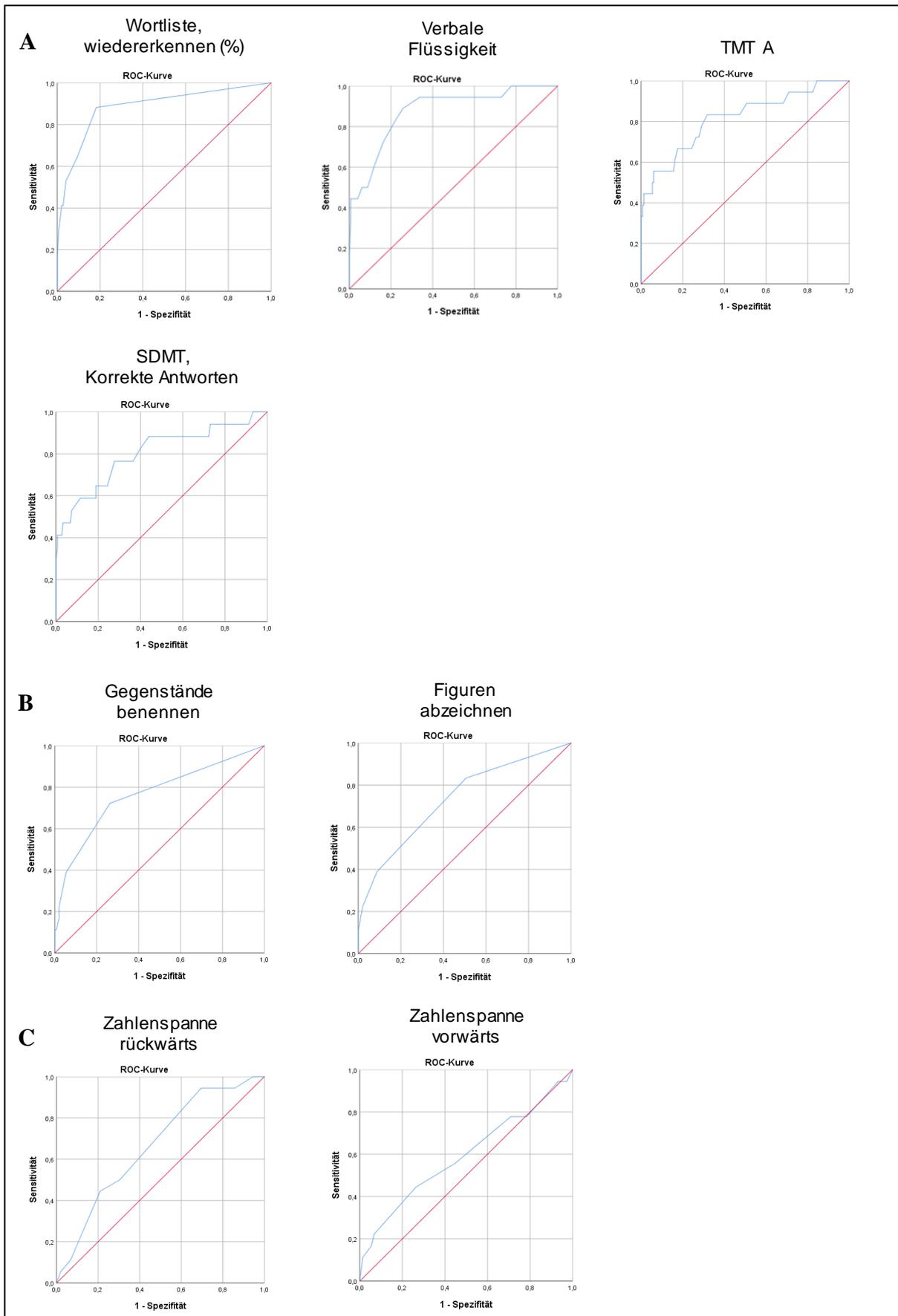


Abbildung 3: ROC-Kurven-Analyse zur Güte verschiedener Testverfahren für die Abgrenzung der Diagnose AD gegen andere Diagnosen; Testverfahren mit guter (A, $AUC > 0,8$), hinreichender (B, $AUC > 0,7$) und nicht ausreichender (C, $AUC < 0,7$) Diskriminationsfähigkeit

Kognition im Prodromalstadium einer AD

Zur Identifizierung prodromaler kognitiver Domänen der AD wurde untersucht, welche der eingesetzten Skalen für die Prädiktion einer Konversion von Patienten mit einem MCI zur AD geeignet sind. Auch hierfür wurden ROC-Kurven-Analysen durchgeführt. Insgesamt kam es im beobachteten Zeitfenster der Studie bei 7 Probanden zu einer solchen Konversion.

Eine hervorragende Vorhersagekraft ergab sich dabei für die Untertests „Wortliste, verzögerter Abruf“ (AUC 0,949) und „Wortliste, wiedererkennen (%)“ des ADAS-cog 13 (AUC 0,918), eine gute für den Mini-Mental-Status Test (AUC 0,821). Die übrigen Testverfahren besaßen nur noch eine hinreichende (Verbale Flüssigkeit, Untertests „Wortliste, Lernleistung“ und „Figuren abrufen“ des ADAS-cog 13 sowie „Logisches Gedächtnis, verzögerter Abruf“ der WMS-IV) oder schlechte Aussagekraft (TMT B, TMT A, Untertests „Zahlenspanne vorwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“ der WMS-R, SDMT „Korrekte Antworten“, „Gegenstände benennen“ und „Figuren abzeichnen“ des ADAS-cog 13, „Logisches Gedächtnis, unmittelbarer Abruf“ der WMS-IV) (Tab. 6).

TESTVERFAHREN	POS/NEG	AUC
WORTLISTE, VERZÖGERTER ABRUF	7/14	0,949
WORTLISTE, WIEDERERKENNEN (%)	7/14	0,918
MMST	6/14	0,821
VERBALE FLUSSIGKEIT	7/14	0,781
WORTLISTE, LERNLEISTUNG	7/14	0,760
LOGISCHES GEDÄCHTNIS, VERZÖGERTER ABRUF	7/14	0,740
FIGUREN ABRUFEN	7/14	0,709
TMT B	7/13	0,527
TMT A	7/14	0,526
ZAHLENSPANNE VORWÄRTS	7/14	0,526
SDMT KORREKT	7/14	0,515
GEGENSTÄNDE BENENNEN	7/14	0,490
LOGISCHES GEDÄCHTNIS, UNMITTELBARER ABRUF	7/14	0,474
ZAHLENSPANNE RÜCKWÄRTS	7/14	0,327
FIGUREN ABZEICHNEN	7/14	0,265

Tabelle 6: ROC-Kurven Analyse: Prognostische Güte (hervorragend, gut, hinreichend, nicht ausreichend) verschiedener Testverfahren hinsichtlich der Konversion von MCI zu AD; bei einem Probanden aus der Gruppe der Konvertiten wurde kein MMST durchgeführt

Analyse der Zeitverläufe für HC, SCD, MCI

Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Geschlecht und Diagnosegruppe sowie zwischen Ausbildung und Diagnosegruppe durchgeführt. Es gab weder ein signifikantes Ergebnis für Geschlecht und Diagnosegruppe, $\chi^2(2) = 5,05$, $p > 0,05$, noch für Ausbildung und Diagnosegruppe $\chi^2(8) = 9,36$, $p > 0,05$. Die einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Alter und dem Zwischensubjektfaktor Diagnose zeigte einen signifikanten Haupteffekt, $F(2,75) = 6,99$, $p < 0,01$. Post hoc-Vergleiche zeigten signifikante Gruppenunterschiede im Alter zwischen den HC mit jeweils SCD ($p < 0,05$) und MCI ($p < 0,01$); SCD und MCI unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Wie bereits unter 2.2.4 beschrieben wurden in die Abbildungen neben den Verläufen der HC-, SCD- und MCI-Probanden auch die Daten der AD- und REL-Probanden aufgenommen, auch wenn diese aufgrund der geringen Zahlen von Probanden in diesen Gruppen, für die Daten von mindestens 3 Messzeitpunkten zur Verfügung standen, nicht in die statistische Analyse aufgenommen wurden.

MMST

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den dreifach gestuften Faktor Zeit, $F(2,148) = 4,78$, $p < 0,01$, mit höheren MMST-Werten bei Baseline im Vergleich zu FUP1 ($p < 0,05$), sowie für den dreifach gestuften Faktor Diagnosegruppe, $F(2,74) = 48,93$, $p < 0,001$, mit niedrigeren MMST-Werten für MCI im Vergleich zu HC und SCD (jeweils $p < 0,001$). Die MMST-Werte zwischen HC und SCD wiesen keinen signifikanten Unterschied auf ($p > 0,6$). Die Analyse ergab des Weiteren einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit \times Diagnosegruppe, $F(4,148) = 5,84$, $p < 0,001$, (Abb. 3).

Zur Aufklärung des signifikanten Interaktionseffektes wurden zu allen drei Zeitpunkten getrennt einfaktorielle ANOVAs mit Messwiederholungen mit dem dreifach gestuften Faktor Diagnosegruppe durchgeführt. Für alle drei Zeitpunkte ergab die Analyse einen signifikanten Haupteffekt der Diagnosegruppe (Baseline, $F(2,75) = 16,59$, $p < 0,001$; FUP1, $F(2,75) = 37,19$, $p < 0,001$; FUP2, $F(2,74) = 42,42$, $p < 0,001$) mit jeweils niedrigeren MMST-Werten für MCI im Vergleich zu HC und SCD (je $p < 0,001$). HC und SCD wiesen keine signifikanten Unterschiede auf ($p > 0,1$).

Die einfaktorielle ANOVA getrennt für die Diagnosegruppen zeigte für HC keine signifikante Änderung der MMST-Werte über die drei Messzeitpunkte, $F(2,90) = 1,55$, $p > 0,2$. Veränderungen über die Zeit waren auch bei SCD, $F(2,34) = 2,53$, $p < 0,1$ und MCI, $F(2,24) = 2,69$, $p < 0,1$ nicht signifikant.

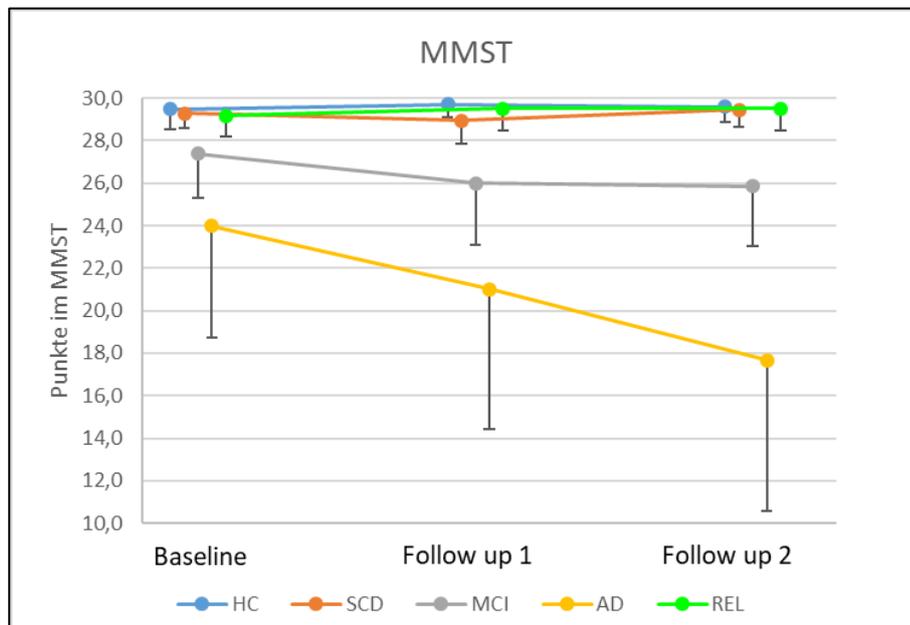


Abbildung 4: MMST; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Gegenstände benennen

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Diagnosegruppe, $F(2,75) = 9,86$, $p < 0,001$, mit schlechteren Benennenleistungen für MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p \leq 0,01$). HC und SCD unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,8$). Für den Faktor Zeit zeigte sich kein signifikanter Effekt, $F(2,150) = 2,27$, $p > 0,1$. Die Interaktion Zeit \times Diagnosegruppe war nicht statistisch signifikant, $F(4,150) = 2,04$, $p < 0,1$ (Abb. 4).

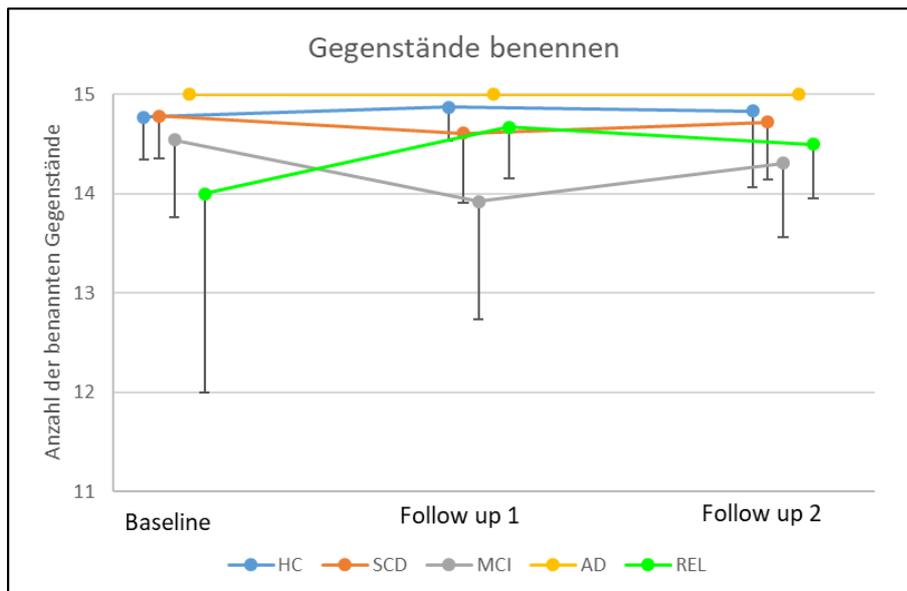


Abbildung 5: Gegenstände benennen (Boston Naming Test); Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Kategorielle/semantische Wortflüssigkeit

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 15,09, p < 0,001$, mit einer geringeren semantischen Wortflüssigkeit bei MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,001$), und einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, $F(2,150) = 3,12, p < 0,05$, mit einer höheren semantischen Wortflüssigkeit bei Baseline im Vergleich zu FUP1 ($p < 0,05$). Die Interaktion Zeit \times Diagnosegruppe, $F(4,150) = 1,70, p > 0,1$, war nicht signifikant (Abb. 5).

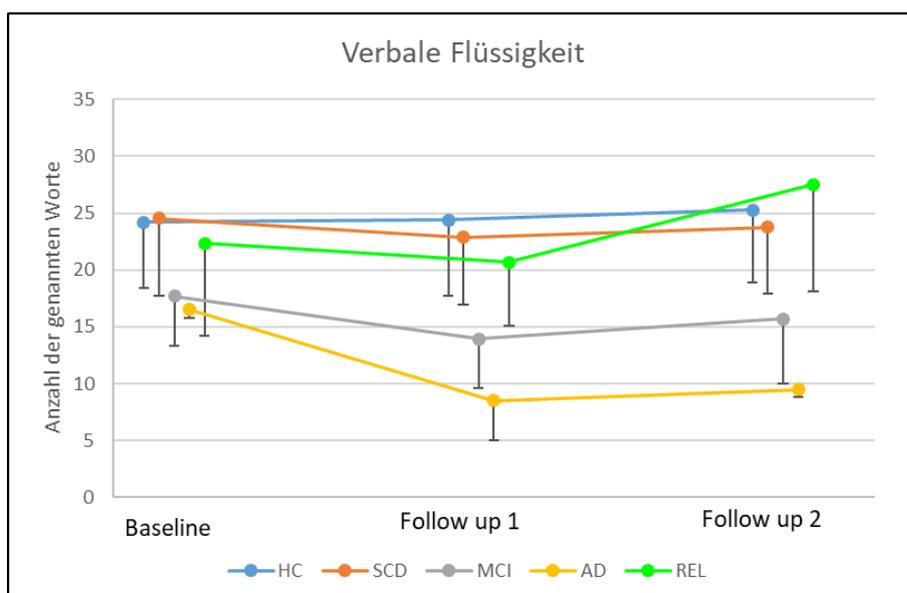


Abbildung 6: Verbale Flüssigkeit; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Wortliste, Lernleistung

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 52,88, p < 0,001$, mit einer niedrigeren Lernleistung bei MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,001$); SCD und HC unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,5$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit \times Diagnosegruppe, $F(3,6,133,6) = 3,33, p < 0,05$ (Abb. 6). Der Faktor Zeit wies keinen signifikanten Haupteffekt auf, $F(1,8,133,6) = 2,92, p < 0,1$.

Die getrennt durchgeführten einfaktoriellen ANOVAs zeigten zu allen drei Zeitpunkten jeweils einen signifikanten Haupteffekt für die Diagnosegruppe (Baseline, $F(2,75) = 26,25, p < 0,001$, FUP1, $F(2,75) = 50,42, p < 0,001$, FUP2, $F(2,75) = 43,66, p < 0,001$) mit einer geringeren Lernleistung für MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,001$). HC und SCD unterschieden sich jeweils nicht signifikant ($p > 0,2$).

Die verbale Lernleistung war über die drei Messzeitpunkte für HC, $F(1,7,76,5) = 2,12, p > 0,1$ sowie für MCI, $F(1,4,16) = 1,62, p > 0,2$ nicht signifikant verändert. Die Veränderungen über die Zeit zeigten für SCD einen signifikanten Effekt, $F(2,34) = 6,89, p < 0,01$ (Abb. 6).

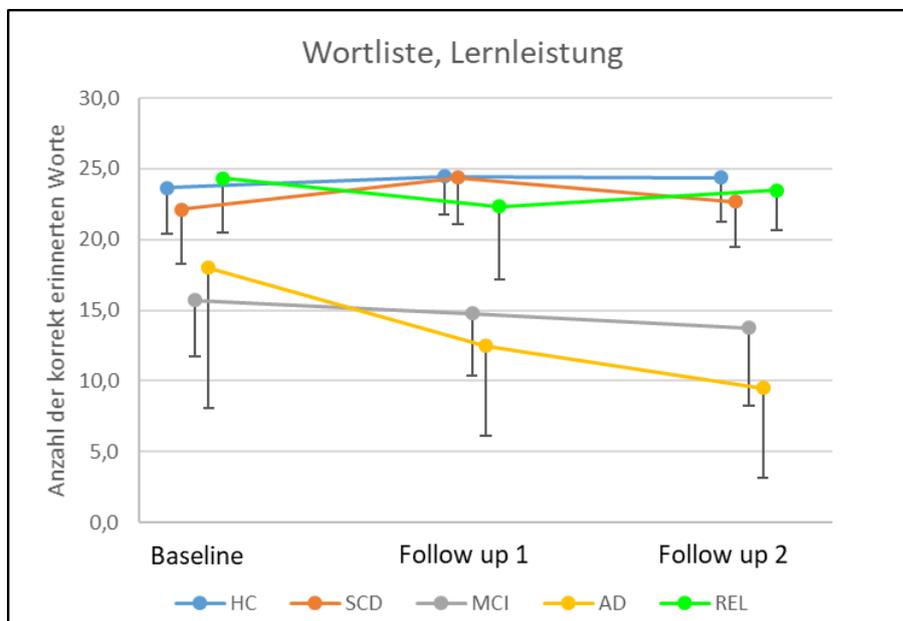


Abbildung 7: Wortliste, Lernleistung; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Wortliste, verzögerter Abruf

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, $F(2,150) = 16,40$, $p < 0,001$, mit einem signifikant schlechteren Wortabruf im FUP2 im Vergleich zu Baseline ($p < 0,001$) und FUP1 ($p < 0,01$). Zwischen Baseline und FUP1 bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,1$). Der Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 56,7$, $p < 0,001$, war signifikant mit einer deutlich geringeren Abruffleistung bei MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,001$), SCD und HC unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,1$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit \times Diagnosegruppe, $F(4,150) = 3,40$, $p < 0,05$.

Die getrennt durchgeführten einfaktoriellen ANOVAs zeigten zu allen drei Zeitpunkten jeweils einen signifikanten Haupteffekt für die Diagnosegruppe (Baseline, $F(2,75) = 36,85$, $p < 0,001$, FUP1, $F(2,75) = 46,07$, $p < 0,001$, FUP2, $F(2,75) = 51,90$, $p < 0,001$) mit einer geringeren Lernleistung für MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,001$). HC und SCD unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,1$).

Für HC, $F(2,92) = 1,14$, $p > 0,3$, gab es keine signifikante Änderung des Wortabrufs über die drei Messzeitpunkte. Eine signifikante Abnahme der Wortabruffleistung über die Zeit zeigten jedoch SCD, $F(2,34) = 4,51$, $p < 0,05$, sowie noch deutlicher ausgeprägt MCI, $F(2,24) = 7,44$, $p < 0,01$ (Abb. 7).

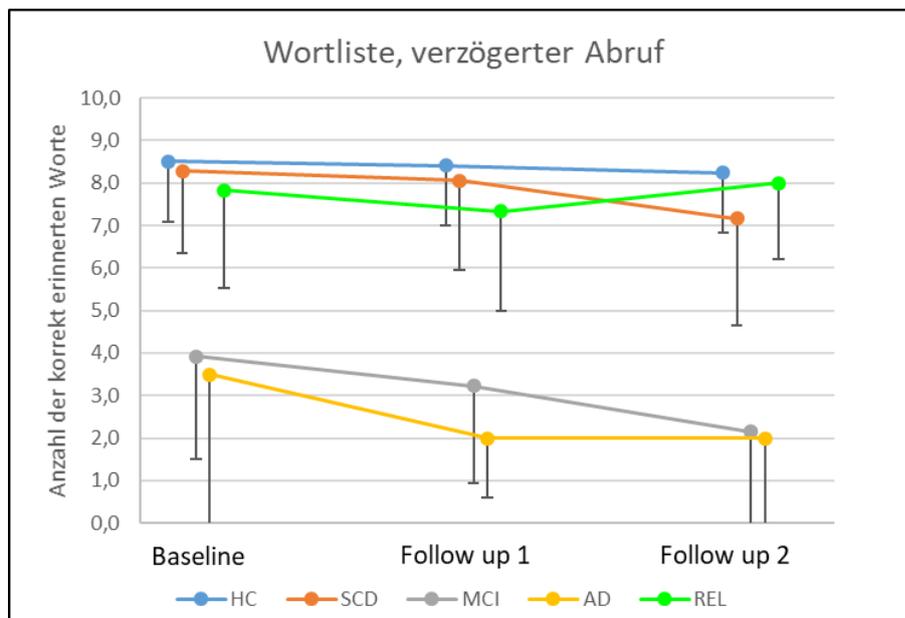


Abbildung 8: Wortliste, verzögerter Abruf; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Wortliste, Wiedererkennen

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, $F(2,150) = 10,91$, $p < 0,001$, mit einer signifikant besseren Wiedererkennungensrate für Baseline im Vergleich zu FUP1 und FUP2 (je $p < 0,001$). Zwischen FUP1 und FUP2 bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,9$). Der Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 47,07$, $p < 0,001$, war ebenfalls signifikant mit einer geringeren Wiedererkennungensleistung bei MCI im Vergleich zu HC und SCD (je $p < 0,001$); SCD und HC unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,9$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit x Diagnosegruppe, $F(4,150) = 6,80$, $p < 0,001$.

Die getrennt durchgeführten einfaktoriellen ANOVAs zeigten zu allen drei Zeitpunkten jeweils einen signifikanten Haupteffekt für die Diagnosegruppe (Baseline, $F(2,75) = 37,87$, $p < 0,001$, FUP1, $F(2,75) = 33,44$, $p < 0,001$, FUP2, $F(2,75) = 36,80$, $p < 0,001$) mit einer geringeren Wiedererkennungensleistung für MCI im Vergleich zu HC und SCD (je $p < 0,001$). HC und SCD unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,7$).

Für HC, $F(1,6, 74,41) = 2,40$, $p > 0,1$, sowie SCD, $F(2,34) = 0,63$, $p > 0,5$ gab es keine signifikante Änderung der Wiedererkennungensleistung über die drei Messzeitpunkte. Eine signifikante Abnahme der Wiedererkennungensleistung über die Zeit zeigte sich jedoch für MCI, $F(2,24) = 4,23$, $p < 0,05$ (Abb. 8).

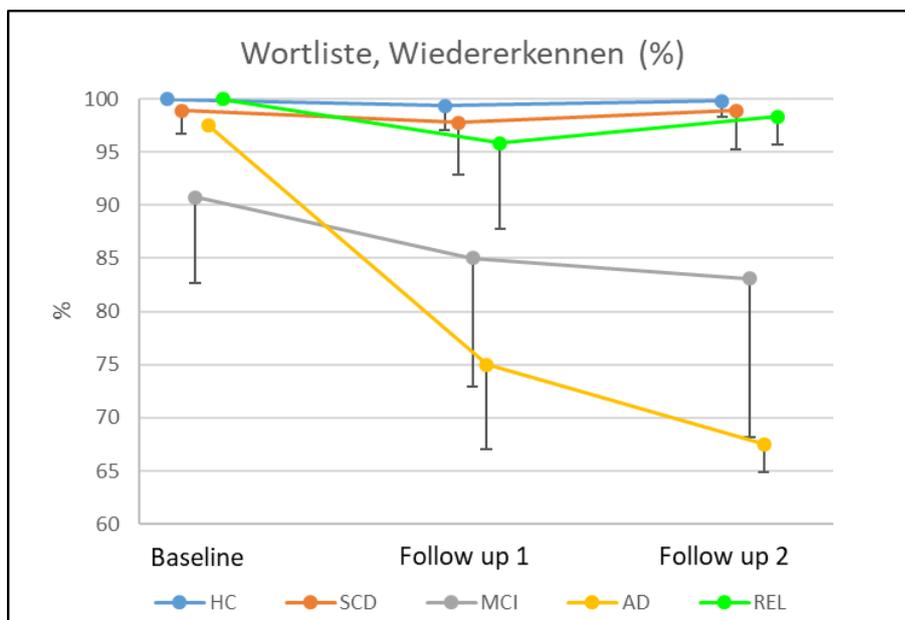


Abbildung 9: Wortliste, Wiedererkennen; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Figuren abzeichnen

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, $F(2,150) = 4,13$, $p < 0,05$, mit einer signifikant besseren Leistung im Figuren abzeichnen für FUP2 im Vergleich zu Baseline (je $p < 0,05$). Zwischen FUP1 und FUP2 sowie Baseline bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,1$). Der Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 4,75$, $p < 0,05$, war ebenfalls signifikant mit einer geringeren Leistung im Abzeichnen bei MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,01$). SCD und HC, sowie SCD und MCI unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,1$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit x Diagnosegruppe, $F(4,150) = 2,59$, $p < 0,05$.

Die getrennt durchgeführten einfaktoriellen ANOVAs zeigte bei Baseline keinen signifikanten Unterschied, $F(2,75) = 0,37$, $p > 0,9$. Die Analyse des FUP1, $F(2,75) = 4,93$, $p < 0,01$, ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Diagnosegruppe mit einer geringeren Leistung im Abzeichnen für MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,01$). Der Faktor Diagnosegruppe bei FUP2 war ebenfalls signifikant, $F(2,75) = 8,53$, $p < 0,001$, nun mit je einer geringeren Leistung im Abzeichnen für MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,05$). HC und SCD unterschieden sich jeweils nicht signifikant ($p > 0,9$).

Für HC, $F(2,92) = 17,89$, $p < 0,001$, sowie SCD, $F(1,4,24) = 4,01$, $p < 0,05$, gab es signifikante Verbesserungen über die drei Messzeitpunkte, während sich die Leistung für MCI über die Zeit nicht signifikant veränderte, $F(2,24) = 0,19$, $p > 0,8$ (Abb. 9).

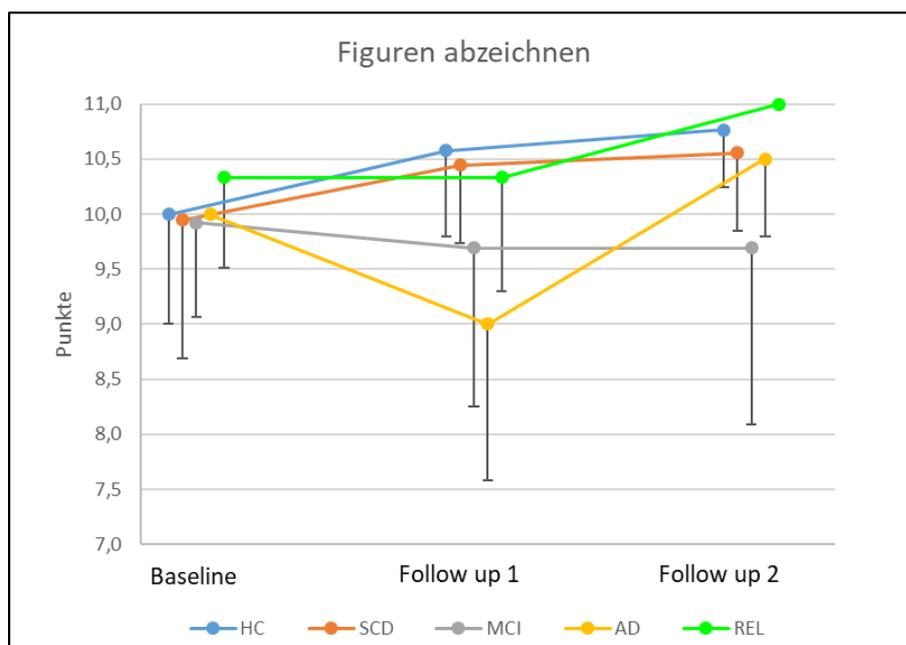


Abbildung 10: Figuren abzeichnen; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Figuren abrufen

Die mixed ANOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, $F(2,150) = 0,51$, $p > 0,6$. Der Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 32,10$, $p < 0,001$, war signifikant mit einer geringeren figuralen Abrufleistung bei MCI im Vergleich zu HC und SCD (je $p < 0,001$). SCD und HC unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,1$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit \times Diagnosegruppe, $F(4,150) = 4,21$, $p < 0,01$.

Die getrennt durchgeführten einfaktoriellen ANOVAs zeigten zu allen drei Zeitpunkten jeweils einen signifikanten Haupteffekt für die Diagnosegruppe (Baseline, $F(2,75) = 10,45$, $p < 0,001$, FUP1, $F(2,75) = 24,72$, $p < 0,001$, FUP2, $F(2,75) = 42,74$, $p < 0,001$) mit je einer geringeren figuralen Abrufleistung für MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,05$ bei Baseline, $p < 0,001$ bei FUP1 und FUP2). HC und SCD unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,1$).

Für HC, $F(2,92) = 6,08$, $p < 0,01$, sowie SCD, $F(2,34) = 4,57$, $p < 0,05$, gab es signifikante Verbesserungen im figuralen Abruf über die drei Messzeitpunkte, während sich die Leistung für MCI über die Zeit nicht signifikant veränderte mit $F(2,24) = 1,74$, $p > 0,1$ (Abb. 10).

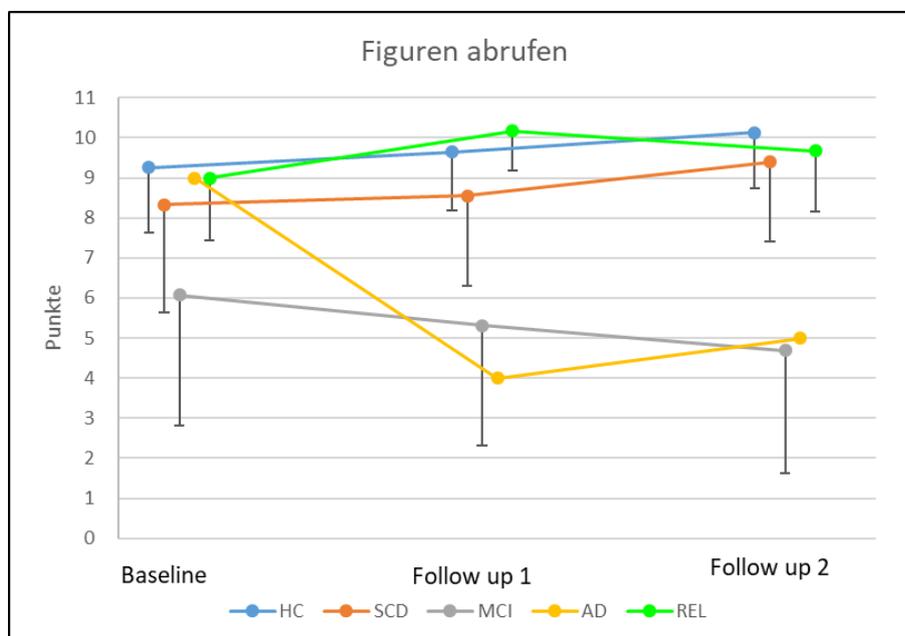


Abbildung 11: Figuren abrufen; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

TMT A

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 7,11$, $p < 0,001$, mit signifikant längeren Bearbeitungszeiten für MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,01$). Der Faktor Zeit, $F(1.7,130.6) = 2,47$, $p > 0,08$, sowie der Interaktionseffekt Zeit \times Diagnose, $F(3.5,130.6) = 1,30$, $p > 0,2$, waren nicht signifikant (Abb. 11).

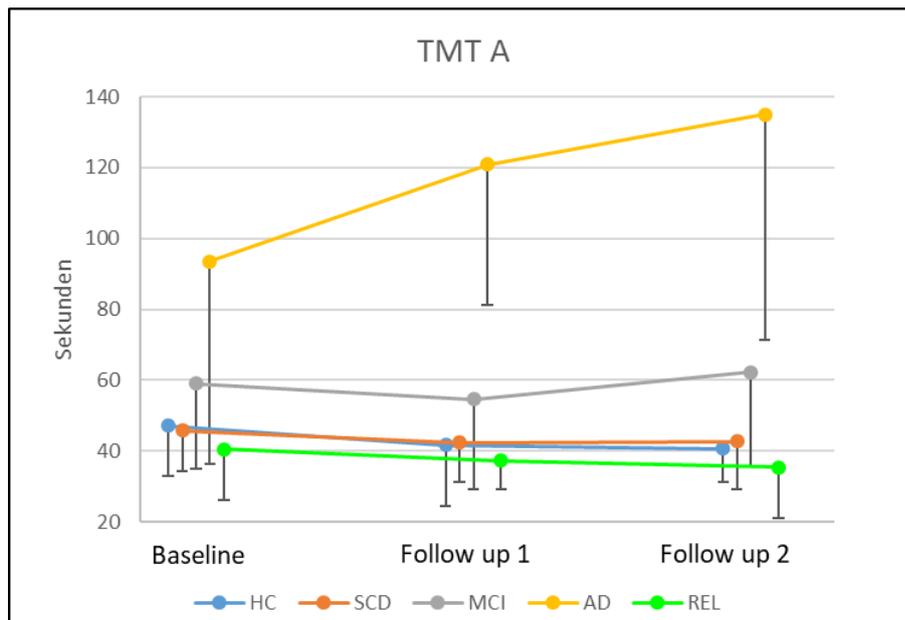


Abbildung 12: TMT A; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

TMT B

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, $F(2,144) = 3,1$, $p < 0,05$. Die Bearbeitungszeiten zwischen Baseline, FUP1 und FUP2 erzielten in den paarweisen Einzelvergleichen jeweils keine statistische Signifikanz ($p > 0,07$). Der Faktor Diagnosegruppe, $F(2,72) = 13,07$, $p < 0,001$, war ebenfalls signifikant mit einer längeren Bearbeitungszeit bei MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,01$). HC und SCD unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,1$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse keinen signifikanten Interaktionseffekt Zeit \times Diagnose, $F(4,144) = 1,32$, $p > 0,2$ (Abb. 12).

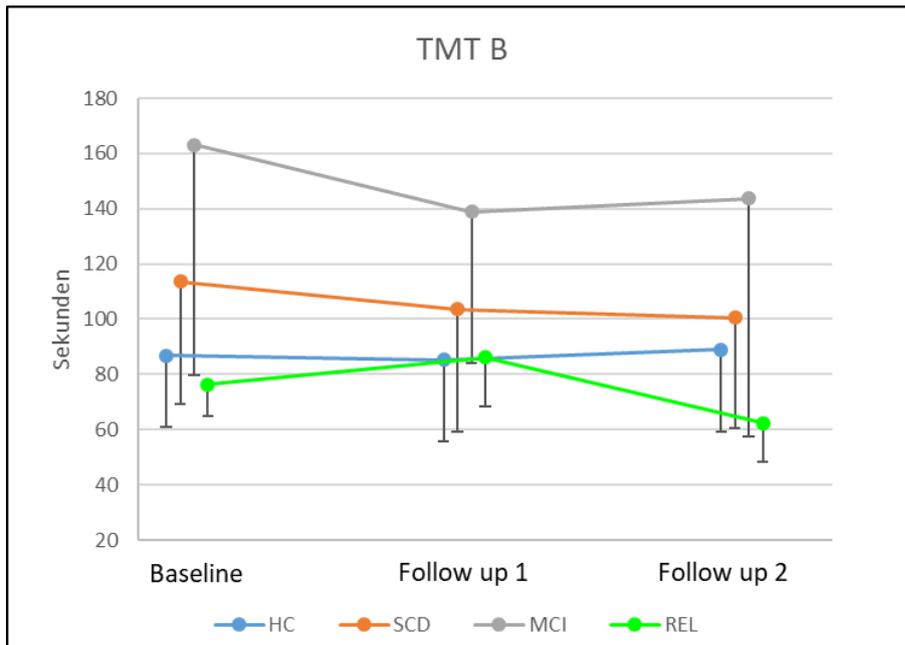


Abbildung 13: TMT B; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren; es lagen keine Daten zu Probanden der AD-Gruppe vor (Mittelwerte – SD)

Zahlenspanne vorwärts

Die mixed ANOVA zeigte keine signifikanten Haupteffekte, weder für den Faktor Zeit, $F(2,150) = 0,8, p > 0,4$ noch für den Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 1,22, p > 0,3$. Der Interaktionseffekt Zeit \times Diagnosegruppe, $F(4,150) = 0,25, p > 0,9$, wies für dieses Testverfahren ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis auf (Abb. 13).

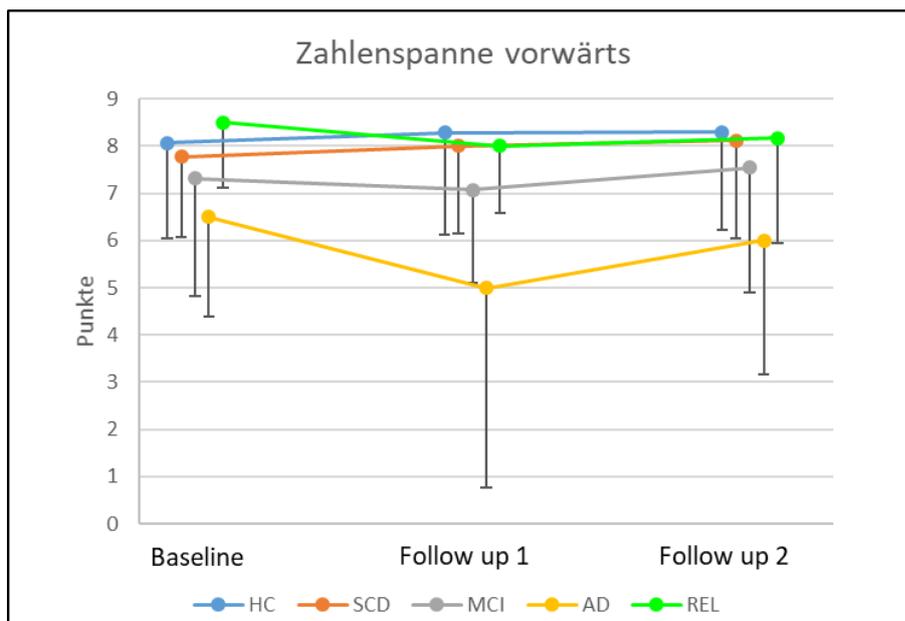


Abbildung 14: Zahlenspanne vorwärts; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Zahlenspanne rückwärts

Die mixed ANOVA zeigte keine signifikanten Haupteffekte für dieses Testverfahren, weder für den Faktor Zeit, $F(1.8,134.6) = 2,82$, $p > 0,06$, noch für den Faktor Diagnosegruppe, $F(2,73) = 1,99$, $p > 0,1$. Der Interaktionseffekt, Zeit \times Diagnosegruppe, $F(3.7,134.6) = 1,24$, $p > 0,2$, war ebenfalls nicht signifikant (Abb. 14).

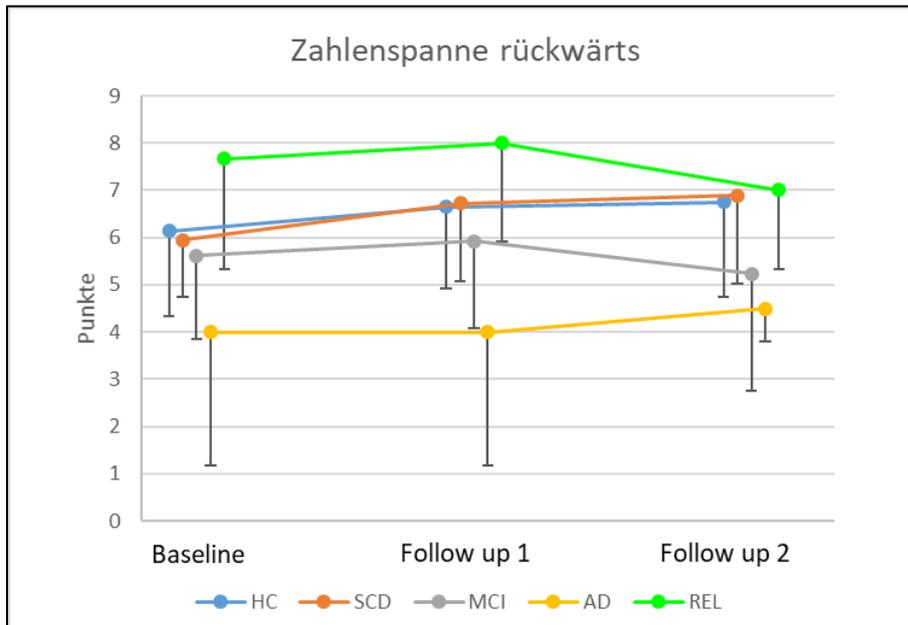


Abbildung 15: Zahlenspanne rückwärts; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Logisches Gedächtnis, unmittelbarer Abruf

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, $F(2,150) = 11,49$, $p < 0,001$, mit einer besseren Leistung im logischen Gedächtnis (unmittelbarer Abruf) im FUP2 im Vergleich zu FUP1 ($p < 0,05$) und Baseline ($p < 0,001$), sowie in FUP1 zu Baseline. ($p < 0,01$). Der Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 53,26$, $p < 0,001$, wies ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt auf mit einer geringeren Leistung im logischen Gedächtnis (unmittelbarer Abruf) bei MCI im Vergleich zu HC und SCD ($p < 0,001$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit \times Diagnosegruppe, $F(4,150) = 3,8$, $p < 0,01$.

Die getrennt durchgeführten einfaktoriellen ANOVAs zeigten zu allen drei Zeitpunkten jeweils einen signifikanten Haupteffekt für die Diagnosegruppe (Baseline, $F(2,75) = 25,03$, $p < 0,001$, FUP1, $F(2,75) = 56,65$, $p < 0,001$, FUP2, $F(2,75) = 34,05$, $p < 0,001$) mit einer geringeren Abruffleistung für MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p <$

0,001). HC und SCD unterschieden sich signifikant bei FUP1 ($p < 0,01$), nicht aber bei Baseline oder FUP2 ($p > 0,6$).

Für HC, $F(2,92) = 29,30$, $p < 0,001$ sowie SCD, $F(2,34) = 3,79$, $p < 0,05$, verbesserten sich die Leistungen im logischen Gedächtnis (unmittelbarer Abruf) über die Zeitpunkte signifikant, während sich die Leistungen im logischen Gedächtnis (unmittelbarer Abruf) für MCI nicht signifikant verbesserten, $F(2,24) = 0,88$, $p > 0,4$ (Abb. 15).

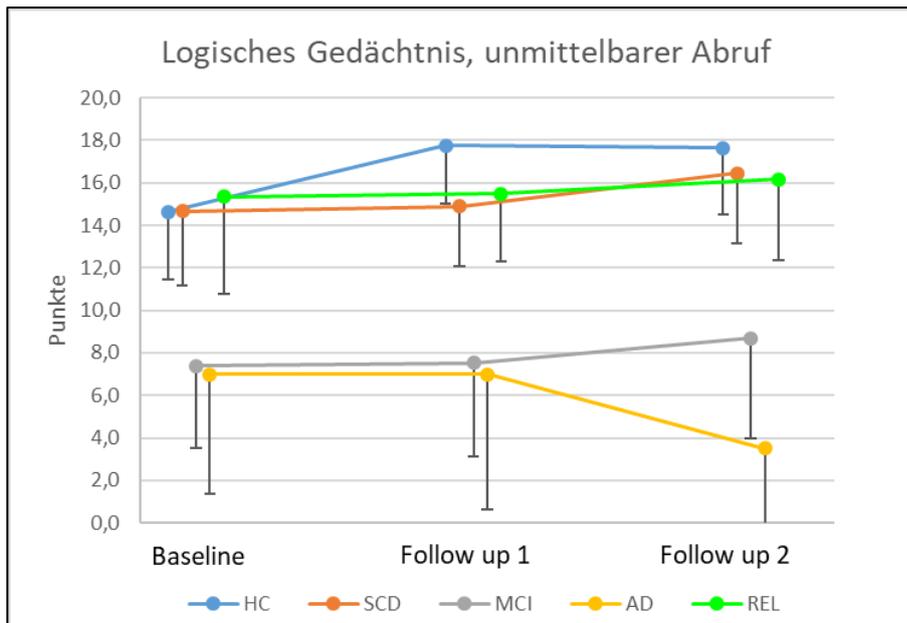


Abbildung 16: Logisches Gedächtnis, unmittelbarer Abruf; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

Logisches Gedächtnis, verzögerter Abruf

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, $F(2,150) = 23,50$, $p < 0,001$, mit einer besseren Leistung im logischen Gedächtnis (verzögerter Abruf) im FUP2 im Vergleich zu FUP1 ($p < 0,01$) und Baseline ($p < 0,001$), sowie in FUP1 zu Baseline ($p < 0,001$). Der Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 62,82$, $p < 0,001$, wies ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt auf mit einer deutlich geringeren Leistung im logischen Gedächtnis (verzögerter Abruf) bei MCI im Vergleich zu HC und SCD ($p < 0,001$); SCD und HC unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,1$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit \times Diagnosegruppe, $F(4,150) = 3,19$, $p < 0,05$.

Die getrennt durchgeführten einfaktoriellen ANOVAs zeigten zu allen drei Zeitpunkten jeweils einen signifikanten Haupteffekt für die Diagnosegruppe (Baseline, $F(2,75) =$

38,74, $p < 0,001$, FUP1, $F(2,75) = 46,01$, $p < 0,001$, FUP2, $F(2,75) = 51,63$, $p < 0,001$) mit einer geringeren Leistung für MCI im Vergleich zu HC und SCD ($p < 0,001$). HC und SCD unterschieden sich signifikant bei FUP1 ($p < 0,05$), nicht aber bei Baseline oder FUP2 ($p > 0,3$).

Für HC, $F(2,92) = 44,49$, $p < 0,001$ sowie SCD, $F(2,34) = 5,25$, $p < 0,01$, verbesserten sich die Leistungen im logischen Gedächtnis (verzögerter Abruf) über die Zeitpunkte, während sich die Leistungen im logischen Gedächtnis (verzögerter Abruf) für MCI nicht signifikant über die Zeit verbesserten, $F(2,24) = 2,61$, $p < 0,1$ (Abb. 16).

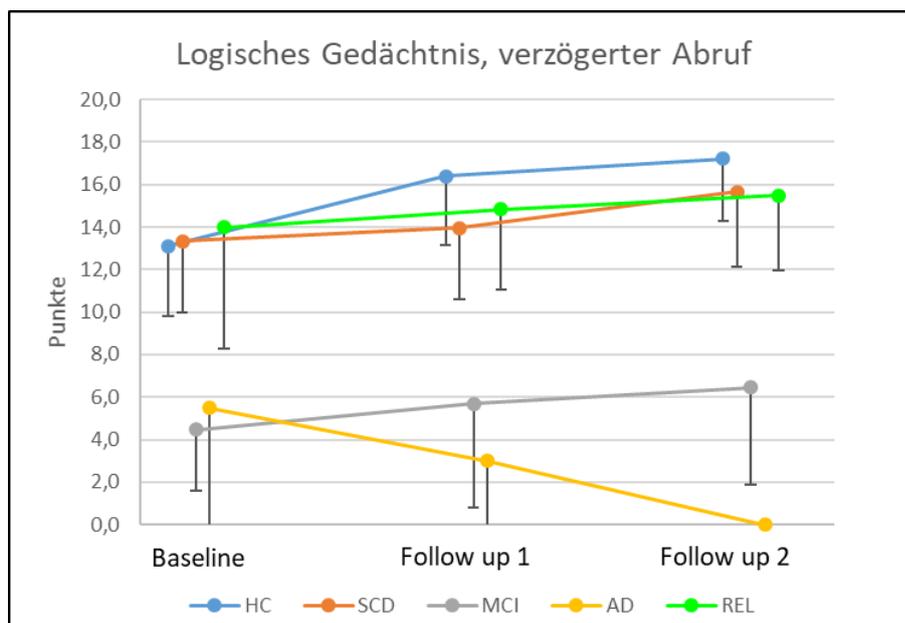


Abbildung 17: Logisches Gedächtnis, verzögerter Abruf; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mittelwerte – SD)

SDMT

Die mixed ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Diagnosegruppe, $F(2,75) = 13,28$, $p < 0,001$, mit einer geringeren Leistung im SDMT bei MCI im Vergleich zu HC ($p < 0,001$) und SCD ($p < 0,05$). Darüber hinaus ergab die Varianzanalyse keinen signifikanten Effekt für den Faktor Zeit, $F(1,7,127,7) = 2,35$, $p > 0,1$, und keinen signifikanten Interaktionseffekt für Zeit \times Diagnosegruppe, $F(3,4, 127,7) = 2,0$, $p > 0,1$ (s. Abb. 17).

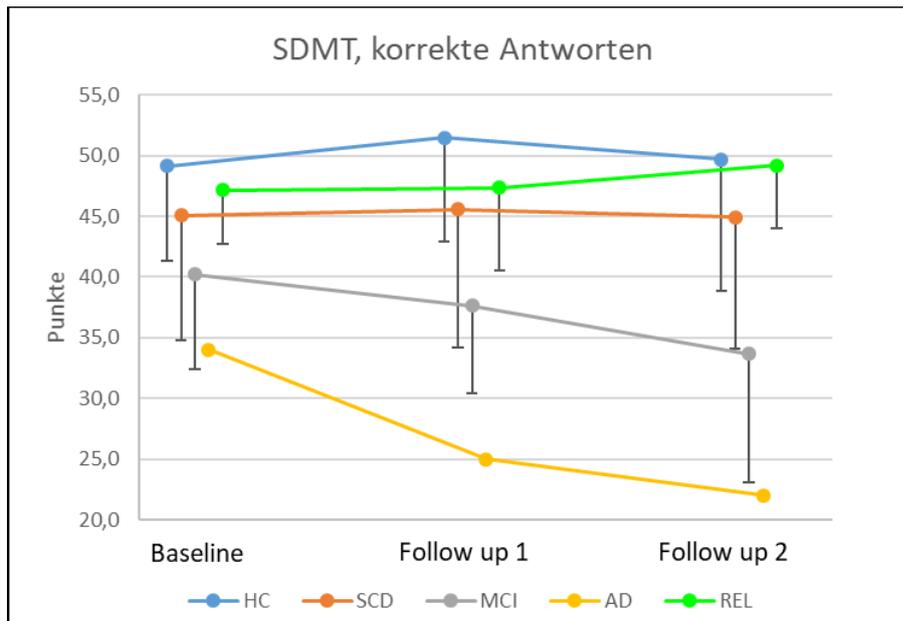


Abbildung 18: SDMT, korrekte Antworten; Gruppenverläufe über einen Zeitraum von 2 Jahren, es lagen nur Werte von einem AD-Probanden vor (Mittelwerte – SD)

3.2.3 Biomarker im Liquor

Für die Biomarker im Liquor wurden einzelne univariate Varianzanalysen mit den Diagnosegruppen HC, SCD durchgeführt. Insgesamt wurden 43 Liquorproben analysiert (s. Tab. 7). Für pTau 181 ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied, $F(4,38) = 9,14$, $p < 0,001$. Post-hoc t-Tests (Bonferroni-korrigiert) zeigten signifikante Unterschiede für pTau 181 zwischen AD und allen anderen Gruppen: AD im Vergleich zu SCD und MCI (jeweils $p < 0,01$), AD im Vergleich zu HC und REL (jeweils $p < 0,001$) mit höheren Werten in der Gruppe der AD-Probanden. Andere Gruppenunterschiede waren nicht statistisch signifikant (alle $p > 0,9$) (Tab. 7).

Auch für $A\beta_{42/40}$ zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt, $F(4,38) = 5,38$, $p < 0,01$). In post-hoc t-Tests (Bonferroni-korrigiert) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen AD und HC, sowie zwischen AD und REL (jeweils $p < 0,01$) deutlich, wobei die AD-Probanden die niedrigeren Werte aufwiesen. Alle anderen Gruppenvergleiche waren nicht signifikant (alle $p > 0,08$) (Tab. 7).

Signifikante Gruppenunterschiede fanden sich ebenfalls für $A\beta_{42/pTau 181}$, $F(4,38) = 8,90$, $p < 0,001$. In den Bonferroni-korrigierten post-hoc t-Tests zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen AD und HC ($p < 0,001$), ebenso

zwischen AD und SCD ($p < 0,01$), sowie zwischen AD und REL ($p < 0,01$). Alle anderen Gruppenunterschiede waren nicht statistisch signifikant (alle $p > 0,1$).

Biomarker	HC	SCD	MCI	AD	REL
CSF	(n=20)	(n=4)	(n=8)	(n=6)	(n=5)
pTau 181 (pg/ml), MW (SD)	46,68 (15,1)	53,28 (14,6)	60,29 (22,3)	98,85 (28,9)	48,42 (16,2)
A β _{42/40} , MW (SD)	0,095 (0,018)	0,092 (0,023)	0,084 (0,0311)	0,055 (0,022)	0,107 (0,010)
A β ₄₂ /pTau 181, MW (SD)	17,3 (4,2)	17,86 (6,6)	11,91 (6,4)	5,29 (4,1)	17,78 (2,6)

Tabelle 7: Ergebnisse der Bestimmung von pTau 181, A β _{42/40} und A β ₄₂/pTau 181 im Liquor (CSF) von 43 der 168 eingeschlossenen Probanden. Daten sind Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD)

4. Diskussion

Der klinische Verlauf der Alzheimer-Erkrankung stellt ein Kontinuum zwischen dem normalen kognitiven Altern und einem vollständigen Verlust aller höheren kognitiven Funktionen dar. Diagnostiziert und behandelt wird das Krankheitsbild dabei bislang in seinem letzten Tertial, und auch dies nur symptomatisch. Zukünftige therapeutische Strategien zielen nunmehr auf eine kausale Intervention ab, weshalb eine frühe – idealerweise prädementielle – Identifikation von Betroffenen zunehmend an Bedeutung gewinnt. Solange hierzu keine pathognomonischen Biomarker existieren erfordert diese frühe Identifikation eine genaue Kenntnis des klinischen Phänotyps nicht nur des Vollbilds der Erkrankung im Stadium der Demenz, sondern auch seiner Prodromalstadien. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob neue Algorithmus-basierte Analyseverfahren dabei helfen können, bestehende Phänotypbeschreibungen zu verfeinern. Darüber hinaus sollten neuropsychologische Testverfahren auf ihre Eignung geprüft werden, frühe Stadien zu erkennen und im zeitlichen Verlauf zu beschreiben.

Zur Hypothese 1: Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es mit der Methode eines halbautomatisierten Data Mining Verfahrens möglich ist, große Datenbanken, wie z.B. die Medline, auf klinische Beschreibungen hin zu durchsuchen und auf diese Weise eine umfangreiche Phänotypbeschreibung zu erstellen, die auch seltener Symptome einer Erkrankung enthält.

Zur Hypothese 2: Mittels neuropsychologischer Testverfahren ließen sich Patienten in einem leichtgradigen Stadium einer Alzheimer-Demenz von Gesunden sowie Probanden mit einem möglichen Prodromalstadium unterscheiden. Es fand sich dabei eine gute bis hervorragende Aussagekraft für die diagnostische Abgrenzung durch folgende Testverfahren: die „Wortliste, verzögerter Abruf“ des ADAS-cog 13, den Untertest „Logisches Gedächtnis, verzögerter Abruf“ der Wechsler Memory Scale IV, den Mini-Mental-Status Test, den Untertest „Figuren abrufen“ des ADAS-cog 13, den Untertest „Wortliste, Lernleistung“ des ADAS-cog 13, den Untertest „Logisches Gedächtnis, unmittelbarer Abruf“ der Wechsler Memory Scale IV und den Trail Making Test Teil B sowie die Untertests „Wortliste, wiedererkennen“ des ADAS-cog 13, die Verbale Flüssigkeit, den Trail Making Test Teil A und die „Korrekten Antworten“ des Symbol Digit Modalities Test.

Mögliche Vorstufen einer Alzheimer-Demenz zeigen v.a. Einbußen in verbalen Abruftests. So habe ich in dieser Arbeit zeigen können, dass die Konversion eines MCI

zur Alzheimer-Demenz im Folgejahr am besten durch die Untertests „Wortliste, verzögerter Abruf“ und „Wortliste, wiedererkennen“ des ADAS-cog 13 vorhergesagt wird. Als zeitsensible Messinstrumente für kognitive Veränderungen von möglichen Prodromalstadien der Alzheimer-Demenz erwiesen sich in meiner Arbeit ebenfalls der Untertest „Wortliste, verzögerter Abruf“ des ADAS-cog 13 und, für Probanden der MCI-Gruppe, auch der Untertest „Wortliste, wiedererkennen“ des ADAS-cog 13.

4.1 Phänotypbeschreibung der Alzheimer-Erkrankung mittels Data Mining

Es konnte hier gezeigt werden, dass die beschriebene automatisierte Extraktion von mit einer zuvor definierten Erkrankung annotierten Worten aus einem schwer überschaubaren Datensatz biomedizinischer Veröffentlichungen, gefolgt von einer Überarbeitung durch erfahrene Neurologen zu einer aussagekräftigen und klinisch relevanten Phänotyp-Beschreibung führt (Fontaine et al., 2015).

Einige der gefundenen, den Phänotyp betreffenden Assoziationen waren dabei im Hinblick auf die derzeit im MeSH-Thesaurus oder der Human Phenotype Ontology verfügbaren Annotationen neu. So nennt beispielsweise der MeSH-Eintrag für die Alzheimer-Krankheit als klinische Charakteristika lediglich eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, des Urteilsvermögens, der Aufmerksamkeitsspanne, der Fähigkeit Probleme zu lösen, eine Apraxie und letztlich einen globalen Verlust kognitiver Fähigkeiten (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>, Abfrage vom 26.09.2020). Auch die in der Human Phenotype Ontology Datenbank mit der Alzheimer-Erkrankung assoziierten Begriffe bilden den Phänotypen nur unvollständig ab (<https://hpo.jax.org/app>, Abfrage vom 26.09.2020). Der hier dargestellte Ansatz könnte daher dazu eingesetzt werden, die in verschiedenen Datenbanken bestehenden Annotationen zu erweitern.

Auch im klinischen Alltag verwendete Kriteriensysteme wie ICD-10, DSM-5 (Falkai & Wittchen, 2015) oder die NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984), sind wenig umfassend in der Beschreibung des Phänotyps der Alzheimer-Erkrankung, obwohl sie sich auf deren klinische Diagnose beziehen und Biomarker noch keinen Eingang in diese Charakterisierungen gefunden haben. Symptome weniger häufiger Subtypen wie der posterioren Variante (Posteriore Kortikale Atrophie), der frontalen Variante oder der logopenischen Aphasie werden durch sie nicht beschrieben. Durch die von mir verwendete Methode wurden dagegen nicht nur das klinische Erscheinungsbild

kennzeichnende Begriffe dieser seltenen (aber Demenz-Experten gut bekannten) Unterformen gefunden, sondern auch solche, die zum Beispiel nur bei raren hereditären Formen beschrieben wurden. Hierzu gehört die Paraparese, die bei einigen Alzheimer-Familien mit einer Präsenilin 1 (PSEN1)-Mutation gefunden wurde (Karlstrom et al., 2008).

Der auf diese Weise beschriebene Phänotyp ist weiter ergänzbar, da sich interessanterweise einzelne, durchaus nicht untypische Merkmale der Alzheimer-Erkrankung im Datensatz der mit dem MeSH-Schlagwort „Alzheimer Disease“ annotierten Abstracts seltener als im Rest der PubMed-Datenbank fanden. Aus diesem Grund fanden sie keinen Eingang in die Beschreibung. Zu diesen Symptomen gehörten zum Beispiel die im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung nicht selten auftretende Inkontinenz oder auch epileptische Anfälle. Eine auf Vollständigkeit zielende klinische Charakterisierung sollte daher in zukünftigen Studien eine Bearbeitung der gesamten automatisch generierten Wortliste zur Grundlage haben.

Neben der klinischen Anwendung kann die hier beschriebene Methode der Erweiterung bestehender Phänotypenbeschreibungen auch dabei helfen, potentielle neue Assoziationen von Genen oder auch chemischen Substanzen (z.B. Medikamenten) mit einer Erkrankung aufzuzeigen. So wurden die hier beschriebenen Daten bereits für entsprechende weitere Untersuchungen eingesetzt, bei denen zunächst Phänotypenbeschreibungen weiterer neurodegenerativer Erkrankungen erstellt, und diese dann gemeinsam mit Daten assoziierter Gene Korrelationsanalysen unterzogen wurden (Fontaine et al., 2015). Dabei konnten neue Assoziationen von Medikamenten und Genen mit diesen Erkrankungen aufgedeckt werden. Ein Beispiel hierfür ist das Dopamin D2-Rezeptor-Gen (DRD2), dessen Verbindung mit der Alzheimer-Erkrankung im Gegensatz zu anderen Dopaminrezeptor-Genen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht nachgewiesen werden konnte. Während Polymorphismen in den Dopaminrezeptor-Genen DRD1, DRD 3 und DRD4 mit BPSD bei der Alzheimer-Erkrankung assoziiert werden konnten (Holmes et al., 2001; Pritchard et al., 2009; Sato et al., 2009; Sweet et al., 1998), gelang dies für das DRD2-Gen bisher nicht. Die Ergebnisse der oben beschriebenen Korrelationsanalysen hingegen legen eine Assoziation auch dieses Gens mit nicht-kognitiven Symptomen der Alzheimer-Erkrankung nahe (Fontaine et al., 2015), was in künftigen Studien näher untersucht werden sollte.

Limitationen dieses Ansatzes ergeben sich v.a. aus dem Zeitaufwand für die Prozedur der manuellen Überarbeitung der automatisiert erstellten Wortlisten. So mussten beispielsweise zeitintensive Literaturrecherchen unternommen werden, bei denen zugrundeliegende Publikationen darauf geprüft wurden, ob es sich bei einer Assoziation eines Symptom-beschreibenden Begriffs tatsächlich um eine positive Assoziation handelte.

4.2 Phänotypisierung über neuropsychologische Testverfahren

4.2.1 Alzheimer-Demenz

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass das leichtgradige Stadium der Alzheimer-Demenz psychometrisch v.a. durch Einbußen im Bereich des sowohl verbalen als auch figuralen episodischen Gedächtnisses, der kognitiven Flexibilität, aber auch der verbalen Flüssigkeit und der psychomotorischen Geschwindigkeit gekennzeichnet ist.

Dies befindet sich in Übereinstimmung mit der bestehenden Literatur zur Neuropsychologie der Alzheimer-Erkrankung, die zu großen Teilen aus den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts stammt, in dem das Wissen um und die Verfügbarkeit von paraklinischen Biomarkern noch begrenzt war (Übersichtsarbeiten bspw. bei Salmon, 2000 und Weintraub et al., 2012).

So kam eine Studie zur diagnostischen Genauigkeit verschiedener Testverfahren mit 98 Probanden, bei denen durch Autopsie (n = 33) oder klinisch nach den NINCDS/ADRDA-Kriterien (n = 65) eine sehr leichtgradige (≥ 24 Punkte im MMST) Alzheimer-Erkrankung festgestellt worden war, und 98 nach Alter, Bildung und Geschlecht gematchten Probanden (Salmon et al., 2002) zu einem ähnlichen Ergebnis wie meine Arbeit. Salmon et al. (2002) fanden eine exzellente Sensitivität und Spezifität für eine Reihe von Einzeltests. Dazu gehörten die Lernleistung und der verzögerte Abruf des California Verbal Learning Test (CVLT) (ein Verfahren zur Erfassung verbaler Gedächtnisleistungen), der verzögerte Abruf in einem nicht näher beschriebenen Test des logischen Gedächtnisses, der verzögerte Abruf visueller Gedächtnisinhalte sowie die kategoriale verbale Flüssigkeit. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Alzheimer-Gruppe bei Salmon et al. (2002) auch Fälle mit einer Lewy-Körperchen-Erkrankung beinhaltete („probable Lewy body variant (LBV) of AD“), ohne dass ihr genauer Anteil an der Gesamtkohorte angegeben wurde.

Interessanterweise zeigten in der vorliegenden Arbeit insbesondere die Einzeltests, die einen verzögerten Abruf der erlernten Informationen zum Gegenstand hatten, die beste Differenzierung zwischen leichtgradigen Stadien der Alzheimer-Demenz und gesunden Kontrollprobanden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Welsh et al. (1991), die Gedächtnisaufgaben der CERAD-Plus Testbatterie auf eben diese Eignung hin untersuchten. In einem Vergleich von je 49 Alzheimer-Patienten in einem sehr leichtgradigen Stadium (≥ 24 Punkte im MMST), einem mittelgradigen Stadium (19 bis 24 Punkte im MMST) und einem schwergradigen Stadium (10 bis 19 Punkte im MMST) mit 49 hinsichtlich Alter und Bildung gematchten Kontrollprobanden ohne kognitive Einbußen fanden sie die beste Diskriminationsfähigkeit bei der Anzahl der nach 10 Minuten verzögert abgerufenen Worte der CERAD Wortliste mit einer korrekten Klassifikation von 94% der Kontrollprobanden, 86% der leichtgradig und jeweils 96% der mittel- und schwergradig betroffenen AD-Probanden. Damit war dieser Untertest anderen Gedächtnisaufgaben der CERAD-Plus Testbatterie, wie der Lernleistung im sofortigen Abruf bei den drei Durchgängen und dem Wiedererkennen bei Abfrage der Wortlisten überlegen.

Während Übersichtsarbeiten Benennstörungen als zum neuropsychologischen Profil der Alzheimer-Demenz zugehörig beschreiben (z.B. Peña-Casanova et al., 2012; Weintraub et al., 2012), fand sich in meiner Arbeit eine vergleichsweise geringe Diskriminabilität des diese kognitive Dysfunktion erfassenden Verfahrens. Hodges et al. (1991) fanden in einer Untersuchung von 52 Alzheimer-Patienten und 52 altersgematchten Kontrollprobanden signifikant schlechtere Leistungen im Boston Naming Test bei den Demenz-Patienten. In einer Version des Boston Naming Tests, bei der maximal 60 Punkte erreicht werden konnten, erzielten die Probanden mit einer Alzheimer-Erkrankung beim spontanen Benennen im Mittel 35,3 Punkte (SD 6,8) während die Kontrollgruppe auf 54,7 Punkte (SD 1,9) kam. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch González-Nosti et al. (2018) bei einem Vergleich von 32 Alzheimer-Patienten mit 32 Kontrollprobanden, bei denen sie die Fähigkeit zum mündlichen und schriftlichen konfrontativen Benennen analysierten. Hierbei benannten die Alzheimer-Patienten im ersten Versuchsansatz (mündliches Benennen) im Mittel 36,22 (SD 8,89) von 50 Zeichnungen korrekt, die Kontrollprobanden 47,13 (SD 2,81). In der zweiten Testanordnung (schriftliches Benennen) benannten die Alzheimer-Probanden 7,00 (SD 3,02) von 15 Zeichnungen korrekt, die Kontrollprobanden 11,81 (SD 2,49). Zwar stehen diese Ergebnisse in einem vermeintlichen Widerspruch zu

denen meiner Arbeit. Grundsätzlich erscheint aber ein Vergleich schwierig, da die Analyseverfahren eine unterschiedliche Zielsetzung hatten. In den erwähnten Publikationen wurden, wie im Großteil der hierzu verfügbaren Literatur, Gruppenunterschiede in den Mittelwerten von neuropsychologischen Verfahren untersucht. Hier dagegen wurde mittels der ROC-Kurvenanalyse, bei der die Sensitivität gegen das Komplement der Spezifität eines Tests aufgetragen wurden, die diagnostische Güte von Verfahren und damit der durch sie untersuchten kognitiven Domänen geprüft. Indes könnte der unterschiedliche Demenz-Schweregrad der untersuchten Alzheimer-Probanden eine weitere Erklärung für die unterschiedliche Bewertung ihrer diskriminativen Eignung in der vorliegenden Arbeit gegenüber den früheren Studien (Gonzalez-Nosti et al., 2018; Hodges et al., 1991) sein. Während in dieser Arbeit der initiale MMST der Alzheimer-Patienten im Mittel 24,0 Punkte betrug, lag er bei den von Hodges et al. (1991) beschriebenen Alzheimer-Probanden bei 19,5 und bei den von González-Nosti et al. (2018) getesteten Alzheimer-Probanden bei 18,56 Punkten. Zu diesem Erklärungsansatz passt auch das Ergebnis einer Studie von Bayles und Tomoeda (1983), die in einem Vergleich der Fähigkeit zum Benennen von 11 leichtgradig und 18 mittelgradig dementen Alzheimer-Patienten mit 33 Kontrollprobanden signifikante Unterschiede lediglich zwischen den letzten beiden Gruppen fanden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen des Weiteren die Annahme, dass keiner der beiden Subtests zur Zahlenspanne ein trennscharfes Verfahren zur Identifikation leichtgradig betroffener Alzheimer-Patienten darstellt. Die Studienlage zur Zahlenspanne, mit der v.a. Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne vorwärts) und Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne rückwärts) untersucht werden, ist widersprüchlich. In einer Metaanalyse zum Arbeitsgedächtnis in frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung fanden Huntley und Howard (2010) sowohl Arbeiten, in denen bei Erfassung der Zahlenspanne die Leistungen der AD-Gruppe unter denen der gesunden Kontrollen lagen (z.B. Kopelman, 1985), als auch solche, bei denen keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen waren (R. J. Perry und Hodges, 2000). Als Grund diskutierten die Autoren die unterschiedlichen Demenzschweregrade der in die Studien eingeschlossenen Probanden. Obgleich plausibel, kann dieser Erklärungsansatz nicht als abschließend belegt betrachtet werden. So maßen z.B. Perry et al. (2000) auch bei schwerer betroffenen Alzheimer-Patienten (MMST 20,4 Punkte, SD 2,0 Punkte; n = 14) sowohl in der Zahlenspanne vorwärts als auch in der Zahlenspanne rückwärts Werte, die

denen der leichter betroffenen Patienten (MMST 26,1 Punkte, SD 1,6 Punkte; n = 13) und denen der gesunden Kontrollprobanden entsprachen. Andere Studien hingegen fanden signifikante Abweichungen bereits bei MCI-Patienten (z.B. Kessels et al., 2015; Muangpaisan et al., 2010). Kessels et al. (2015) z.B. beschrieben die Werte der MCI-Patienten (MMSE 26,7 Punkte, SD 1,0; n = 11) in beiden Zahlenspannen-Tests als zwischen den Alzheimer-Patienten (MMST 19,0 Punkte, SD 3,3; n = 14) und denen der Kontrollprobanden (n = 25) liegend. Kritisch ist zu den meisten Studien zur Zahlenspanne bei der Alzheimer-Krankheit und ihren Vorstufen die in den meisten Fällen geringe Anzahl von Probanden in den einzelnen Gruppen anzumerken. Auch diese methodische Limitation mag die divergenten Forschungsergebnisse zu einem Teil erklären.

Die diskriminativen Eigenschaften der als hierfür geeignet festgestellten Tests wurden in meiner Arbeit für die Abgrenzung von Personen mit Alzheimer-Demenz gegenüber nicht-dementen Probanden geprüft. Zur Beurteilung ihres differentialdiagnostischen Werts bezüglich der Unterscheidung einer Alzheimer-Demenz von anderen Demenz-Erkrankungen könnten in weiterführenden Studien auch Patienten mit anderen dementiellen Pathologien eingeschlossen werden.

4.2.2 Prodromalstadien

Bei Patienten mit subjektiven oder nur leichtgradigen Hirnleistungsstörungen besteht, wie oben beschrieben, ein erhöhtes Risiko einer weiteren kognitiven Verschlechterung mit letztlich Entwicklung eines dementiellen Syndroms. In vielen dieser Fälle umfasst die paraklinische Diagnostik neben einer Untersuchung von Blutparametern lediglich eine zerebrale Bildgebung. Eine ätiologische Zuordnung gelingt damit oft nicht, so dass es bei einer deskriptiven Diagnose bleibt, die den Schweregrad und ggfs. noch das psychometrische Profil beschreibt (SCD, „amnesic MCI“, „multiple-domain MCI“). Invasivere Maßnahmen, wie eine Lumbalpunktion, die weitere Hinweise liefern könnte und damit auch eine präzisere Beurteilung der Prognose ermöglichen würde, werden von den Betroffenen oft mangels direkter differentialtherapeutischer Bedeutung nicht gewünscht. Auch die aktuell gültige „S3-Leitlinie Demenz“ (Deuschl & Maier, 2016) bleibt in ihrer Empfehlung einer routinemäßigen Lumbalpunktion sogar in der Erstdiagnostik einer Demenz unverbindlich. Wird sie doch durchgeführt, erlaubt selbst das Wissen um einen eventuell pathologischen Status der Neurodegenerationsmarker A β und Tau/pTau keine Vorhersage des kurz- bis mittelfristigen klinischen Verlaufs. Daher sind

neuropsychologische Marker und Testverfahren, die sie erfassen, von enormer praktischer Bedeutung. Um eine Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen, müssen diese Verfahren dabei in der Lage sein, auch geringe subklinische Veränderungen als Korrelat einer fortschreitenden Neurodegeneration im Verlauf abzubilden.

Das kognitive Profil der MCI-Probanden war in dieser Studie durch die Einschlusskriterien der DELCODE-Studie vorgegeben (Jessen et al., 2018). Dabei war das Vorliegen einer Gedächtnisstörung, festgestellt über eine Abweichung von über 1,5 SD vom Normwert im verzögerten Abruf der Wortliste der Neuropsychologischen Testbatterie CERAD-Plus, per Protokoll gefordert. Nur Probanden mit einem amnestischen MCI wurden in die Studie eingeschlossen.

Neben der Charakterisierung des amnestischen Syndroms durch die Testung des verzögerten Wortabrufs, stellt dieses Verfahren in dieser Arbeit darüber hinaus sowohl in der Gruppe der MCI-Probanden als auch in der der SCD-Probanden ein zeitsensitives Messinstrument und damit einen zur Beurteilung des Verlaufs geeigneten Parameter dar. Dies gelingt mit dieser Untersuchung also noch vor dem Auftreten objektivierbarer kognitiver Defizite, die über das Altersmaß hinausgehen. In diesem Zusammenhang interessant sind Beobachtungen von Riley et al. (2011). Die Arbeitsgruppe untersuchte 121 bei Einschluss in die Studie und über den gesamten Studienverlauf kognitiv normale ältere Teilnehmer über einen Beobachtungszeitraum von im Mittel 7,5 Jahren. Nach ihrem Tod wurde bei den Probanden eine Autopsie, und nach dem Ergebnis der zerebralen Histopathologie eine Zuordnung zur Gruppe der pathologisch normalen Probanden ($n = 89$) oder der präklinischen Alzheimer-Patienten ($n = 32$) vorgenommen. Der Vergleich der Gruppen zeigte, dass präklinische AD-Patienten bereits Jahre vor Auftreten erster kognitiver Einbußen eine höhere Rate der Verschlechterung im verzögerten Wortabruf (Slope $-0,1213$, SE $0,0359$) aufwiesen als gesunde Kontrollprobanden (Slope $-0,0259$, SE $0,0213$) ($p = 0,023$), ohne dabei mit den Leistungen in einen pathologischen Bereich zu fallen.

Ein ebenfalls zeitsensitives Verfahren für die MCI-Kohorte ist in der vorliegenden Arbeit das Wiedererkennen von Begriffen einer Wortliste. Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass sich hier bereits sehr früh im Verlauf einer beginnenden Alzheimer-Demenz Veränderungen zeigen. Zu diesem Ergebnis kamen in ihrer jüngst veröffentlichten Arbeit auch Goldstein et al. (2019). Sie fanden bei Patienten mit einem amnestischen MCI, die basierend auf ihrem Liquorstatus von A β und Tau als prodromal ($n = 28$) bzw. nicht-

prodromal (n = 32) an der Alzheimer-Erkrankung leidend klassifiziert worden waren, in der Gruppe der Probanden mit einer Alzheimer-Pathologie spezifische Einbußen beim Wiedererkennen von 12 Begriffen ($p = 0,009$), die 20 bis 25 Minuten nach dem Erlernen durchmischt mit zwölf Distraktoren präsentiert wurden.

Neben ihrer Eignung zur Beschreibung des Verlaufs zeigten in meiner Arbeit sowohl der verzögerte Wortabruf als auch das Wiedererkennen der Worte einen Vorhersagewert bezüglich einer kurzfristigen Konversion (innerhalb eines Jahres) von einem MCI zu einer Alzheimer-Demenz. Diese Beobachtung steht im Einklang mit früheren Studien zu neuropsychologischen Prädiktoren eines entsprechenden Stadienwechsels der Hirnleistungsstörung (siehe Übersichtsarbeit von Gainotti et al., 2014). Ähnliche Resultate wurden auch kürzlich von De Simone et al. (2019) beschrieben, die 80 Patienten mit einem amnestischen MCI über einen Zeitraum von jeweils mindestens 3 Jahren beobachteten, von denen 39 zu einer Alzheimer-Demenz konvertierten. Als Kontrollprobanden (HC) dienten 62 nach Alter und Bildung gematchte gesunde Personen. Insbesondere die Leistungen im Wiedererkennen waren in dieser Publikation geeignet, die Gruppen der stabilen amnestischen MCI-Probanden (s-MCI) von den Konvertiten (c-MCI) zu unterscheiden. Die Werte für die Diskriminabilität (d') in der Rekognitionstestung lagen bei Teilnehmern in der Gruppe der s-MCI signifikant ($p < 0,01$) unter denen der Teilnehmer der Gruppe der HC. Weiter erreichten die c-MCI-Probanden signifikant niedrigere Werte als sowohl die der s-MCI-Gruppe als auch die der HC-Gruppe (jeweils $p < 0,001$). Die Autoren diskutierten als Grund hierfür unterschiedliche Formen der Gedächtnisstörungen in den beiden Gruppen. Bei den Probanden, bei denen sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Demenz entwickelte, sahen sie ein Konsolidierungsdefizit, das das Speichern von Gedächtnisinhalten verhindert, während die Autoren in der stabilen MCI-Gruppe ein „frontales“ Profil der Gedächtnisstörung vermuteten, bei dem die mnestischen Defizite eher auf eine Störung der „elaborativen Enkodierung“¹ und/oder ineffiziente Suchstrategien zurückzuführen sind. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie aber auch bei De Simone et al. (2019) sowohl die Leistungen im verzögerten Abruf als auch die im Wiedererkennen der gelernten Worte mit Hilfestellung Hinweise auf eine spätere Konversion gaben, stützt die Annahme einer bei späteren Alzheimer-Patienten bereits im Stadium eines amnestischen MCI

¹ Unter „elaborativer Enkodierung“ wird eine Mnemotechnik verstanden, bei der neue Informationen mit bestehendem Wissen verbunden werden, um sie leichter abrufbar zu machen (ugs. auch „Eselsbrücke“).

bestehenden relevanten Pathologie im Bereich des Hippokampus, als der primär für die Einspeicherung und Konsolidierung von Informationen verantwortlichen Hirnregion (Markowitsch, 1999).

Vergleichbare Veränderungen wie beim verzögerten Wortabruf (s.o.) fanden Riley et al. (2011) für die verbale Flüssigkeit und die konstruktive Praxis, somit bei Untersuchungsverfahren, die in der vorliegenden Arbeit in den möglichen Vorstadien der Alzheimer-Erkrankung keine Verschlechterung über die Zeit zeigten. Stattdessen zeigte sich in meiner Studie eine signifikante Verbesserung der Leistungen im Abzeichnen von Figuren in der Gruppe der HC und der SCD, während sich die Leistung für MCI über die Zeit nicht signifikant veränderte. Ein gleichgerichteter Effekt ließ sich über die drei Messzeitpunkte beim Abrufen der Figuren beobachten. Da es sich bei den präsentierten Figuren in der DELCODE-Studie während der jährlichen Termine um stets die gleichen handelt, könnten diese Ergebnisse durch Lerneffekte erklärt werden, durch die eventuelle Leistungseinbußen kompensiert wurden, und von denen die MCI-Probanden nicht mehr profitierten. Somit können letztlich geringgradige Veränderungen der konstruktiven Praxis über die Zeit, die sich methodisch bedingt hier nicht abbilden lassen, nicht ausgeschlossen werden.

Ähnliche Retest-Effekte sind auch bei verschiedenen anderen Tests zu diskutieren (Scharfen et al., 2018). So wiesen die Gruppen der HC und der SCD in meiner Untersuchung im Gegensatz zu den MCI-Probanden sowohl im sofortigen als auch im verzögerten Abruf der Testung des logischen Gedächtnisses signifikante Verbesserungen im Studienverlauf auf. Auch hier dürfte ein unspezifischer Übungseffekt vorliegen, der bei den MCI-Probanden aufgrund der möglicherweise bereits weiter fortgeschrittenen Neurodegeneration geringer ausfiel. Verbesserungen in der Testung des logischen Gedächtnisses im Sinne von Übungseffekten konnten auch in einer älteren Version der Wechsler Memory Scale, der WMS III, bei Frauen zwischen 60 und 69 Jahren ($n = 81$, MMSE 29,20 Punkte, SD 1,14 Punkte) beobachtet werden (Lo et al., 2012).

Bei der Testung des Benennens mittels des Boston Naming Tests und dem Mini Mental Status Test war des Weiteren zu beobachten, dass die Gruppen der HC und SCD keine Veränderungen über die Zeit zeigten und gleichzeitig die im Mittel erreichten Werte im Bereich der maximal möglichen Punktzahl lagen. Hier erscheint ein Deckeneffekt wahrscheinlich, aufgrund dessen sich eventuelle relative Leistungseinbußen mit diesen Verfahren nicht darstellen lassen. Solche Deckeneffekte sind beim Boston Naming Test,

der in dieser Studie in einer 15 Zeichnungen umfassenden Kurzform angewandt wurde, und beim Mini Mental Status Test bekannte methodische Limitationen (Harry & Crowe, 2014; Philipps et al., 2014; Tombaugh & McIntyre, 1992). Prinzipiell besteht daher die Möglichkeit, dass bei Verwendung anderer Verfahren zur Testung des konfrontativen Benennens Veränderungen über die Zeit nachzuweisen gewesen wären. So fanden beispielsweise Roe et al. (2018) in einer longitudinalen Untersuchung von 664 kognitiv normalen Probanden über bis zu 16,9 Jahre (im Mittel $6,2 \pm 3,5$ Jahre) bei denen, die sich in dieser Zeit kognitiv verschlechterten (gemessen an einer Erhöhung des CDR), durchaus Veränderungen der Fähigkeit zum Benennen über die Zeit (Roe et al., 2018). Sie nutzen dabei ein Verfahren, bei dem Tiere benannt werden mussten, und das auch bei Gesunden keinen Deckeneffekt aufwies.

4.2.3 Limitationen

Eine Limitation meiner Untersuchungen ergibt sich aus den unterschiedlichen und zum Teil geringen Fallzahlen in den einzelnen Probandengruppen. Während der Umfang der Gesamtstichprobe mit 168 Teilnehmern zum Zeitpunkt der Baseline-Visite zwar vergleichbar anderen ähnlichen Studien war, lagen zum Zeitpunkt der Analyse nur für 87 Probanden Daten aus mindestens drei Beobachtungszeitpunkten vor (Tabelle 3). Dabei verteilte sich die Gesamtzahl der Teilnehmer weder zu Beginn noch im Verlauf gleichmäßig auf die 5 Gruppen, sodass bei Analyse der Verläufe über zwei Jahre die Gruppenstärke der HC-, SCD- und MCI-Probanden nur noch bei 47, 18 und 13 Probanden lag.

Des Weiteren kann erst über die Beobachtung im weiteren Verlauf festgestellt werden, ob bei den eingeschlossenen Probanden aus der SCD- und der MCI- Gruppe tatsächlich ein Prodromalstadium einer Alzheimer-Erkrankung vorlag.

4.3 Zusammenfassung und Bedeutung für die Praxis

In einer alternden Bevölkerung stellen Demenzerkrankungen und damit ihr häufigster Vertreter, die Alzheimer-Erkrankung, aufgrund der steigenden Prävalenzen eine der größten gesundheitspolitischen und -ökonomischen Herausforderungen dar. Gleichzeitig haben die Erkenntnisse aus der Forschung in den letzten Jahrzehnten zu einem besseren Verständnis der Pathomechanismen und so zu einer Entmystifizierung der Erkrankung

geführt. Es ist zu erwarten, dass Diagnosen zukünftig noch zuverlässiger und in früheren Stadien gestellt werden können. Hierbei helfen paraklinische Biomarker, deren Bestimmung aber auch weiterhin eine klinische Verdachtsdiagnose vorausgehen wird. Auch weiterhin wird daher in der Praxis die Kenntnis der typischen Präsentation des Krankheitsbildes, seiner selteneren Manifestationsformen und das Wissen um prodromale Symptome von Bedeutung sein.

Mit Hilfe des halbautomatisierten Data Mining Ansatzes war es hier am Beispiel der Alzheimer-Krankheit möglich, eine Phänotypbeschreibung vorzunehmen, die auch seltene Symptome erfasst, die sich in den gängigen Kriteriensystemen der Alzheimer-Erkrankung nicht finden. Solche umfassenden Listen von klinischen Merkmalen können für die Auseinandersetzung mit atypischen Präsentationen nützlich sein, z.B. einer neurodegenerativen Erkrankung, bei der das Auftreten eines unerwarteten Symptoms entweder die differentialdiagnostischen Überlegungen in eine falsche Richtung lenken würde oder, sofern es als krankheitszugehörig vermutet wird, zu zeitaufwändigen Literaturrecherchen bezüglich eines vorbeschriebenen möglichen Zusammenhangs führen würde.

Bezüglich möglicher Prodromalstadien der Alzheimer-Erkrankung lässt sich feststellen, dass v.a. mit dem verzögerten Wortabruf und dem Wiedererkennen von Begriffen einer Wortliste zeitökonomische Tests zur Verfügung stehen, die in einem sehr frühen Erkrankungsstadium diskriminieren und sogar eine prädiktive Aussagekraft besitzen. Gleichzeitig handelt es sich insbesondere beim verzögerten Wortabruf um ein zeitsensibles Messinstrument, das bereits in einem Stadium, in dem sich kognitive Einbußen per definitionem formalstatistisch nicht abbilden lassen, relative Abweichungen vom individuellen prämorbidem Status anzeigen kann.

Aus diesen Beobachtungen lassen sich für die klinische Praxis durchaus nützliche Hinweise ableiten. So stellt sich beispielsweise beim Umgang mit Patienten, die eine Gedächtnissprechstunde aufsuchen, nach abgeschlossener Diagnostik oft die Frage, in welcher Form Verlaufskontrollen durchgeführt werden sollen, sofern die Hirnleistungsstörungen noch leichtgradiger oder nicht messbarer Ausprägung sind und sich aus den paraklinischen Untersuchungen keine Behandlungsoption ergibt. Während Einigkeit über die Indikation zu Re-Evaluationen der kognitiven Funktionen bestehen, gehen die Meinungen zu deren Umfang nicht selten weit auseinander. Die in meiner Arbeit erhobenen Daten sprechen dafür, dass zumindest bezüglich des Erfassens der

Differentialdiagnose einer prodromalen Alzheimer-Demenz Screeningverfahren, wie der im deutschsprachigen Raum weit verbreitete DemTect (Kalbe et al., 2004), bei dem unter anderem eine Wortliste mit 10 Begriffen in zwei Durchgängen gelernt und nach einigen Minuten, in denen andere Aufgaben bearbeitet werden, wieder abgerufen wird, hilfreich sind. Für eine Verlaufsuntersuchung existiert für diesen Test darüber hinaus eine validierte Parallelversion, so dass zumindest für die erste Verlaufsbeurteilung keine höhergradigen Übungseffekte zu erwarten sind. Der Einsatz derartiger Screeningverfahren erscheint dabei nicht nur aus Gründen der Zeitökonomie sinnvoll. Er verhindert auch unnötige Retest-Effekte, die die Aussagenkraft einer differenzierten neuropsychologischen Untersuchung bei Wiederholung in zu kurzen Intervallen reduzieren können.

Weitere Studien mit größeren Gruppenstärken sind erforderlich um diese Ergebnisse zu bestätigen. V.a. die Auswertung der Daten der DELCODE-Studie, die unter meiner Mitarbeit bereits teilweise erfolgte (Miebach et al., 2019; Wolfsgruber et al., 2020) und in der deutschlandweit inzwischen mehr als 1000 Probanden über bis zu 6 Jahre longitudinal untersucht wurden, werden in Zukunft das Wissen um prädementielle Stadien der Alzheimer-Erkrankung erweitern und individuelle Vorhersagen des weiteren Verlaufs bei Risikopatienten erleichtern.

5. Literatur

- Abner, E. L., Kryscio, R. J., Caban-Holt, A. M., & Schmitt, F. A. (2015). Baseline subjective memory complaints associate with increased risk of incident dementia: the PREADVISE trial. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2(1), 11–16. <https://doi.org/10.14283/jpad.2015.37>
- Acland, A., Agarwala, R., Barrett, T., Beck, J., Benson, D. A., Bollin, C., Bolton, E., Bryant, S. H., Canese, K., Church, D. M., Clark, K., Dicuccio, M., Dondoshansky, I., Federhen, S., Feolo, M., Geer, L. Y., Gorelenkov, V., Hoepfner, M., Johnson, M., ... Zbicz, K. (2014). Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research*, 42(D1), 7–17. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1146>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift Für Psychiatrie Und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 64, 146–148.
- Amberger, J. S., & Hamosh, A. (2018). Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes. *Curr Protoc Bioinformatics*, 58, 1–20. <https://doi.org/10.1002/cpbi.27.Searching>
- Ardura-Fabregat, A., Boddeke, E. W. G. M., Boza-Serrano, A., Brioschi, S., Castro-Gomez, S., Ceyzériat, K., Dansokho, C., Dierkes, T., Gelders, G., Heneka, M. T., Hoeijmakers, L., Hoffmann, A., Iaccarino, L., Jahnert, S., Kuhbandner, K., Landreth, G., Lonnemann, N., Löschmann, P. A., McManus, R. M., ... Yang, Y. (2017). Targeting Neuroinflammation to Treat Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*, 31(12), 1057–1082. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0483-3>
- Bayles, K. A., & Tomoeda, C. K. (1983). Confrontation naming impairment in dementia. *Brain and Language*, 19(1), 98–114. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(83\)90057-3](https://doi.org/10.1016/0093-934X(83)90057-3)
- Belloy, M. E., Napolioni, V., & Greicius, M. D. (2019). A Quarter Century of APOE and Alzheimer's Disease: Progress to Date and the Path Forward. *Neuron*, 101(5), 820–838. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.056>
- Bentahir, M., Nyabi, O., Verhamme, J., Tolia, A., Horr , K., Wiltfang, J., Esselmann, H., & De Strooper, B. (2006). Presenilin clinical mutations can affect γ -secretase activity by different mechanisms. *Journal of Neurochemistry*, 96(3), 732–742. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03578.x>
- Berg, L. (1988). Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 637–639.
- Berres, M., Monsch, A. U., Bernasconi, F., Thalmann, B., & St helin, H. B. (2000). Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Studies in Health Technology and Informatics*, 77, 195–199. <https://doi.org/10.3233/978-1-60750-921-9-195>
- Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 643–663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
- Born, H. A. (2015). Seizures in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 286, 251–263. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.051>

- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, *112*(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2015). The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain*, *138*(10), 2814–2833. <https://doi.org/10.1093/brain/awv236>
- Bradshaw, E. M., Chibnik, L. B., Keenan, B. T., Ottoboni, L., Raj, T., Tang, A., Rosenkrantz, L. L., Imboya, S., Lee, M., Von Korff, A., Morris, M. C., Evans, D. A., Johnson, K., Sperling, R. A., Schneider, J. A., Bennett, D. A., & De Jager, P. L. (2013). CD33 Alzheimer's disease locus: Altered monocyte function and amyloid biology. *Nature Neuroscience*, *16*(7), 848–850. <https://doi.org/10.1038/nn.3435>
- Castro-Gomez, S., Binder, J., & Heneka, M. T. (2019). Neuroinflammation as motor of Alzheimer's disease. *Nervenarzt*, *90*(9), 898–906. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0778-3>
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, *58*(9), 853–858. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.853>
- Chouraki, V., & Seshadri, S. (2014). Genetics of Alzheimer's disease. In *Advances in Genetics* (Vol. 87). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800149-3.00005-6>
- Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2012). Posterior Cortical Atrophy. *Lancet Neurology*, *11*(2), 170–178. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70289-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70289-7)
- De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2019). Predicting progression to Alzheimer's disease in subjects with amnesic mild cognitive impairment using performance on recall and recognition tests. *Journal of Neurology*, *266*(1), 102–111. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9108-0>
- Deardorff, W. J., & Grossberg, G. T. (2019). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 165). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2>
- Delis, D., Massman, P., Butters, N., Salmon, D., Cermak, L., & Kramer, J. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California verbal learning test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *3*(1), 19–26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/1040-3590.3.1.19>
- Deuschl, G., & Maier, W. (2016). S3-Leitlinie Demenzen. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-53875-3>
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *29*(5), 693–706. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.014>
- Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Zoller, A. S., Rudel, R. K., Gomez-Isla, T., Blacker, D., Hyman, B. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Marshall, G. A., & Rentz, D. M. (2014). Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, *22*(12), 1642–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.02.007>
- Doty, R. L. (2017). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *The Lancet Neurology*, *16*(6), 478–488.

- [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30123-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30123-0)
- 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., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Falkai, P., & Wittchen, H. U. (2015). *Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen DSM- 5®*. Hogrefe.
- Feneberg, E., Oeckl, P., Steinacker, P., Verde, F., Barro, C., Van Damme, P., Gray, E., Grosskreutz, J., Jardel, C., Kuhle, J., Koerner, S., Lamari, F., Del Mar Amador, M., Mayer, B., Morelli, C., Muckova, P., Petri, S., Poesen, K., Raaphorst, J., ... Otto, M. (2018). Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 90(1), e22–e30. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004761>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fontaine, J. F., Barbosa-Silva, A., Schaefer, M., Huska, M. R., Muro, E. M., & Andrade-Navarro, M. A. (2009). MedlineRanker: Flexible ranking of biomedical literature. *Nucleic Acids Research*, 37(SUPPL. 2), 141–146. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp353>
- Fontaine, J. F., Priller, J., Spruth, E., Perez-Iratxeta, C., & Andrade-Navarro, M. A. (2015). Assessment of curated phenotype mining in neuropsychiatric disorder literature. *Methods*, 74, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.11.022>
- Fratiglioni, L., De Ronchi, D. & Agüero-Torres, H. (1999). Worldwide Prevalence and Incidence of Dementia. *Drugs & Aging*, 15(5), 365–375. <https://doi.org/https://doi.org/10.2165/00002512-199915050-00004>
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(3), 481–495. <https://doi.org/10.3233/JAD-130881>
- Glennner, G. G., & Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120(3), 885–890. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(84)80190-4)
- Goldstein, F. C., Loring, D. W., Thomas, T., Saleh, S., & Hajjar, I. (2019). Recognition Memory Performance as a Cognitive Marker of Prodromal Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 72(2), 507–514. <https://doi.org/10.3233/JAD-190468>
- Gonzalez-Nosti, M., Cuetos, F., & Martinez, C. (2018). Oral and Written Naming in Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Current Alzheimer Research*, 15(12), 1142–1150. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180813145402>
- Goossens, J., Bjerke, M., Van Mossevelde, S., Van Den Bossche, T., Goeman, J., De Vil, B., Sieben, A., Martin, J. J., Cras, P., De Deyn, P. P., Van Broeckhoven, C., Van Der Zee, J., & Engelborghs, S. (2018). Diagnostic value of cerebrospinal fluid tau, neurofilament, and progranulin in definite frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer's Research and Therapy*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0364-0>
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y.-C., Zaidi, M., & Wisniewski, H. (1986).

- Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *The Journal of Biological Chemistry*, 261(13), 6084–6089.
- Guerreiro, R., Wojtas, A., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeve, E., Majounie, E., Cruchaga, C., Sassi, C., Kauwe, J. S. K., Younkin, S., Hazrati, L., Collinge, J., Pocock, J., Lashley, T., Williams, J., Lambert, J. C., Amouyel, P., Goate, A., Rademakers, R., ... Hardy, J. (2013). TREM2 variants in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211851>
- Guzman-martinez, L., Maccioni, R. B., Fuentes, P., & Navarrete, L. P. (2019). *Biomarkers for Alzheimer's Disease*. 518–528. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190517121140>
- Hansen, D. V., Hanson, J. E., & Sheng, M. (2018). Microglia in Alzheimer ' s disease. *Journal of Cell Biology*, 217(2), 459–472. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709069>
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12(C), 383–388. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-V](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-V)
- Harry, A., & Crowe, S. F. (2014). Is the Boston naming test still fit for purpose. *Clinical Neuropsychologist*, 28(3), 486–504. <https://doi.org/10.1080/13854046.2014.892155>
- Härtig, C., Markowitsch, H., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., Kessler, J., & (Hrsg.). (2000). *Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung; Testmanual; Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale von David Wechsler* (1. Auflage). Verlag Hans Huber.
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778–1783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828726f5>
- Heneka, M. T., Carson, M. J., Khoury, J. El, Gary, E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., & Ransohoff, R. M. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer ' s Disease. *Lancet Neurol*, 14(4), 388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5) Neuroinflammation
- Hickman, S. E., Allison, E. K., & El Khoury, J. (2008). Microglial dysfunction and defective β -amyloid clearance pathways in aging alzheimer's disease mice. *Journal of Neuroscience*, 28(33), 8354–8360. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008>
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1991). The nature of the naming deficit in alzheimer's and huntington's disease. *Brain*, 114(4), 1547–1558. <https://doi.org/10.1093/brain/114.4.1547>
- Holmes, C., Smith, H., Ganderton, R., Arranz, M., Collier, D., Powell, J., & Lovestone, S. (2001). Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: The effect of dopamine receptor gene variation. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 71(6), 777–779. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.6.777>
- Holtzman, D. M., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Bain, L. J., Catafau, A. M., Gault, L. M., Goedert, M., Mandelkow, E., Mandelkow, E. M., Miller, D. S., Ostrowitzki, S., Polydoro, M., Smith, S., Wittmann, M., & Hutton, M. (2016). Tau: From research to clinical development. *Alzheimer's and Dementia*, 12(10), 1033–1039. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.018>
- Horváth, A., Szcs, A., Barcs, G., Noebels, J. L., & Kamondi, A. (2016). Epileptic Seizures in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 30(2), 186–192. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000134>
- Hu, W., Zhang, X., Tung, Y. C., Xie, S., Liu, F., & Iqbal, K. (2016). Hyperphosphorylation determines both the spread and the morphology of tau

- pathology. *Alzheimer's and Dementia*, 12(10), 1066–1077.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.014>
- Hulstaert, F., Blennow, K., Ianoiu, A., Schoonderwaldt, H. C., Riemenschneider, M., De Deyn, P. P., Bancher, C., Cras, P., Wiltfang, J., Mehta, P. D., Iqbal, K., Pottel, H., Vanmechelen, E., & Vanderstichele, H. (1999). Improved discrimination of AD patients using β -amyloid((1-42)) and tau levels in CSF. *Neurology*, 52(8), 1555–1562. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.8.1555>
- Huntley, J. D., & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: A neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(2), 121–132. <https://doi.org/10.1002/gps.2314>
- Hyman, B. T. (2011). Amyloid-dependent and amyloid-independent stages of alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 68(8), 1062–1064.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.70>
- Ingelsson, M., Fukumoto, H., Newell, K. L., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., Frosch, M. P., Albert, M. S., Hyman, B. T., & Irizarry, M. C. (2004). Early A β accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology*, 62(6), 925–931.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000115115.98960.37>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Janelidze, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Palmqvist, S., Vanderstichele, H., Lindberg, O., van Westen, D., Stomrud, E., Minthon, L., Blennow, K., & Hansson, O. (2016). CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: Better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(3), 154–165.
<https://doi.org/10.1002/acn3.274>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271–278.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., Van Der Flier, W. M., Glodzik, L., Van Harten, A. C., De Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844–852.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Spottke, A., Boecker, H., Brosseron, F., Buerger, K., Catak, C., Fliessbach, K., Franke, C., Fuentes, M., Heneka, M. T., Janowitz, D., Kilimann, I., Laske, C., Menne, F., Nestor, P., Peters, O., Priller, J., Pross, V., Ramirez, A., ... Düzel, E. (2018). Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimer's Research and Therapy*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0314-2>
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., & Bullock, R. (2004). DemTect: A new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of*

- Geriatric Psychiatry*, 19(2), 136–143. <https://doi.org/10.1002/gps.1042>
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (second). Lea & Febiger.
- Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological Psychiatry*, 77(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
- Karlstrom, H., Brooks, W. S., Kwok, J. B. J., Broe, G. A., Kril, J. J., McCann, H., Halliday, G. M., & Schofield, P. R. (2008). Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Journal of Neurochemistry*, 104(3), 573–583. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05038.x>
- Kessels, R. P. C., Overbeek, A., & Bouman, Z. (2015). Assessment of verbal and visuospatial working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Dementia e Neuropsychologia*, 9(3), 301–305. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN93000014>
- Köhler, S., Schulz, M. H., Krawitz, P., Bauer, S., Dölken, S., Ott, C. E., Mundlos, C., Horn, D., Mundlos, S., & Robinson, P. N. (2009). Clinical Diagnostics in Human Genetics with Semantic Similarity Searches in Ontologies. *American Journal of Human Genetics*, 85(4), 457–464. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.003>
- Köhler, S., Vasilevsky, N. A., Engelstad, M., Foster, E., McMurry, J., Aymé, S., Baynam, G., Bello, S. M., Boerkoel, C. F., Boycott, K. M., Brudno, M., Buske, O. J., Chinnery, P. F., Cipriani, V., Connell, L. E., Dawkins, H. J. S., DeMare, L. E., Devereau, A. D., De Vries, B. B. A., ... Robinson, P. N. (2017). The human phenotype ontology in 2017. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D865–D876. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1039>
- Kopelman, M. D. (1985). Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia*, 23(5), 623–638. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(85\)90064-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(85)90064-8)
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- Lo, A. H. Y., Humphreys, M., Byrne, G. J., & Pachana, N. A. (2012). Test-retest reliability and practice effects of the Wechsler Memory Scale-III. *Journal of Neuropsychology*, 6(2), 212–231. <https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02023.x>
- Lombardi, G., Crescioli, G., Cavedo, E., Lucenteforte, E., Casazza, G., Ag, B., Lista, C., Lombardi, G., Crescioli, G., Cavedo, E., Lucenteforte, E., Casazza, G., Ag, B., Lista, C., Costantino, G., Frisoni, G., Virgili, G., & Filippini, G. (2020). Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, Lista C, Costantino G, Frisoni G, Virgili G, Filippini G. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2.www.cochranelibrary.com>
- Markowitsch, H. (1999). *Gedächtnisstörungen*. Kohlhammer.
- McGeer, P. L., Itagaki, S., Tago, H., & McGeer, E. G. (1987). Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neuroscience Letters*, 79(1–2), 195–200. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90696-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90696-3)
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C.

- H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Miebach, L., Wolfsgruber, S., Polcher, A., Peters, O., Menne, F., Luther, K., Incesoy, E., Priller, J., Spruth, E., Altenstein, S., Buerger, K., Catak, C., Janowitz, D., Pernecky, R., Utecht, J., Laske, C., Buchmann, M., Schneider, A., Fließbach, K., ... Wagner, M. (2019). Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimer's Research and Therapy*, *11*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0515-y>
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(6), 439–451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *119*(4), 252–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
- Mohs, R. C., Knopman, D., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Ernesto, C., & Grundman, M. (1997). Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease & Associative Disorders*, *11*(Suppl. 2), S13-21.
- Mohs, R. C., Knopman, D., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Ernesto, C., Grundman, M., Sano, M., Bieliauskas, L., Geldmacher, D., Clark, C., & Thal, L. J. (1997). Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease & Associative Disorders*, *11*(Suppl. 2), S13-21.
- Molinuevo, J. L., Ayton, S., Batrla, R., Bednar, M. M., Bittner, T., Cummings, J., Fagan, A. M., Hampel, H., Mielke, M. M., Mikulskis, A., O'Bryant, S., Scheltens, P., Sevigny, J., Shaw, L. M., Soares, H. D., Tong, G., Trojanowski, J. Q., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2018). Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. In *Acta Neuropathologica* (Vol. 136, Issue 6). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1932-x>
- Morris, M., Maeda, S., Vessel, K., & Mucke, L. (2011a). The Many Faces of Tau. *Neuron*, *70*(3), 410–426. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.009>
- Morris, M., Maeda, S., Vessel, K., & Mucke, L. (2011b). The Many Faces of Tau. *Neuron*, *70*(3), 410–426. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.009>
- Muangpaisan, W Intalapaporn, S., & Assantachai, P. (2010). Digit span and verbal fluency tests in patients with mild cognitive impairment and normal subjects in Thai-community. *J Med Assoc Thai*, *93*(2), 224–230.
- Müller, U. C., Deller, T., & Korte, M. (2017). Not just amyloid: Physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(5), 281–298. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.29>
- Murphy, C. (2019). Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *15*(1), 11–24. <https://doi.org/10.1038/s41582-018->

- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, *15*(7), 673–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, *43*(8), 686–693. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.08.015>
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Fate of patients with questionable (very mild) Alzheimer's disease: Longitudinal profiles of individual subjects' decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *11*(6), 342–349. <https://doi.org/10.1159/000017264>
- Perry, Richard J., Watson, P., & Hodges, J. R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, *38*(3), 252–271. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00079-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00079-2)
- Petermann, F., & Lepach, A. (2012). *Wechsler Memory Scale – Fourth Edition, German Edition. Manual*. Pearson Assessment.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, *275*(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R., & Morris, J. (2005). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Archives of Neurology*, *62*, 1160–1163.
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Imlig, R., Tangalos, E., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journals of Gerontology*. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
- Philipps, V., Amieva, H., Andrieu, S., Dufouil, C., Berr, C., Dartigues, J. F., Jacqmin-Gadda, H., & Proust-Lima, C. (2014). Normalized mini-mental state examination for assessing cognitive change in population-based brain aging studies. *Neuroepidemiology*, *43*(1), 15–25. <https://doi.org/10.1159/000365637>
- Pritchard, A. L., Ratcliffe, L., Sorour, E., Haque, S., Holder, R., Bentham, P., & Lendon, C. L. (2009). Investigation of dopamine receptors in susceptibility to behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(9), 1020–1025. <https://doi.org/10.1002/gps.2214>
- Reisberg, B., Ferris, S., De Leon, M., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia. *Am J Psychiatry*, *139*(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Riley, K. P., Jicha, G. A., Davis, D., Abner, E. L., Cooper, G. E., Stiles, N., Smith, C. D., Kryscio, R. J., Nelson, P. T., Van Eldik, L. J., & Schmitt, F. A. (2011). Prediction of preclinical alzheimer's disease: Longitudinal rates of change in cognition. *Journal of Alzheimer's Disease*, *25*(4), 707–717. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-102133>
- Roe, C. M., Ances, B. M., Head, D., Babulal, G. M., Stout, S. H., Grant, E. A., Hassenstab, J., Xiong, C., Holtzman, D. M., Benzinger, T. L. S., Schindler, S. E., Fagan, A. M., & Morris, J. C. (2018). Incident cognitive impairment: Longitudinal changes in molecular, structural and cognitive biomarkers. *Brain*, *141*(11), 3233–3248. <https://doi.org/10.1093/brain/awy244>

- Rosen, W., Mohs, R., & Davis, K. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364.
- Rostamzadeh, A., & Jessen, F. (2020). Early detection of Alzheimer's disease and dementia prediction in patients with mild cognitive impairment: Summary of current recommendations. *Nervenarzt*. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00907-y>
- Ruan, Q., D'Onofrio, G., Sancarlo, D., Bao, Z., Greco, A., & Yu, Z. (2016). Potential neuroimaging biomarkers of pathologic brain changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: A systematic review. *BMC Geriatrics*, 16(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0281-7>
- Safari, S., Baratloo, A., Elfil, M., & Negida, A. (2016). Evidence Based Emergency Medicine; Part 5 Receiver Operating Curve and Area under the Curve. *Emergency (Tehran, Iran)*, 4(2), 111–113. <https://doi.org/10.22037/emergency.v4i2.11903>
- Salmon, D. P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. In L. Cermak (Ed.), *Handbook of neuropsychology: Memory and its disorders* (2nd ed., pp. 155–195). Elsevier Science Publishers B.V.
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 257–282. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190024>
- Salmon, D. P., Thomas, R. G., Pay, M. M., Booth, A., Hofstetter, C. R., Thal, L. J., & Katzman, R. (2002). Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*, 59(7), 1022–1028. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.7.1022>
- Sato, N., Ueki, A., Ueno, H., Shinjo, H., & Morita, Y. (2009). Dopamine D3 receptor gene polymorphism influences on behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in mild dementia of alzheimer's type. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(2), 441–448. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1054>
- Scharfen, J., Peters, J. M., & Holling, H. (2018). Retest effects in cognitive ability tests: A meta-analysis. *Intelligence*, 67(July 2017), 44–66. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2018.01.003>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016a). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016b). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Schmid, N. S., Ehrensperger, M. M., Berres, M., Beck, I. R., & Monsch, A. U. (2014). The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(2), 322–334. <https://doi.org/10.1159/000357774>
- Selkoe, D. J. (2004). Alzheimer Disease : Mechanistic Understanding Predicts Novel Therapies. *Annals of Internal Medicine*, 627–638. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00047>
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8, : 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Small, S. A., & Duff, K. (2008). Linking A β and Tau in Late-Onset Alzheimer's Disease: A Dual Pathway Hypothesis. *Neuron*, 60(4), 534–542. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.007>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test*. Western Psychological Services.

- Soria Lopez, J. A., González, H. M., & Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 167, 231–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
- Spires-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2014). The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 82(4), 756–771. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.004>
- Streit, W. J., Braak, H., Del Tredici, K., Leyh, J., Lier, J., Khoshbouei, H., Eisenlöffel, C., Müller, W., & Bechmann, I. (2018). Microglial activation occurs late during preclinical Alzheimer's disease. *Glia*, 66(12), 2550–2562. <https://doi.org/10.1002/glia.23510>
- Strimbu, K., & Tavel, J. (2010). What are Biomarkers? *Current Opinion HIV AIDS*, 5(6), 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177.What>
- Sweet, R. A., Nimgaonkar, V. L., Llyas Kamboh, M., Lopez, O. L., Zhang, F., & Dekosky, S. T. (1998). Dopamine receptor genetic variation, psychosis, and aggression in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 55(10), 1335–1340. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.10.1335>
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922–935. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>
- Venegas, C., & Heneka, M. T. (2017). Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease. *Journal of Leukocyte Biology*, 101(1), 87–98. <https://doi.org/10.1189/jlb.3mr0416-204r>
- Villain, N., & Dubois, B. (2019). Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Seminars in Neurology*, 39(2), 213–226. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681041>
- Vogelgsang, J., & Wiltfang, J. (2019). New biomarkers for Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid and blood. *Nervenarzt*, 90(9), 907–913. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0772-9>
- Vos, S. J. B., Verhey, F., Frölich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., Peters, O., Rüter, E., Nobili, F., Morbelli, S., Frisoni, G. B., Drzezga, A., Didic, M., Van Berckel, B. N. M., Simmons, A., Soininen, H., Kłoszewska, I., Mecocci, P., Tsolaki, M., ... Visser, P. J. (2015). Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*, 138(5), 1327–1338. <https://doi.org/10.1093/brain/awv029>
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of Abnormal Memory Decline in Mild Cases of Alzheimer's Disease using Cerad Neuropsychological Measures. *Archives of Neurology*, 48(3), 278–281. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530150046016>
- Wolfgruber, S., Kleineidam, L., Guski, J., Polcher, A., Frommann, I., Roeske, S., Spruth, E. J., Franke, C., Priller, J., Kilimann, I., Teipel, S., Buerger, K., Janowitz, D., Laske, C., Buchmann, M., Peters, O., Menne, F., Fuentes Casan, M., Wiltfang, J., ... Wagner, M. (2020). Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology*, 95(9), e1134–e1143. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010142>
- Wolfgruber, S., Polcher, A., Koppa, A., Kleineidam, L., Frölich, L., Peters, O., Hüll, M., Rüter, E., Wiltfang, J., Maier, W., Kornhuber, J., Lewczuk, P., Jessen, F., & Wagner, M. (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journal*

- of Alzheimer's Disease*, 58(3), 939–950. <https://doi.org/10.3233/JAD-161252>
- World Health Organization. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. In *Geneva: World Health Organization: Vol. Licence: C*. http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/
- Xiao, M. F., Xu, D., Craig, M. T., Pelkey, K. A., Chien, C. C., Shi, Y., Zhang, J., Resnick, S., Pletnikova, O., Salmon, D., Brewer, J., Edland, S., Wegiel, J., Tycko, B., Savonenko, A., Reeves, R. H., Troncoso, J. C., McBain, C. J., Galasko, D., & Wegiel, P. F. (2017). NPTX2 and cognitive dysfunction in Alzheimer's Disease. *ELife*, 6, 1–27. <https://doi.org/10.7554/eLife.23798>
- Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., Zhao, Q. F., Li, J. Q., Wang, J., & Yu, J. T. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(12), 1299–1306. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310548>
- Yiannopoulou, K. G. (2020). *Current and Future Treatments in Alzheimer Disease : An Update*. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
- Yuan, A., Rao, M. V., Veeranna, & Nixon, R. A. (2012). Neurofilaments at a glance. *Journal of Cell Science*, 125(14), 3257–3263. <https://doi.org/10.1242/jcs.104729>
- Zhang, B., Gaiteri, C., Bodea, L.-G., Wang, Z., McElwee, J., Podtelezhnikov, A. A., Zhang, C., Xie, T., Tran, L., Dobrin, R., Fluder, E., Clurman, B., Melquist, S., Narayanan, M., Suver, C., Shah, H., Mahajan, M., Gillis, T., Mysore, J., ... Emilsson, V. (2013). Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease. *Cell*, 153(3), 707–720. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.030>

6. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eike Jakob Spruth, versichere an Eidesstatt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Phänotypisierung neurodegenerativer Erkrankungen am Beispiel 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Eike Jakob Spruth hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Fontaine JF, Priller J, **Spruth E**, Perez-Iratxeta C, Andrade-Navarro MA (2015). Assessment of curated phenotype mining in neuropsychiatric disorder literature. *Methods*, 74

Beitrag im Einzelnen: Auswertung der Daten, Bearbeitung der automatisiert generierten Wortlisten und Erstellen von Phänotypbeschreibungen von 5 neurodegenerativen Erkrankungen (in der Publikation unter Punkt 3.1 beschrieben), Überarbeitung der Publikation.

Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, Peters O, Menne F, Luther K, Incesoy E, Priller J, **Spruth E**, Altenstein S, Buerger K, Catak C, Janowitz D, Pernecky R, Utecht J, Laske C, Buchmann M, Schneider A, Fliessbach K, Kalbhen P, Heneka MT, Brosseron F, Spottke A, Roy N, Teipel SJ, Kilimann I, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Dobisch L, Metzger C, Meiberth D, Ramirez A, Jessen F, Wagner M (2019). Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimers Res Ther*, 11(1):66.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung eines Teils der Probanden und Durchführung des strukturierten Interviews SCD-I sowie von Lumbalpunktionen im Rahmen der DELCODE-Studie (in der Publikation unter „Methods“ beschrieben, Seite e1135 bis e1137), Überarbeitung der Publikation.

Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, **Spruth EJ**, Franke C, Priller J, Kilimann I, Teipel S, Buerger K, Janowitz D, Laske C, Buchmann M, Peters O, Menne F, Fuentes Casan M, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Metzger C, Glanz W, Thelen M, Spottke A, Ramirez A, Kofler B, Fließbach K, Schneider A, Heneka MT, Brosseron F, Meiberth D, Jessen F, Wagner M; DELCODE Study Group (2020). Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology*, 95(9):e1134-e1143.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung eines Teils der Probanden und Durchführung des strukturierten Interviews SCD-I sowie von Lumbalpunktion im Rahmen der DELCODE-Studie (in der Publikation unter „Methods“ auf Seite 4 und 5 beschrieben), Überarbeitung der Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

7. Lebenslauf

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

8. Vollständige Publikationsliste

Wissenschaftliche Artikel

Sannemann L, Schild AK, Altenstein S, Bartels C, Brosseron F, Buerger K, Cosma NC, Fliessbach K, Freiesleben SD, Glanz W, Heneka MT, Janowitz D, Kilimann I, Kobeleva X, Laske C, Metzger CD, Munk MHJ, Perneczky R, Peters O, Polcher A, Priller J, Rauchmann B, Rösch C, Rudolph J, Schneider A, Spottke A, **Spruth EJ**, Teipel S, Vukovich R, Wagner M, Wiltfang J, Wolfgruber S, Duezel E, Jessen F; DELCODE Study Group. Neuropsychiatric symptoms in at-risk groups for AD dementia and their association with worry and AD biomarkers-results from the DELCODE study.

Alzheimers Res Ther. 2020 Oct 16;12(1):131. doi: 10.1186/s13195-020-00701-7. PMID: 33066827; PMCID: PMC7566134.

Finsterwalder S, Vlegels N, Gesierich B, Araque Caballero MÁ, Weaver NA, Franzmeier N, Georgakis MK, Konieczny MJ, Koek HL; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), Karch CM, Graff-Radford NR, Salloway S, Oh H, Allegri RF, Chhatwal JP; DELCODE study group, Jessen F, Düzel E, Dobisch L, Metzger C, Peters O, Incesoy EI, Priller J, **Spruth EJ**, Schneider A, Fließbach K, Buerger K, Janowitz D, Teipel SJ, Kilimann I, Laske C, Buchmann M, Heneka MT, Brosseron F, Spottke A, Roy N, Ertl-Wagner B, Scheffler K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI); Utrecht VCI study group, Seo SW, Kim Y, Na DL, Kim HJ, Jang H, Ewers M, Levin J, Schmidt R, Pasternak O, Dichgans M, Biessels GJ, Duering M. Small vessel disease more than Alzheimer's disease determines diffusion MRI alterations in memory clinic patients.

Alzheimers Dement. 2020 Aug 18. doi: 10.1002/alz.12150. Epub ahead of print. PMID: 32808747.

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

2020 Sep 1;95(9):e1134-e1143. doi: 10.1212/WNL.0000000000010142. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32636322.

Wesselman LMP, van Lent DM, Schröder A, van de Rest O, Peters O, Menne F, Fuentes M, Priller J, **Spruth EJ**, Altenstein S, Schneider A, Fließbach K, Roeske S, Wolfgruber S, Kleineidam L, Spottke A, Pross V, Wiltfang J, Vukovich R, Schild AK, Düzel E, Metzger CD, Glanz W, Buerger K, Janowitz D, Perneczky R, Tatò M, Teipel S, Kilimann I, Laske C, Buchmann M, Ramirez A, Sikkes SAM, Jessen F, van der Flier WM, Wagner M. Dietary patterns are related to cognitive functioning in elderly enriched with individuals at increased risk for Alzheimer's disease. Eur J Nutr. 2020 May 29. doi: 10.1007/s00394-020-02257-6. Epub ahead of print. PMID: 32472387.

Teipel SJ, Kuper-Smith JO, Bartels C, Brosseron F, Buchmann M, Buerger K, Catak C, Janowitz D, Dechent P, Dobisch L, Ertl-Wagner B, Fließbach K, Haynes JD, Heneka MT, Kilimann I, Laske C, Li S, Menne F, Metzger CD, Priller J, Pross V, Ramirez A, Scheffler K, Schneider A, Spottke A, **Spruth EJ**, Wagner M, Wiltfang J, Wolfgruber S, Düzel E, Jessen F, Dyrba M; DELCODE study group. Multicenter Tract-Based Analysis

of Microstructural Lesions within the Alzheimer's Disease Spectrum: Association with Amyloid Pathology and Diagnostic Usefulness. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(2):455-465. doi: 10.3233/JAD-190446. PMID: 31594223; PMCID: PMC6918918.

Bainbridge WA, Berron D, Schütze H, Cardenas-Blanco A, Metzger C, Dobisch L, Bittner D, Glanz W, Spottke A, Rudolph J, Brosseron F, Buerger K, Janowitz D, Fliessbach K, Heneka M, Laske C, Buchmann M, Peters O, Diesing D, Li S, Priller J, **Spruth EJ**, Altenstein S, Schneider A, Kofler B, Teipel S, Kilimann I, Wiltfang J, Bartels C, Wolfsgruber S, Wagner M, Jessen F, Baker CI, Düzel E. Memorability of photographs in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: Implications for cognitive assessment. *Alzheimers Dement (Amst).* 2019 Sep 5;11:610-618. doi: 10.1016/j.dadm.2019.07.005. PMID: 31517023; PMCID: PMC6732671.

Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, Peters O, Menne F, Luther K, Incesoy E, Priller J, **Spruth E**, Altenstein S, Buerger K, Catak C, Janowitz D, Pernecky R, Utecht J, Laske C, Buchmann M, Schneider A, Fliessbach K, Kalbhen P, Heneka MT, Brosseron F, Spottke A, Roy N, Teipel SJ, Kilimann I, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Dobisch L, Metzger C, Meiberth D, Ramirez A, Jessen F, Wagner M. Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Jul 31;11(1):66. doi: 10.1186/s13195-019-0515-y. PMID: 31366409; PMCID: PMC6668160.

Brueggen K, Dyrba M, Cardenas-Blanco A, Schneider A, Fliessbach K, Buerger K, Janowitz D, Peters O, Menne F, Priller J, **Spruth E**, Wiltfang J, Vukovich R, Laske C, Buchmann M, Wagner M, Röske S, Spottke A, Rudolph J, Metzger CD, Kilimann I, Dobisch L, Düzel E, Jessen F, Teipel SJ; DELCODE Study Group. Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging. *J Neurol.* 2019 Oct;266(10):2465-2474. doi: 10.1007/s00415-019-09429-3. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31227891.

Franzmeier N, Ren J, Damm A, Monté-Rubio G, Boada M, Ruiz A, Ramirez A, Jessen F, Düzel E, Rodríguez Gómez O, Benzinger T, Goate A, Karch CM, Fagan AM, McDade E, Buerger K, Levin J, Duering M, Dichgans M, Suárez-Calvet M, Haass C, Gordon BA, Lim YY, Masters CL, Janowitz D, Catak C, Wolfsgruber S, Wagner M, Milz E, Moreno-Grau S, Teipel S, Grothe MJ, Kilimann I, Rossor M, Fox N, Laske C, Chhatwal J, Falkai P, Pernecky R, Lee JH, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Fliessbach K, Heneka MT, Nestor P, Peters O, Fuentes M, Menne F, Priller J, **Spruth EJ**, Franke C, Schneider A, Westerteicher C, Speck O, Wiltfang J, Bartels C, Araque Caballero MÁ, Metzger C, Bittner D, Salloway S, Danek A, Hassenstab J, Yakushev I, Schofield PR, Morris JC, Bateman RJ, Ewers M. The BDNF Val66Met SNP modulates the association between beta-amyloid and hippocampal disconnection in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2019 Mar 21:10.1038/s41380-019-0404-6. doi: 10.1038/s41380-019-0404-6. Epub ahead of print. PMID: 30899092; PMCID: PMC6754794.

Böttcher C, Schlickeiser S, Sneuboer MAM, Kunkel D, Knop A, Paza E, Fidzinski P, Kraus L, Snijders GJL, Kahn RS, Schulz AR, Mei HE; NBB-Psy, Hol EM, Siegmund B, Glaben R, **Spruth EJ**, de Witte LD, Priller J. Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nat Neurosci.*

2019 Jan;22(1):78-90. doi: 10.1038/s41593-018-0290-2. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559476.

Düzel E, Berron D, Schütze H, Cardenas-Blanco A, Metzger C, Betts M, Ziegler G, Chen Y, Dobisch L, Bittner D, Glanz W, Reuter M, Spottke A, Rudolph J, Brosseron F, Buerger K, Janowitz D, Fliessbach K, Heneka M, Laske C, Buchmann M, Nestor P, Peters O, Diesing D, Li S, Priller J, **Spruth EJ**, Altenstein S, Ramirez A, Schneider A, Kofler B, Speck O, Teipel S, Kilimann I, Dyrba M, Wiltfang J, Bartels C, Wolfsgruber S, Wagner M, Jessen F. CSF total tau levels are associated with hippocampal novelty irrespective of hippocampal volume. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018 Nov 2;10:782-790. doi: 10.1016/j.dadm.2018.10.003. PMID: 30555890; PMCID: PMC6280588.

Teipel SJ, Metzger CD, Brosseron F, Buerger K, Brueggen K, Catak C, Diesing D, Dobisch L, Fliebach K, Franke C, Heneka MT, Kilimann I, Kofler B, Menne F, Peters O, Polcher A, Priller J, Schneider A, Spottke A, **Spruth EJ**, Thelen M, Thyrian RJ, Wagner M, Düzel E, Jessen F, Dyrba M; DELCODE study group. Multicenter Resting State Functional Connectivity in Prodromal and Dementia Stages of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(3):801-813. doi: 10.3233/JAD-180106. PMID: 29914027.

Franzmeier N, Düzel E, Jessen F, Buerger K, Levin J, Duering M, Dichgans M, Haass C, Suárez-Calvet M, Fagan AM, Paumier K, Benzinger T, Masters CL, Morris JC, Pernecky R, Janowitz D, Catak C, Wolfsgruber S, Wagner M, Teipel S, Kilimann I, Ramirez A, Rossor M, Jucker M, Chhatwal J, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Falkai P, Fliessbach K, Heneka MT, Laske C, Nestor P, Peters O, Fuentes M, Menne F, Priller J, **Spruth EJ**, Franke C, Schneider A, Kofler B, Westerteicher C, Speck O, Wiltfang J, Bartels C, Araque Caballero MÁ, Metzger C, Bittner D, Weiner M, Lee JH, Salloway S, Danek A, Goate A, Schofield PR, Bateman RJ, Ewers M. Left frontal hub connectivity delays cognitive impairment in autosomal-dominant and sporadic Alzheimer's disease. *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):1186-1200. doi: 10.1093/brain/awy008. PMID: 29462334; PMCID: PMC5888938.

Jessen F, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Buerger K, Catak C, Fliessbach K, Franke C, Fuentes M, Heneka MT, Janowitz D, Kilimann I, Laske C, Menne F, Nestor P, Peters O, Priller J, Pross V, Ramirez A, Schneider A, Speck O, **Spruth EJ**, Teipel S, Vukovich R, Westerteicher C, Wiltfang J, Wolfsgruber S, Wagner M, Düzel E. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther*. 2018 Feb 7;10(1):15. doi: 10.1186/s13195-017-0314-2. PMID: 29415768; PMCID: PMC5802096.

Doss S, Wandinger KP, Hyman BT, Panzer JA, Synofzik M, Dickerson B, Mollenhauer B, Scherzer CR, Inson AJ, Finke C, Schöls L, Müller Vom Hagen J, Trenkwalder C, Jahn H, Hölzje M, Biswal BB, Harms L, Ruprecht K, Buchert R, Höglinger GU, Oertel WH, Unger MM, Körtvélyessy P, Bittner D, Priller J, **Spruth EJ**, Paul F, Meisel A, Lynch DR, Dirnagl U, Endres M, Teegen B, Probst C, Komorowski L, Stöcker W, Dalmau J, Prüss H. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Oct;1(10):822-32. doi: 10.1002/acn3.120. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25493273; PMCID: PMC4241809.

Fontaine JF, Priller J, **Spruth E**, Perez-Iratxeta C, Andrade-Navarro MA. Assessment of curated phenotype mining in neuropsychiatric disorder literature. *Methods*. 2015 Mar;74:90-6. doi: 10.1016/j.ymeth.2014.11.022. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25484337.

Conradi S, Malzahn U, Schröter F, Paul F, Quill S, **Spruth E**, Harms L, Then Bergh F, Ditzenbach A, Georgi T, Heuschmann P, Rosche B. Environmental factors in early childhood are associated with multiple sclerosis: a case-control study. *BMC Neurol*. 2011 Oct 6;11:123. doi: 10.1186/1471-2377-11-123. PMID: 21978074; PMCID: PMC3203040.

Schreiber SJ, Doepp F, **Spruth E**, Kopp UA, Valdueza JM. Ultrasonographic measurement of cerebral blood flow, cerebral circulation time and cerebral blood volume in vascular and Alzheimer's dementia. *J Neurol*. 2005 Oct;252(10):1171-7. doi: 10.1007/s00415-005-0826-8. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16151603.

Spruth E, Zurbrügg HR, Warnecke C, Erdmann J, Pregla R, Pfautsch P, Hetzer R, Fleck E, Regitz-Zagrosek V. Expression of ACE mRNA in the human atrial myocardium is not dependent on left ventricular function, ACE inhibitor therapy, or the ACE /D genotype. *J Mol Med (Berl)*. 1999 Nov;77(11):804-10. doi: 10.1007/s001099900056. PMID: 10619441.

Poster

E. J. Spruth, J.-F. Fontaine, M. Andrade, J. Priller (2010). Phänombeschreibungen neurodegenerativer Erkrankungen. DGPPN-Kongress. 26.11.2010.

9. Danksagung

Ich danke an erster Stelle Prof. Dr. Josef Priller, der mir die Durchführung meiner Promotionsarbeit in seiner Abteilung ermöglicht hat und sie stets mit Geduld und konstruktiven Anregungen unterstützt hat. Daneben danke ich ihm für die langjährige und vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Stefanie Kehrer für die vielen wertvollen Diskussionen, fachlichen Hinweise und die kritische Durchsicht der Arbeit.

Ich danke darüber hinaus allen Mitarbeitern der Abteilung für Neuropsychiatrie, insbesondere Frau Anne Dreyer, Frau Elisa Buchberger und Herrn Slawek Altenstein für ihre Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit.

Schließlich danke ich meiner Familie für ihren Beistand: meiner Partnerin Frau Britta Neumann, die mir zu jeder Zeit den Rücken freigehalten und gestärkt hat, meiner Tochter Tilda, die mich immer wieder auf andere Gedanken gebracht hat und meinen Eltern, denen ich alles verdanke.