

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar, München

Direktor: Prof. Dr. M. Schwaiger

**Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration
bei der Alzheimer-Krankheit**

Laura Anna Margarete Elisabeth Kriett

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines **Doktors der Zahnheilkunde** genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. M. Schwaiger
2. Priv.-Doz. Dr. M. Eiber

Die Dissertation wurde am 21.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.10.2018 angenommen.

Meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

Aβ	Beta-Amyloid
AD	Alzheimer-Demenz
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AK	Alzheimer-Krankheit
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloidvorläuferprotein (amyloid precursor protein)
CDR	Clinical Dementia Rating
FDG	¹⁸ F-Fluorodeoxyglukose
HC	kognitiv gesunde Kontrollpersonen (healthy controls)
HIP	Hippocampusvolumen
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
MCI	leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NFB	neurofibrilläre Bündel
NIA-AA	National Institute on Aging – Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p-Tau ₁₈₁	Tau-Protein phosphoryliert an Threonin 181
ROC	Grenzwertoptimierung (receiver operating characteristic)
ROI	Region von Interesse (region of interest)
t-Tau	Gesamt-Tau-Protein (total Tau)
WMS-R	Wechsler Memory Scale – Revidierte Version

Inhaltsverzeichnis

1. 1	Einleitung.....	6
1.1	Die Alzheimer-Krankheit.....	6
1.1.1	Pathomechanismus.....	8
1.1.2	Biomarker der Alzheimer-Krankheit.....	9
1.1.2.1	Biomarker der Beta-Amyloid-Akkumulation..	10
1.1.2.2	Biomarker der Neurodegeneration.....	11
1.1.3	Diagnostik.....	13
1.2	Zielsetzung der Studie.....	19
2	Material und Methoden.....	21
2.1	Die Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.....	21
2.2	Einschlusskriterien.....	25
2.3	Magnetresonanztomographie.....	26
2.4	¹⁸ F-Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie	26
2.5	Liquorproteine.....	27
2.6	Apolipoprotein E.....	28
2.7	Neuropsychologische Tests.....	29
2.7.1	Mini-Mental-Status-Test.....	29
2.7.2	Wechsler Memory Scale – Revidierte Version – Logisches Gedächtnis II.....	29
2.7.3	Clinical Dementia Rating.....	30
2.8	Statistische Datenanalyse.....	30

3	Ergebnisse	33
3.1	Demografische und klinische Charakteristika	33
3.2	Biomarker-Charakteristika	35
3.3	Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration	37
4	Diskussion	40
4.1	Ergebnisse in Bezug auf die NIA-AA-Diagnosekriterien	40
4.2	Ergebnisse in der Gegenüberstellung mit der Literatur	44
4.3	Limitationen.....	49
5	Zusammenfassung.....	50
6	Summary	51
7	Literaturverzeichnis.....	52
8	Tabellenverzeichnis.....	70
9	Abbildungsverzeichnis	71
10	Danksagung	72
11	Vorveröffentlichungen.....	73

1 Einleitung

1.1 Die Alzheimer-Krankheit

Der Verlust der Funktionalität des Gehirns im Alter durch Demenz und die damit einhergehende Einschränkung der Selbstständigkeit im Alltag sind die Ängste eines jeden Menschen. Als Demenz wird ein erworbenes Syndrom bezeichnet, das bei einem heterogenen Spektrum von Erkrankungen auftritt. Je nach Ursache der Demenz liegt eine Einschränkung der Gedächtnisfunktion und des Denkvermögens sowie eine Störung weiterer kognitiver Fähigkeiten vor. Die „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision“ (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation definiert Demenz als eine fortschreitende Erkrankung des Gehirns mit Beeinträchtigung des Gedächtnisses und anderer höherer kortikaler Funktionen wie Denk- und Orientierungsvermögen, Verständnis, Lernfähigkeit, Sprache, Rechnen und Urteilsvermögen. Eine Bewusstseinsstrübung liegt hierbei nicht vor und die Symptome müssen für mindestens sechs Monate bestehen. Die kognitiven Einschränkungen werden teilweise von fehlender emotionaler Kontrolle, ausbleibender Motivation oder gestörtem Sozialverhalten begleitet. Als Ursache für die Entwicklung einer Demenz kommen die Alzheimer-Krankheit (AK), zerebrovaskuläre Störungen und andere primär oder sekundär das Gehirn beeinträchtigende Erkrankungen in Frage (WHO, 2008).

Etwa zwei Drittel aller Demenzen sind durch die AK bedingt. Hierbei handelt es sich um eine neurodegenerative, progredient verlaufende Krankheit, die mit einem irreversiblen Nervenzellverlust im Gehirn einhergeht. Klinisch manifestiert sich dieser typischerweise als Störung kognitiver Funktionen, insbesondere der Gedächtnisleistung, und führt im weiteren Verlauf zum allmählichen Verlust der Alltagskompetenz. Das Alter ist neben zerebrovaskulären Ereignissen und genetischer Disposition der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung der AK (Herrup, 2010). Aufgrund der ansteigenden durchschnittlichen Lebenserwartung und des zunehmenden Anteils alter Menschen in der Bevölkerung ist die AK ein wachsendes Problem.

Weltweit litten 2006 etwa 26,6 Millionen Menschen an der AK und Prognosen zufolge soll sich diese Zahl bis zum Jahr 2050 vervierfachen (Brookmeyer et al., 2007). Daher sind Errungenschaften in der Forschung und Entwicklung von Medikamenten für die Prävention und Therapie dieser Krankheit von äußerst hohem Interesse.

Die AK kann in zwei Typen unterteilt werden: Die seltene (< 5 %), (Shastry und Giblin, 1999), autosomal-dominant vererbte Form, die vor dem 65. Lebensjahr auftritt und mit nachgewiesenen Genmutationen assoziiert ist und die spät auftretende, sporadische Form der AK, die zahlenmäßig dominiert. Für den sich früh manifestierenden Typ der AK werden Mutationen an drei Genloci beschrieben: Präsenilin 1 auf Chromosom 14, Präsenilin 2 auf Chromosom 1 und das Gen für das Amyloid-Vorläuferprotein (*amyloid precursor protein*, APP) auf Chromosom 21 (Van Broeckhoven, 1995). Die in der Regel spät beginnende (> 65 Jahre), sporadische Form der AK ist polyätiologischer Genese, welche bislang nicht detailliert geklärt ist. Das primäre Gen, das mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für diesen Typ der AK in Verbindung steht, ist das Apolipoprotein E (ApoE)-Gen, das auf Chromosom 19 kodiert wird (Fratiglioni et al., 1993). Die Präsenz des ApoE-ε4-Allels ist mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko und mit einem früheren Eintritt der Symptome assoziiert (Corder et al., 1993). Bis heute kann der AK weder vorgebeugt, noch kann sie durch therapeutische Intervention kausal behandelt werden, obwohl sich viele Therapeutika in der klinischen Entwicklung befinden.

Der symptomatische Zustand vor dem Stadium der Demenz wird mit dem Begriff ‚leichte kognitive Beeinträchtigung‘ (*mild cognitive impairment*, MCI) beschrieben. Das MCI-Stadium ist klinisch durch das erworbene Defizit kognitiver Funktionen gekennzeichnet, ohne dass die diagnostischen Kriterien der Demenz greifen (Petersen, 2007). Als altersabhängiges Syndrom ist eine MCI jedoch keine nosologische Einheit (Förstl, 2011), sondern eine Art Übergangsstadium. Das Fortschreiten zur manifesten Demenz ist durch die Interferenz der Symptome mit der Fähigkeit der Bewältigung alltäglicher Aktivitäten des Lebens gekennzeichnet. Die Symptome von MCI-Patienten können sich im zeitlichen Verlauf verschlechtern hin zu einer Demenz, sie können in ihrem Status stabil bleiben oder sich gar zurückbilden (Hansson et al., 2006; Aretouli et

al., 2013; Brodaty et al., 2013). Das Risiko an einer Demenz ausgelöst durch die AK (Alzheimer-Demenz, AD) oder einer anderen Art der Demenz zu erkranken, ist bei MCI-Patienten erhöht. Eine Meta-Studie von Ward et al. (2013) beziffert die jährliche Konversionsrate vom Stadium der MCI zur wahrscheinlichen AD auf 5,4–16,5 %.

1.1.1 Pathomechanismus

Die beiden kennzeichnenden histopathologischen Merkmale der AK sind die extrazelluläre Akkumulation neurotoxischer Beta-Amyloid (A β)-Proteine in senilen Plaques und die intraneuronale Ablagerung von hyperphosphorylierten Tau-Proteinen (p-Tau) in Form von neurofibrillären Bündeln (NFB) im Gehirn. Um den Pathomechanismus der AK zu erklären, stellt die Amyloidkaskaden-Hypothese das heute am weitesten akzeptierte Modell dar (Hardy & Allsop, 1991; Selkoe, 1991; Hardy & Selkoe, 2002). Die pathologische proteolytische Spaltung des APP verursacht die vermehrte Bildung von A β -Peptiden. Das hydrophobe und daher sehr aggregationsfreudige A β entwickelt sich zu zytotoxischen löslichen A β -Oligomeren und unlöslichen A β -Fibrillen in senilen Plaques. Laut Amyloid-Hypothese gilt dies als Eröffnungsereignis der Pathogenese der AK, durch welches sekundär eine selbstfortlaufende Kaskade neurotoxischer Prozesse ausgelöst wird. Es folgen Entzündung, Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen, Störung der synaptischen Integrität und schließlich der Neuronenverlust in mit kognitiven Funktionen assoziierten Hirnregionen, was sich letztendlich in den Krankheitssymptomen äußert. Wie genau die Amyloid-Pathologie die Kaskade neurotoxischer Prozesse auslöst, ist nicht ausreichend geklärt. Unterstützend für die Theorie ist jedoch das Wissen, dass bei der familiären Form der AK sowohl die Gene für das Substrat (APP) als auch für das abbauende Enzym (Presenilin 1 und 2) mutiert sind (Blennow et al., 2006).

1.1.2 Biomarker der Alzheimer-Krankheit

Die pathologischen Veränderungen im Rahmen der AK beginnen viele Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome (Braak & Braak, 1991). Um die AK schon in einem symptomarmen oder gar -freien Stadium diagnostizieren zu können, werden Marker benötigt, die den Nachweis der zugrunde liegenden Pathologie ermöglichen. Biomarker sind zuverlässig messbare Werte in Körperflüssigkeiten oder -gewebe oder bildgebende Korrelate einer Pathologie. Biomarker der AK sollten der Einschätzung der Krankheitsprogression dienen und es ermöglichen, die Krankheit von anderen Ursachen des dementiellen Syndroms zu unterscheiden. Zusätzlich sollten sie effizient, wenig invasiv und kostengünstig sein, während Sensitivität und Spezifität in Bezug auf Diagnose und Prognose der AK möglichst hoch sein sollten (Frank et al., 2003). In klinischen Studien sollten sie die Teilnehmerauswahl optimieren und die Wirkung von Medikamenten auf den Krankheitsverlauf messbar machen (Hampel et al., 2010). Eine Kategorisierung der Schlüsselbiomarker für die Diagnose der AK wurde durch Jack et al. (2010) in zwei Gruppen vorgenommen:

1. Biomarker der extrazellulären A β -Akkumulation:
 - Retention spezifischer Amyloid-bindender Liganden in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
 - erniedrigte A β_{1-42} -Konzentration im zerebrospinalen Liquor

2. Biomarker der Neurodegeneration:
 - erhöhte Tau-Protein-Konzentration im zerebrospinalen Liquor
 - reduzierter zerebraler Glukosemetabolismus in der ^{18}F -Fluordeoxyglukose (FDG)-PET
 - zerebrale Atrophie in der Magnetresonanztomographie (MRT)

Jack et al. (2010) postulieren auch eine zeitliche Reihenfolge abnormal werdender Biomarker der AK, in der zuerst die Biomarker der Amyloid-Akkumulation auffällig werden, gefolgt von den Biomarkern der Neurodegeneration und klinischen Symptomen. Dieses Modell der zeitlichen Dynamik der verschiedenen Biomarker der AK in sigmoidem Trend wird in Caroli & Frisoni (2010) bestätigt.

1.1.2.1 Biomarker der Beta-Amyloid-Akkumulation

A β -Peptide treten im Körper als Isoformen unterschiedlicher Länge auf. Sie entstehen durch proteolytische Spaltung des Typ-I-Transmembranproteins APP durch α -, β - und γ -Sekretasen. Am häufigsten kommt im Gehirn die Variante des A β mit 40 Aminosäuren vor (Mori, 1992). A β_{1-42} -Peptide tragen zwei hydrophobe Aminosäuren mehr, sind daher noch aggregationsfreudiger und bei der AK typischerweise in einem erhöhten Maße vorhanden (Naslund, 1994). Bei pathologisch vermehrter Produktion führt A β zu den AK-pathognomischen inflammatorisch und neurotoxisch wirkenden senilen Plaques. Die Ablagerung der A β -Plaques vollzieht sich zuerst im Isokortex, im limbischen System und den allokortikalen Strukturen und später in den Basalganglien, dem Striatum, in einigen Kernen des Diencephalons, des basalen Vorderhirns und des Hirnstamms sowie im späten Stadium der Krankheit auch im Cerebellum (Thal et al., 2002). Spezifische Amyloid-bindende Liganden für die PET, wie ^{11}C -Pittsburgh-Compound-B, ermöglichen eine Darstellung der Menge an fibrillärem A β *in vivo*. Das Signal in der Amyloid-PET ist bei AK-Patienten typischerweise erhöht.

Ein weiterer Biomarker der Amyloid-Pathologie ist A β gemessen im zerebrospinalen Liquor. Es wird angenommen, dass je mehr A β als Plaques im Hirnparenchym akkumuliert ist, desto weniger freies A β in den zerebrospinalen Liquor diffundiert. Verringerte *post-mortem*-Konzentrationen von A β_{1-42} sind stark mit der Menge an Amyloid-Plaques im Neokortex und Hippocampus bei Autopsie assoziiert (Strozyk et al., 2003).

1.1.2.2 Biomarker der Neurodegeneration

Tau-Proteine

Tau-Proteine werden im erwachsenen Gehirn in sechs verschiedenen Isoformen gebildet (Goedert & Spillantini, 2011), wobei die Expression altersabhängig und unterschiedlich nach zerebraler Funktion und Lokalisation ist (Buee et al., 2000). Tau hilft den Mikrotubuli das Zytoskelett in den Neuronen zu stabilisieren. Durch die Bindung an die Mikrotubuli regulieren und stabilisieren Tau-Proteine deren Polymerisation. Die Funktion der Tau-Proteine wird unter anderem durch Phosphorylierung reguliert. Bei zellulärem Stress wird Tau hyperphosphoryliert, es löst sich von den Mikrotubuli und verliert seine natürliche Funktion. Es entstehen *paired helical filaments*, die intrazellulär akkumulieren und sich dann zu den charakteristischen NFB zusammenlagern (Förstl, 2011). NFB stören den Proteinstoffwechsel, die Axonfunktion sowie die synaptische Überleitung und führen so letztendlich zum Untergang der Nervenzelle (Adalbert et al., 2007). Dieser irreversible Prozess läuft zuerst in den transentorhinalen Regionen des Temporallappens ab, dann in Teilen des limbischen Systems, hier insbesondere im Hippocampus und in der Amygdala, und im späten Stadium der Krankheit erreichen die degenerativen Vorgänge neokortikale Regionen, vor allem die angrenzenden kortikalen Assoziationsareale (Braak & Braak, 1997). Wenn das Neuron abstirbt, löst sich das Zytoskelett auf, die NFB bleiben hingegen bestehen. Dadurch erfolgt die Freisetzung von Tau aus der Zelle und laut Theorie eine Erhöhung der Tau-Konzentration im zerebrospinalen Liquor. Die Konzentration des Gesamt-Tau-Proteins (*total tau*, t-Tau) im Liquor reflektiert dementsprechend direkt die neuronale Degeneration. Patienten mit AK weisen typischerweise erhöhte t- und p-Tau-Konzentrationen im Liquor auf (Blennow et al., 1995; Buerger et al., 2006; Mattsson et al., 2009). Hierbei scheint p-Tau spezifischer für die AK als t-Tau zu sein, da es wahrscheinlich den Phosphorylierungsstatus von Tau und somit die Bildung der NFB reflektiert (Blennow, 2004; Buerger et al., 2006). Liquor-t-Tau kann als Indikator des unspezifischen Neuronenverlusts gesehen werden. Das bei Patienten mit AK häufig messbare Muster von erniedrigten Liquor-A β_{1-42} -Werten und erhöhten t- und p-Tau-

Konzentrationen wird als Liquor-Biomarker-Signatur der AK beschrieben (Sunderland et al., 2003). Diese Befundkombination erreicht in verschiedenen Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Differenzierung der AD von anderen dementiellen Erkrankungen sowie von gesunden Kontrollprobanden (Galasko et al., 1998; Kanai et al., 1998). Die Liquor-Biomarker-Signatur kommt jedoch auch selten bei anderen Typen der Demenz vor (Brunnstrom et al., 2010; Schoonenboom et al., 2012).

Regionaler zerebraler Glukosehypometabolismus in der FDG-PET

Die PET als diagnostisches bildgebendes Verfahren ist eine Variante der Emissionscomputertomographie. Sie misst eine Gammastrahlung, die durch den Zerfall eines Positronen-emittierenden Radioisotops (Beta-Zerfall) entsteht. Die in der PET zum Einsatz kommenden radioaktiven Marker werden als Tracer bezeichnet. Der schwach radioaktive Tracer FDG ist ein Glukose-Analogon, bei dem die Hydroxylgruppe in der Position 2 durch das radioaktive Fluor-18 substituiert ist. Nach Injektion gelangt FDG mithilfe von Glukosetransportern durch die Zellmembran in die Zelle. Nach der Phosphorylierung wird sie aber nicht weiter durch die Phosphoglukose-Isomerase in der Glykolyse verstoffwechselt, was eine Anreicherung in den Neuronen bezweckt. Anhand einer quantitativen Darstellung des Glukosemetabolismus kann man Rückschlüsse auf die Gehirnaktivität ziehen, denn Regionen mit niedriger metabolischer Aktivität reichern eine geringere Menge des Radionuklids an. Die AK ist mit einem verminderten Glukosemetabolismus in den temporoparietalen Regionen, dem posterioren cingulären Kortex, dem Precuneus sowie bei fortschreitender Erkrankung auch in den frontalen Arealen assoziiert (de Leon et al., 1983; Foster et al., 1984; Minoshima et al., 1997).

Zerebrale Atrophie in der Magnetresonanztomographie

Die MRT basiert auf der Kernspinresonanz, ein physikalisches Prinzip, das zuerst von den Physikern F. Bloch und E. M. Purcell im Jahr 1946 experimentell nachgewiesen wurde. Mit ihr kann unter anderem das Volumen anatomischer Strukturen berechnet

werden. Der durch pathologische Veränderungen im Rahmen der AK hervorgerufene Neuronenverlust bedingt die Atrophie des Gehirns, was sich als Verschmälerung der Gyri und Erweiterung der Sulci manifestiert. Am deutlichsten betrifft dieser Prozess den medialen Temporallappen und hier insbesondere den Hippocampus (Jack et al., 1997). Nach dem dynamischen Modell der Biomarker von Jack et al. (2010) ist die zerebrale Atrophie der letzte Schritt der Neurodegeneration im Rahmen der AK. Folglich ist die strukturelle MRT als bildgebender *in-vivo*-Biomarker der AK weniger sensitiv als andere Marker der Neurodegeneration. Die MRT korreliert aber gut mit den klinischen Symptomen im fortgeschrittenen Stadium der AK (Vemuri et al., 2009).

Da das gesamte Spektrum der Biomarker der AK bei einem einzelnen Patienten selten bestimmt werden kann, ist das Wissen über eine Überlappung einzelner Biomarker-Informationen eingeschränkt. Zusätzlich liegen allgemeingültige Cut-off-Werte für die Biomarker, an denen die Grenze zwischen physio- und pathologisch gezogen werden kann, nicht vor. Es stehen nur grobe Referenzwerte zur Verfügung.

1.1.3 Diagnostik

Seit der Münchner Psychiater und Neuropathologe Alois Alzheimer vor 110 Jahren als Erster die neuropathologischen Eigenschaften der später nach ihm benannten Krankheit beschrieb (Alzheimer, 1907), ist die histopathologische Diagnose durch Autopsie der Goldstandard, mit dem andere diagnostische Hilfsmittel verglichen werden. Bis vor einigen Jahren erfolgte die Diagnose der Demenz bei der AK überwiegend durch die klinische Einschätzung auf Grundlage der ICD-10 (WHO, 2008), des DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage; American Psychiatric Association, 2000) und der Konsensuskriterien des National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke gemeinsam mit der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA; McKhann et al., 1984).

Für wissenschaftliche Zwecke fanden überwiegend die NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien für die AK Anwendung. Sie basieren auf Eigen- und Fremdanamnese sowie auf Ergebnissen neuropsychologischer Tests (siehe Tabelle 1). Die Sicherheit der klinischen Diagnose der AK *intra vitam* kann nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien höchstens als ‚wahrscheinlich‘ eingeschätzt werden, da die Möglichkeit einer sicheren Diagnose ausschließlich durch die histopathologische Untersuchung besteht. Die Diagnose der AK kann auch erst dann erfolgen, wenn spezifische Symptome des dementiellen Syndroms vorliegen.

Tabelle 1: NINCDS-ADRDA-Kriterien zur Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit

I.	Kriterien der definitiven Alzheimer-Krankheit:	<ul style="list-style-type: none"> - klinische Kriterien für die Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit sind erfüllt (siehe II.) - zusätzliche Sicherung der Diagnose mittels Histopathologie
II.	Kriterien der wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit:	<ul style="list-style-type: none"> - positive neuropsychologische und klinische Demenz-Testung - progressive Defizite in mindestens zwei kognitiven Funktionsbereichen (Gedächtnis, kognitives Leistungstempo und Konzentrationsfähigkeit, verbales/numerisches Denken, visuell-räumliche Fähigkeiten, Handlungsabläufe, Sprache) - kein Vorliegen einer Bewusstseinsstörung - Eintritt der Krankheit zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr - Ausschluss anderer Genese der dementiellen Symptomatik
III.	Die Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit wird unterstützt durch:	<ul style="list-style-type: none"> - progressive Deterioration spezifischer kognitiver Funktionen wie Sprache, motorische Fähigkeiten und Wahrnehmung - eingeschränkte Alltagsaktivitäten und veränderte Verhaltensmuster - Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen - normaler Befund der Liquorprotein-Analyse und des Musters in der Elektroenzephalographie, progrediente zerebrale Atrophie feststellbar durch Computertomographie

<p>IV. Mit der Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit vereinbar:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Plateaus im Verlauf der Krankheit - assoziierte Symptome der Depression, Schlafstörung, Inkontinenz, Illusionen, Halluzinationen, Gewichtsabnahme, emotionale oder körperliche Ausbrüche, sexuelle Dysfunktion, motorische Ausfälle, andere neurologische Anomalien, bei Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit - altersentsprechender Computertomographie-Befund
<p>V. Kriterien der möglichen Alzheimer-Krankheit:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dementielles Syndrom mit atypischem Beginn, ungewöhnlicher Darstellung oder Progression - Abwesenheit anderer neurologischer, psychiatrischer oder systemischer Erkrankungen, die eine Demenz hervorrufen können, bei Vorkommen von Abweichungen im Krankheitsbeginn, -verlauf und der klinischen Präsentation - dementielles Syndrom mit Vorliegen einer sekundären zerebralen oder systemischen Erkrankung, die eine Demenz hervorrufen könnte, aber nicht als Ursache angesehen wird - progredientes Defizit in lediglich einem kognitiven Bereich
<p>VI. Befunde, die die klinische Diagnose einer Alzheimer Krankheit unwahrscheinlich machen:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dementielles Syndrom plötzlich eintretenden Ursprungs - fokalneurologische Zeichen wie Hemiparese, Sensibilitätsstörungen, Gesichtsfeldeinschränkung oder Koordinationsstörungen zu Beginn der Erkrankung - frühzeitig in der Erkrankung auftretende Krampfanfälle oder Gangstörungen

Anmerkung: Tabelle modifiziert übernommen aus McKhann et al. (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.

Im Jahr 2007 wurden die NINCDS-ADRDA-Kriterien von einer Expertengruppe um Dubois überarbeitet (Dubois et al., 2007). Diese neuen Kriterien für die AK beschreiben eine Diagnosefindung unabhängig vom Vorhandensein einer Demenz, folgende Befunde vorausgesetzt:

1. Nachweis der Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses durch neuropsychologische Testung und graduelle Verschlechterung der bestehenden Symptome

2. Vorliegen von mindestens einem abnormalen Biomarker der AK:
 - erniedrigte Konzentration von $A\beta_{1-42}$ oder erhöhte Konzentrationen von t- oder p-Tau oder eine Kombination der drei Liquor-Befunde
 - bilateraler temporoparietaler Glukosehypometabolismus in der PET
 - Atrophie des Hippocampus, des entorhinalen Kortex und der Amygdala in der MRT
 - nachgewiesene autosomal-dominante Mutationen der Gene für APP, Presenilin 1 oder Presenilin 2 bei nahen Verwandten

Daraufhin wurden 2011 vom National Institute on Aging und der Alzheimer's Association der USA (NIA-AA) umfangreich weiterentwickelte Konsensuskriterien für die Diagnose der AK vorgeschlagen, die Biomarkerbefunde in die Liste der geforderten Merkmale einschließen (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011). Diese neuen Diagnosekriterien ermöglichen sowohl die Diagnose des asymptomatischen AK-Stadiums für die Forschungsumgebung (Sperling et al., 2011), des Stadiums der MCI mit zugrunde liegender Pathophysiologie der AK (Albert et al., 2011), als auch des Stadiums der wahrscheinlichen AD (McKhann et al., 2011).

Zum ersten Mal wurden Biomarker in den Diagnosealgorithmus integriert, was eine Diagnose der AK im Prädemenz-Stadium erlaubt, selbst wenn erst leichte Symptome vorliegen. Laut den neuen NIA-AA-Kriterien erfolgt die Diagnose der wahrscheinlichen AD dann, wenn ein testpsychologisch messbares, langsam progredientes Defizit des episodischen Gedächtnisses und abnormale Befunde spezifischer Biomarker der AK vorliegen, vorausgesetzt klinische und/oder apparative Befunde lassen eine andere Genese des primär mnestischen Defizits ausschließen.

Die neuen NIA-AA-Diagnosekriterien für die MCI aufgrund einer AK (Albert et al., 2011) und der wahrscheinlichen AD (McKhann et al., 2011) versuchen anhand einer

Konstellation der Biomarker die Wahrscheinlichkeit (hoch, möglich, unwahrscheinlich) der zugrunde liegenden Pathophysiologie der AK abzuschätzen. Es wird zwischen den Gruppen der Biomarker der A β -Akkumulation und der der Neurodegeneration unterschieden. Die einzelnen Marker innerhalb der Gruppen werden als gleichwertig eingestuft (siehe Tabellen 2a und 2b). Uneinheitliche Befunde der Biomarker einer Gruppe werden als nicht informativ bewertet. Die gleiche Wahrscheinlichkeit der zugrunde liegenden Pathophysiologie der AK wird auch den Fällen zugewiesen, in denen diese Biomarker nicht getestet sind. Die diagnostische Reihenfolge der Biomarker bleibt in den NIA-AA-Leitlinien undefiniert.

Tabelle 2a: Biomarker als Hinweis auf eine zugrunde liegende Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit bei einer MCI

Wahrscheinlichkeit der zugrunde liegenden Pathophysiologie der AK	Biomarker für erhöhte Amyloid-Last im Gehirn ¹	Biomarker der Neurodegeneration ²
nicht informativ	ungetestet/ uneinheitlich/ nicht eindeutig	ungetestet/ uneinheitlich/ nicht eindeutig
möglich	positiv/ungetestet	ungetestet/positiv
hoch	positiv	positiv
niedrig	negativ	negativ

Anmerkung: ¹ Traceranreicherung in der Amyloid-PET \uparrow , Liquor-A β_{1-42} \downarrow ; ² Liquor-t-Tau \uparrow , Liquor-p-Tau \uparrow , Glukosemetabolismus temporoparietal/im Precuneus gemessen mittels FDG-PET \downarrow , hippocampale oder mediotemporale Atrophie in der strukturellen MRT. Tabelle modifiziert übernommen aus Albert et al. (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 & Dementia*, 7(3), 270–279.

Tabelle 2b: Biomarker als Hinweis auf eine zugrunde liegende Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit bei klinisch diagnostizierter Demenz

Diagnostische Kategorie	Wahrscheinlichkeit der zugrunde liegenden Pathophysiologie der AK	Biomarker für erhöhte Amyloid-Last im Gehirn ¹	Biomarker der Neurodegeneration ²
Wahrscheinliche AD			
-basierend auf den klinischen Kriterien	nicht informativ	ungetestet/ uneinheitlich/ nicht eindeutig	ungetestet/ uneinheitlich/ nicht eindeutig
-mit drei Evidenz-Niveaus des Pathophysiologischen Prozesses der AK	mittel	ungetestet/ nicht eindeutig	positiv
	mittel	positiv	ungetestet/ nicht eindeutig
	hoch	positiv	positiv
Mögliche AD (atypische klinische Präsentation)			
-basierend auf den klinischen Kriterien	nicht informativ	ungetestet/ uneinheitlich/ nicht eindeutig	ungetestet/ uneinheitlich/ nicht eindeutig
-mit Evidenz des Pathophysiologischen Prozesses der AK	hoch – eine zweite Ätiologie kann nicht ausgeschlossen werden	positiv	positiv
Demenz, wahrscheinlich nicht aufgrund der AK	niedrig	negativ	negativ

Anmerkung: ¹ Traceranreicherung in der Amyloid-PET↑, Liquor-Aβ₁₋₄₂↓; ² Liquor-t-Tau↑, Liquor-p-Tau↑, temporoparietale FDG-Aufnahme in der PET↓, Atrophie des medialen, basalen und lateralen Temporallappens und des medioparietalen Kortex in der strukturellen MRT. Tabelle modifiziert übernommen aus McKhann et al. (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 & Dementia*, 7(3), 263–269.

Obwohl in den NIA-AA-Diagnosekriterien von 2011 vorgeschlagen wird, dass Biomarker der AK einen zusätzlichen diagnostischen Wert bringen, wird bis heute noch kein regelhafter Einsatz der Biomarker-Testung in der Diagnostik empfohlen, da weitere Validierung nötig und der Zugang zu Biomarkern außerhalb akademischer Zentren noch eingeschränkt ist (McKhann et al., 2011). Abweichungen der Messmethoden/Assays können die Anwendbarkeit von bildgebenden und Liquor-Biomarkern beeinflussen (Frisoni et al., 2013). Biomarker sind jedoch dort, wo sie in spezialisierten Zentren etabliert sind, Bestandteil aktueller Diagnosealgorithmen (McKhann et al., 2011). Die NIA-AA-Diagnosekriterien sollen laut den Autoren revidiert werden, sobald detailliertere Informationen bezüglich der Anwendung und Kombination der Biomarker aus weiteren Studien zur Verfügung stehen.

1.2 Zielsetzung der Studie

Die aktuellen NIA-AA-Richtlinien zur Diagnose der AK (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011) vertreten die Annahme, dass Biomarker innerhalb einer Gruppe (A β -Akkumulation oder Neurodegeneration) jeweils den gleichen Pathomechanismus abbilden. Sie werden als gleichwertig in Bezug auf die Sicherheit, dass die klinischen Symptome eines Patienten durch die Pathophysiologie der AK hervorgerufen werden, eingestuft. Somit macht es theoretisch keinen Unterschied, welcher Biomarker aus einer Gruppe bestimmt wird – ist ein Biomarkerbefund abnormal, müssten die übrigen Marker der gleichen Gruppe dies ebenfalls sein. Ein hoher Grad an Übereinstimmung wird erwartet. Mehrere Studien belegen eine hohe Übereinstimmung der etablierten Biomarker der Amyloid-Last im Gehirn, erniedrigte Liquor-A β ₁₋₄₂-Konzentration und vermehrte Traceranreicherung in der Amyloid-PET (Jagust et al., 2009; Tolboom et al., 2009; Weigand et al., 2011; Landau et al., 2013; Palmqvist et al., 2014). Analog dazu wird in dieser Arbeit die Übereinstimmung der Biomarker der Neurodegeneration bei der AK untersucht.

Ausgehend vom dynamischen Modell des zeitlichen Verlaufs abnormal werdender Biomarker von Jack et al. (2010) sollte es möglich sein, eine hohe Übereinstimmung der Biomarker der Neurodegeneration zumindest im fortgeschritten Stadium der AK zu messen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher,

1. den Übereinstimmungsgrad zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration, Liquor-p-Tau, regionaler zerebraler Glukosehypometabolismus in der FDG-PET und Hippocampusatrophie in der MRT, zu bestimmen und
2. die Abhängigkeit der Übereinstimmung dieser Biomarker von der Progression der AK sowie vom Amyloid- und ApoE- ϵ 4-Status zu überprüfen.

Ist ein hoher Übereinstimmungsgrad der Biomarker der Neurodegeneration nachweisbar, so könnten diese als gleichwertig eingestuft werden und eine Austauschbarkeit wäre annehmbar. Da die Bestimmung einzelner Biomarker invasiv und teuer ist, könnten Patienten vor übermäßiger Diagnostik und potenziellen Gefahren (Strahlenexposition, Komplikationen einer Lumbalpunktion) bewahrt werden und es könnten zeitliche und finanzielle Ressourcen eingespart werden, unter anderem in Bezug auf die Auswahl von Studienteilnehmern. Liegt keine gute Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration vor, so könnten durch die Bestimmung eines weiteren Biomarkers zusätzliche Informationen gewonnen werden.

Es existieren nur wenige Studien, die sich mit der Übereinstimmung der Biomarker der Neurodegeneration bei der AK beschäftigen. In der Literatur finden sich zwei relevante Arbeiten, die die Übereinstimmung zwischen p-Tau und regionalem Glukosehypometabolismus in der FDG-PET analysieren (Jagust et al., 2009; Yakushev et al., 2012), zwei, die die Übereinstimmung von Hippocampusatrophie und Glukosehypometabolismus in der FDG-PET untersuchen (Lowe et al., 2013; Jack et al., 2015) und eine Studie, die sich mit allen drei genannten Biomarkern der Neurodegeneration in Bezug auf deren Übereinstimmung auseinandersetzt (Toledo et al., 2014).

2 Material und Methoden

2.1 Die Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Die Daten dieser Studie wurden von der Datenbank der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) bezogen (Weiner et al., 2010). Dieses multizentrische Projekt für Alzheimerforschung ist das weltweit größte seiner Art. Es wurde 2004 von dem NIA, dem National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, der Food and Drug Administration der USA, privaten pharmazeutischen Unternehmen und Non-Profit Organisationen als eine öffentlich-private Partnerschaft ins Leben gerufen. Die ADNI ist eine prospektive beobachtende Studie und stellt Forschern unter anderem Daten von kraniellen MRT- und PET-Scans, Liquor- und Blut-Biomarkern sowie Ergebnisse neuropsychologischer Tests zur Verfügung. Die Studienteilnehmer werden in über 50 Zentren in den USA und Kanada rekrutiert. Aktuell gibt es vier Phasen der ADNI: ADNI-1, -GO (Grand Opportunity), -2 und -3. ADNI-1 wurde 2004 initiiert, ADNI-GO 2010 und ADNI-2 im Jahr 2011. Die Rekrutierung für die Phase ADNI-3 wurde gerade erst Ende 2016 begonnen. Für ADNI-1 wurden 819 Studienteilnehmer akquiriert: 229 kognitiv gesunde Kontrollprobanden (*healthy controls*, HC), 398 Patienten mit MCI und 192 Patienten mit wahrscheinlicher AD. In der Phase ADNI-GO wurden 131 Patienten mit MCI zur Studie hinzugefügt. Für die ADNI-2 wurden bis zum Entstehungszeitpunkt dieser Arbeit 696 neue Studienteilnehmer rekrutiert. Die erste Untersuchung aller Teilnehmer ist das Screening. Es beinhaltet unter anderem eine kraniale strukturelle MRT-Aufnahme, einen DNA-Test für die ApoE-Genotypisierung sowie die neuropsychologische Testung durch das Clinical Dementia Rating (CDR, siehe 2.7.3; Morris, 1993) und den Mini-Mental-Status-Test (MMST, siehe 2.7.1; Folstein et al., 1975). Die Studienteilnehmer werden zu jedem Untersuchungszeitpunkt nach den Kriterien aus Tabelle 3 in Diagnosegruppen eingestuft. Als Versuch, einen noch früheren Zeitpunkt für die Krankheitserkennung zu finden, wurde in den Phasen ADNI-GO/2/3 die Unterscheidung der MCI in frühe (*early* MCI, eMCI) und späte MCI (*late* MCI, lMCI) eingeführt. Hierbei entspricht lMCI der originalen Definition der MCI in der ADNI-1 (siehe Tabelle 3). Die Klassifizierung als eMCI erfolgt bei einer

Gedächtnisleistung zwischen 1,0 und 1,5 Standardabweichungen unter dem normativen Durchschnittswert des Untertests ‚Logisches Gedächtnis II‘ der revidierten Version der Wechsler Memory Scale (WMS-R, siehe 2.7.2; Wechsler, 1987). Etwa drei Monate nach dem Screening werden in der Baseline-Untersuchung weitere neuropsychologische Tests und bei einer Untermenge der Teilnehmer eine Lumbalpunktion für eine Liquorprotein-Analyse sowie eine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt. Die Zeitabstände weiterer Nachuntersuchungen sind von der Diagnose zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung abhängig.

Die ADNI-Studie wurde durch die institutionellen Ethik-Kommissionen der jeweiligen teilnehmenden Zentren autorisiert und die schriftliche Zustimmung wurde von allen Studienteilnehmern oder deren bevollmächtigten Repräsentanten eingeholt, nachdem diese intensiv mit dem Ablauf der Studie vertraut gemacht wurden. Die vorliegende Arbeit beinhaltet Daten ausgewählter Studienteilnehmer der drei ADNI-Phasen 1, GO und 2. Die allgemeinen Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer der ADNI sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Exklusionskriterien sind zusammengefasst folgende:

1. Vorliegen einer ernsthaften neurologischen Erkrankung, die nicht wahrscheinliche AK ist
2. kraniale MRT mit Hinweis auf Infektion, Infarkt oder fokale Läsionen
3. Vorliegen einer anamnestischen Schizophrenie, starken Depression oder bipolaren Störung innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn
4. Vorliegen einer Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studienbeginn
5. klinisch signifikante Anomalien bezüglich des Vitamin-B12-Spiegels, Rapid-Plasma-Reagin-Tests oder der Schilddrüsenfunktion
6. Einnahme psychoaktiver Medikamente inklusive Antidepressiva, Neuroleptika, Anxiolytika und Sedativa

Tabelle 3: Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer der ADNI

	HC	eMCI	(l)MCI	wAD
1. Gedächtnis- beschwerden	keine	Gedächtnis- beschwerden bestätigt durch Studienpartner	wie eMCI	wie eMCI
2. Gedächtnis- funktion	normale Gedächtnis- funktion – Werte auf dem Untertest ,Logisches Gedächtnis II' der WMS-R von:	abnormale Gedächtnis- funktion – Werte auf dem Untertest ,Logisches Gedächtnis II' der WMS-R von:	abnormale Gedächtnis- funktion – Werte auf dem Untertest ,Logisches Gedächtnis II' der WMS-R von:	wie (l)MCI
	a. ≥ 9 bei ≥ 16 , b. ≥ 5 bei 8–15, und c. ≥ 3 bei 0–7 Jahren Bildung	a. 9–16 bei ≥ 16 , b. 5–9 bei 8–15, und c. 3–6 bei 0–7 Jahren Bildung	a. ≤ 8 bei ≥ 16 , b. ≤ 4 bei 8–15, und c. ≤ 2 bei 0–7 Jahren Bildung	
3. MMST	24–30 inklusive ¹	wie HC	wie HC	20–26 inklusive ¹
4. gCDR	gCDR = 0 Gedächtnis-Box- Wert = 0	gCDR = 0,5 Gedächtnis-Box- Wert $\geq 0,5$	wie eMCI	gCDR = 0,5–1,0
5. allgemeine kognitive Verfassung	kognitiv normal, keine signifikanten Einschränkungen der kognitiven Funktionen/ Aktivitäten des täglichen Lebens	allgemeine kognitive und funktionelle Leistung aus- reichend dafür, dass die Diagnose ,wahrscheinliche AD' nicht gestellt werden kann	wie eMCI	erfüllt NINCDS/ ADRDA-Kriterien für wahrscheinliche AK

Anmerkung: wAD: wahrscheinliche Alzheimer-Demenz, gCDR: globaler Wert des Clinical Dementia Rating. Tabelle modifiziert übernommen aus Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2. 2007/2008. 27. ADNI2 Procedures Manual. abgerufen am 5. Januar 2016 von <https://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2008/07/adni2-procedures-manual.pdf>.

¹ Ausnahmen können gemacht werden, wenn der Proband weniger als acht Jahre formale Bildung vorweist.

Zusätzliche Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer aller Diagnosegruppen der ADNI sind folgende:

6. Hachinski-Test-Wert ≤ 4 (Hachinski et al., 1975)
7. Alter zwischen 55–90 Jahren (inklusive)
8. Stabilität der erlaubten Medikamente über vier Wochen
9. Geriatrische Depressionsskala < 6 (Yesavage et al., 1983)
10. Vorhandensein eines Studienpartners, der mit dem Studienteilnehmer durchschnittlich über zehn Stunden pro Woche persönlich oder telefonisch Kontakt hat und ihn zu den Untersuchungen begleitet
11. ausreichende visuelle und auditorische Fähigkeiten, um an den neuropsychologischen Tests adäquat teilnehmen zu können
12. guter Gesundheitszustand ohne Krankheiten, die eine Teilnahme ausschließen
13. Frauen müssen sterilisiert oder mindestens zwei Jahre *post menopause* sein
14. Bereitschaft, an einer drei Jahre andauernden bildgebenden Studie teilzunehmen (Patienten mit wahrscheinlicher AD: zwei Jahre)
15. mindestens sechs Jahren absolvierte formale Ausbildung oder ausreichende Arbeitshistorie
16. gute Kenntnisse der englischen oder spanischen Sprache
17. Einwilligung zu MRT- und PET-Untersuchungen, keine Kontraindikationen
18. Einwilligung zur Blut- und Urinabnahme sowie zum DNA-Test für die ApoE-Genotypisierung
19. Einwilligung zur Lumbalpunktion
20. keine gleichzeitige Teilnahme an anderen Teststudien

2.2 Einschlusskriterien

Entscheidend für den Einschluss der Probanden in die vorliegende Studie war das Vorhandensein von Ergebnissen folgender Untersuchungen zum Baseline-Zeitpunkt \pm drei Monate:

1. Liquorprotein-Analyse mit vollständigem Datensatz von $A\beta_{1-42}$ und p-Tau₁₈₁ (Tau phosphoryliert an Threonin 181)
2. FDG-PET-Scan
3. kranielle strukturelle MRT
4. ApoE-Genotypisierung
5. neuropsychologische Tests CDR und MMST

Es verblieben insgesamt 585 Teilnehmer aus den Phasen ADNI-1/GO/2 mit einem vollständigen Studienprofil. Aufgeteilt nach Diagnose sind es 156 HC, 189 Patienten mit eMCI, 164 mit (l)MCI und 76 mit wahrscheinlicher AD.

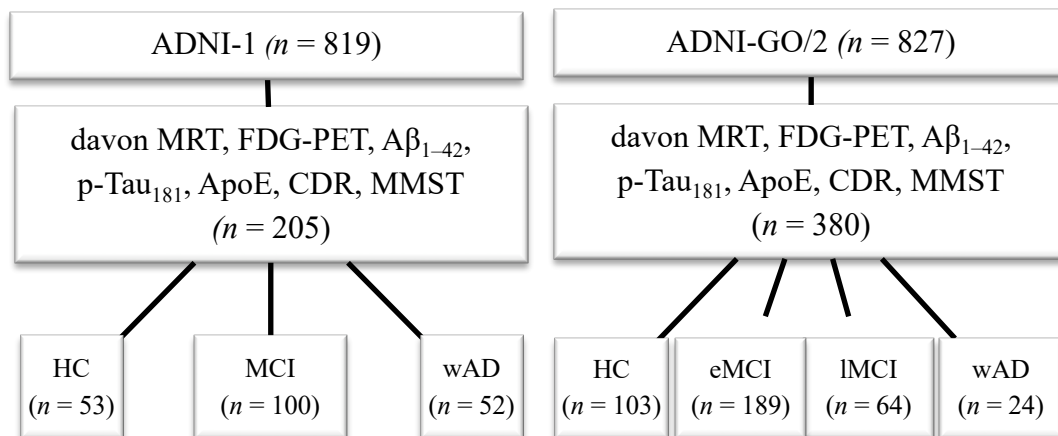


Abbildung 1: Anzahl der eingeschlossenen Probanden der ADNI-1/GO/2

Anmerkung: wAD: wahrscheinliche Alzheimer-Demenz. Für 13 Teilnehmer der ADNI-GO/2 wurden keine kraniellen MRT-Untersuchungen zum Screening-Zeitpunkt durchgeführt, sodass hier die MRT-Scans der Baseline-Untersuchung (drei Monate nach dem Screening) ausgewertet wurden.

2.3 Magnetresonanztomographie

Die strukturellen kraniellen MRT-Scans (Magnetfeldstärke 1,5 T bei ADNI-1 und 3 T bei ADNI-GO/2) wurden in den Datenerhebungszentren anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt. Kortikale Rekonstruktion und volumetrische Segmentierung wurden mit der Open-Source-Software FreeSurfer (Fischl, 2012), einer Software für die Analyse kranialer MRT-Aufnahmen, durchgeführt. Sie ist eine atlasbasierte Methode, die für den Gebrauch bei Individuen mit großer morphologischer Variabilität validiert wurde (Desikan et al., 2006). Für die MRT-Daten der Phase ADNI-1 wurden die Hippocampusvolumina mit der FreeSurfer Software Version 4.3 und für Daten der ADNI-GO/2 mit Version 5.1 berechnet. Eine vollständige Beschreibung der angewandten Methoden des Programms ist in Fischl et al. (2002) erläutert. Die in dieser Arbeit verwendete MRT-basierte Variable ist das Durchschnittsvolumen des rechten und linken Hippocampus ($\text{rechts} + \text{links}/2$). Der angewandte Cut-off-Wert beträgt $3260,4 \text{ mm}^3$. Er wurde durch eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC, Grenzwertoptimierung)-Analyse ermittelt, die Baseline-Daten von 198 HC und 146 Patienten mit wahrscheinlicher AD aus der ADNI-1 beinhaltet (Sensitivität 79 %, Spezifität 82 %; Landau et al., 2010).

2.4 ^{18}F -Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie

Die FDG-PET-Daten wurden in allen teilnehmenden Zentren anhand eines standardisierten Protokolls erhoben. Den Studienteilnehmern wurden $5 \pm 0,5 \text{ mCi}$ (185 MBq) der Tracersubstanz FDG injiziert. Zur Anreicherung des Radiopharmakons im Gehirn verblieben die Studienteilnehmer unter Ruhebedingungen in einem Raum mit geöffneten Augen und nicht okkludierten Ohren. Zwischen 30 und 60 min nach Injektion wurden die PET-Aufnahmen gestartet. Die Schwächungskorrektur erfolgte durch Transmissionsmessung oder Computertomographie. Die Bilder wurden digital an

das Laboratory of Neuroimaging der University of California Los Angeles, USA, gesendet und dort bearbeitet, um eine einheitliche Standardorientierung, Voxelgröße und Auflösung zu erhalten. Alle FDG-PET-Bilder wurden zu einer Referenzregion normalisiert, die aus Pons und Vermis cerebelli besteht (Jagust et al., 2009). Für die Bildanalyse wurde eine Gruppe von Hirnregionen identifiziert, die hinweisend auf pathologische metabolische Veränderungen bei AK-Patienten sind. Diese sogenannten Regionen von Interesse (*Regions of Interest*, ROIs) basieren auf Koordinaten, die in der Literatur bei AK-Patienten als häufig verändert beschrieben werden: rechter und linker Gyrus angularis, bilateraler posteriorer cingulärer Kortex sowie der inferiore temporale Kortex beider Hemisphären (Jagust et al., 2010; Landau et al., 2011). Die ROIs wurden mithilfe von Koordinaten des Montreal Neurological Institute Atlas (Collins et al., 1994) definiert. Die Werte aus den ROIs wurden gemittelt, um eine kombinierte Meta-ROI zu erhalten. Vor der ROI-Analyse erfolgte eine räumliche Normalisierung der FDG-PET-Bilder mittels SPM5 (Statistical Parametric Mapping, The Wellcome Department of Neurology, UK). Der in dieser Studie verwendete Cut-off-Wert der relativen metabolischen Rate für Glukose (1,21) der Meta-ROI wurde durch eine ROC-Analyse ermittelt, die 102 HC und 97 Patienten mit wahrscheinlicher AD aus der ADNI-1 mit Baseline-FDG-PET-Scans beinhaltetete (Sensitivität 82 %, Spezifität 70 %; Landau et al., 2010).

2.5 Liquorproteine

Die Liquorproben wurden zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung am Morgen nach nächtlicher Nahrungskarenz entnommen. Der Liquor wurde innerhalb einer Stunde nach Entnahme in Teströhrchen gesammelt, in Polypropylen-Transferröhrchen umgeschüttet, auf Trockeneis eingefroren und über Nacht an das ADNI-Biomarker Hauptlabor der University of Pennsylvania, USA, geschickt. Die Proben wurden eine Stunde bei Zimmertemperatur aufgetaut, in Teilproben von 0,5 ml aufgeteilt und bei -80 °C

gelagert. Die Konzentration der Liquorproteine wurde mit der multiplex xMAP Platform (Luminex Corp, Austin, Texas, USA) mit Innogenetics (INNO-BIA AlzBio3, Gent, Belgien) Immunoassay-Kit-basierten Reagenzien (Olsson et al., 2005) im Labor bestimmt (Kim et al., 2011). Die Reagenzien beinhalteten monoklonale Antikörper spezifisch für A β ₁₋₄₂ (4D7A3), t-Tau (AT120) und p-Tau₁₈₁ (AT270). Alle Assays wurden dupliziert und gemittelt. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Cut-off-Werte wurden mit einer ROC-Analyse berechnet, die an der University of Pennsylvania, USA, durchgeführt wurde. Die Analyse wurde mit 56 *ante-mortem*-Liquorproben von durch Autopsie verifizierten AD-Patienten und mit Proben von 52 älteren HC durchgeführt, die mit dem gleichen Liquorprotein-Analyse-Protokoll wie in dem hier untersuchten ADNI-Patientenkollektiv evaluiert wurden (Shaw et al., 2009). In der Studie ist bei den untersuchten Individuen 192 pg/ml die Obergrenze für Liquor-A β ₁₋₄₂, um eine AD zu diagnostizieren (Sensitivität 96,4 %, Spezifität 76,9 %). Für p-Tau₁₈₁ ist der Schwellenwert 23 pg/ml (Sensitivität 67,9 %, Spezifität 73,1 %). Der Cut-off-Wert für Liquor-A β ₁₋₄₂ wurde in einer Folgestudie mit 112 HC, 188 MCI-Patienten und 98 Patienten mit wahrscheinlicher AD aus der ADNI-1 validiert (De Meyer et al., 2010).

2.6 Apolipoprotein E

Zum Zeitpunkt des Screenings wurde der ApoE-Genotyp mit EDTA-Blutproben bestimmt. Für die Probanden aus der ADNI-1 erfolgte die ApoE-Genotypisierung durch Polymerase-Kettenreaktion, anschließender Behandlung mit dem Restriktionsenzym HhaI und elektrophoretischer Auftrennung (Hixson & Vernier, 1990; Reymer et al., 1995). Für die DNA-Proben der Studienteilnehmer der Phasen ADNI-GO/2 erfolgte die Genotypisierung durch Prevention Genetics (Marshfield, Wisconsin, USA) und LGC Genomics (Beverly, Massachusetts, USA) durch Allel-spezifische Polymerase-Kettenreaktion (Myakishev et al., 2001; Hawkins, 2002).

2.7 Neuropsychologische Tests

2.7.1 Mini-Mental-Status-Test

Der von Folstein et al. (1975) entwickelte Test mit 30 Fragen gibt einen groben Überblick über die kognitiven Funktionen des Patienten. Es werden die Elemente Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Benennen, Lesen und Schreiben sowie visuell-konstruktive Fähigkeiten überprüft, die zu einem Summenwert von max 30 Punkten zusammengefasst werden. In der ADNI erfolgt die Klassifizierung in Diagnosegruppen unter anderem auf der Grundlage des MMST. Die Einstufung ist hier folgende: 24–30 erreichte Punkte qualifizieren für die Einteilung in HC/eMCI/(l)MCI und bei 20–26 Punkten kann eine Einteilung in die Gruppe der Patienten mit wahrscheinlicher AD erfolgen, wobei Ausnahmen bei Vorliegen von weniger als acht Jahren formeller Bildung gemacht werden können.

2.7.2 Wechsler Memory Scale – Revidierte Version – Logisches Gedächtnis II

Dieser Untertest der revidierten Version der WMS (Wechsler, 1987) ist ein Maß für das verbale episodische Gedächtnis. Der Test besteht aus zwei in 25 Segmente geteilte Textpassagen, die vorgelesen werden. Nach 20–30 min wird der verzögerte Abruf dieser Segmente getestet. Wenn der Proband sich nicht an den Text erinnern kann, darf der Prüfer eine kleine Hilfe geben. Am Ende werden Ja-/Nein-Fragen gestellt. Punkte gibt es für jedes wiederholte Segment, maximal sind 25 Punkte zu erreichen. Der Test ist in den Methoden der ADNI modifiziert: es wird in diesem Untertest der WMS-R nur eine Passage abgefragt und die Wertung erfolgt angepasst an die Dauer der von den Studienteilnehmern absolvierten formalen Bildung.

2.7.3 Clinical Dementia Rating

Das CDR (Morris, 1993) erfasst den Schweregrad von Demenzen durch Interviews mit Patient und Informand in Form einer Fünf-Punkte-Skala und testet sechs Kategorien (Boxen). Neben der Gedächtnisfunktion wird die allgemeine Leistungsfähigkeit des Patienten im Alltag (Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies sowie Körperpflege) getestet. Der CDR-global-Wert (gCDR) kommt zustande, indem der Box-Wert für die Gedächtnisfunktion (M) als Hauptkategorie gewertet wird. Der gCDR beträgt M, wenn mindestens drei sekundäre Kategorien die gleiche Punktzahl haben wie M. Sind drei oder mehr sekundäre Kategorien $> M$ oder $< M$, dann ist $gCDR =$ die Punktzahl der Mehrheit der Sekundärkategorien auf der Seite von M, die die größere Zahl an sekundären Kategorien aufweist. Sind drei sekundäre Kategorien auf der einen Seite von M und zwei auf der anderen, dann ist $gCDR = M$. Wenn $M = 0,5$, dann kann gCDR nur 0,5 oder 1 sein und ist = 1, wenn mindestens drei der anderen Kategorien ≥ 1 . Die gCDR reicht von 0 = keine bis 3 = schwere Demenz.

2.8 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SPSS für Macintosh, Version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York). Das zweiseitige Signifikanzniveau aller Analysen liegt bei 0,05. Nach Berücksichtigung der Einschlusskriterien wurde das Kollektiv nach Diagnose gruppiert. Eine weitere Einteilung erfolgte in Biomarker(+) (pathologische Werte) und Biomarker(-) (nicht pathologische Werte) basierend auf den Cut-off-Werten aus Tabelle 4. Analog dazu erfolgte die Dichotomisierung für den ApoE-Genotyp in ApoE- $\epsilon 4$ (+) (homo-/heterozygot für das $\epsilon 4$ -Allel) und ApoE- $\epsilon 4$ (-). Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Tabelle 4: Cut-off-Werte für die Biomarker der Neurodegeneration

Biomarker	Cut-off-Wert	Quelle
A β ₁₋₄₂	192 pg/ml	Shaw et al., 2009
p-Tau ₁₈₁	23 pg/ml	
FDG-PET	1,21	Landau et al., 2010
Hippocampusvolumen	3260,4 mm ³	

Die Gruppenvergleichstests Varianzanalyse, Welch-Test, Kruskal-Wallis-Test und der Exakte Test nach Fischer wurden angewandt, um Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Parameter Geschlecht, Alter, MMST, A β ₁₋₄₂, p-Tau₁₈₁, FDG-PET und Hippocampusvolumen (HIP) zu berechnen. Um den Zusammenhang kategorialer Variablen zu untersuchen wurde der Chi-Quadrat Test (χ^2 -Test) durchgeführt.

In dem nach den vier Diagnosen (HC, eMCI, (l)MCI, wahrscheinliche AD) aufgeteilten Kollektiv wurde die prozentuale Übereinstimmung der Biomarker (*agreement, a*) sowie die zufallskorrigierte Übereinstimmung mittels Cohen's-Kappa-Statistik berechnet (95 % Konfidenzintervall). Die Kappa-Statistik beschreibt die beobachtete Übereinstimmung zweier Befunde in Bezug auf den gleichen Datensatz, wobei die Zufälle herausgefiltert sind. Dies ist eine wichtige Korrektur, weil die Proportionen positiver Befunde der jeweiligen Biomarker unterschiedlich sind. Diese Methode wird erstmals von Cohen beschrieben (1960). Wenn die beobachtete Übereinstimmung die zufällige übersteigt, ist Kappa positiv und die Höhe des Wertes reflektiert das Maß an Übereinstimmung.

Cohen's Kappa für den einfachen Kappa-Koeffizienten (Cohen, 1960) berechnet sich nach folgender Formel:

$$\kappa = \frac{(p_0 - p_e)}{(1 - p_e)}$$

wobei

p_0 = Anteil der beobachteten Übereinstimmungen

p_e = Anteil der erwarteten zufälligen Übereinstimmungen

Kappa kann Werte von -1 bis +1 annehmen. Der Wert $\kappa = 0$ beschreibt, dass die beobachtete und die zufallsbedingte Übereinstimmung gleich sind, also exakt das, was durch Zufall erwartet wird. Bei $\kappa = 1$ liegt eine perfekte Übereinstimmung der kategorialen Parameter vor. Negative Werte beschreiben, dass die beobachtete Übereinstimmung geringer als die durch Zufall erwartete Übereinstimmung ist. Eine den Kappa-Koeffizienten thematisierende Übersichtsarbeit wurde von Kraemer et al. (2002) publiziert.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische und klinische Charakteristika

Tabelle 5a beschreibt die demografischen Charakteristika, Biomarker- und MMST-Werte der 585 in die Studie eingeschlossenen Probanden im Gesamtkollektiv und aufgeteilt nach Diagnose. Tabelle 5b beschreibt die gleichen Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in A β (+) und A β (-) basierend auf dem Cut-off-Wert für A β ₁₋₄₂ von 192 pg/ml.

Tabelle 5a: Demografische und klinische Parameter des Gesamtkollektivs

	Alle	HC	eMCI	(l)MCI	wAD	<i>p</i>
<i>n</i>	585	156	189	164	76	
weiblich, %	41,4	42,3	45,0	38,4	36,8	0,51 ^K
Alter, Jahre	73,5 (7,3)	74,8 (5,5)	71,2* (7,5)	74,0 (7,4)	75,3 (8,6)	< 0,01 ^W
MMST	27,6 (2,4)	29,0 (1,2)	28,4 (1,5)	27,4* (1,8)	23,4 [#] (2,0)	< 0,01 ^W
A β ₁₋₄₂ , pg/ml	200,5 (73,0)	224,6 (68,2)	230,9 (72,3)	168,9* (60,5)	143,5 [#] (43,0)	< 0,01 ^W
FDG-PET	1,25 (0,15)	1,31 (0,11)	1,30 (0,12)	1,21* (0,14)	1,08 [#] (0,12)	< 0,01 ^V
p-Tau ₁₈₁ , pg/ml	27,9 (15,8)	22,5 (11,3)	22,6 (11,2)	33,3* (16,5)	40,4 [#] (20,3)	< 0,01 ^V
HIP, mm ³	3431 (576)	3668 (427)	3629 (516)	3239* (559)	2868 [#] (490)	< 0,01 ^V

Anmerkung: wAD: wahrscheinliche Alzheimer-Demenz. Daten sind dargestellt als Durchschnittswerte (Standardabweichungen). Gruppenvergleiche: ^V Varianzanalyse, ^W Welch-Test, ^K Kruskal-Wallis-Test.

^{*}, [#] : Durchschnittswerte mit verschiedenen hochgestellten Zeichen unterscheiden sich signifikant (Tukey-Test, $p < 0,05$).

Die eMCI-Patienten unterscheiden sich signifikant von den anderen Probanden bezüglich des Alters ($p < 0,01$, Post-hoc-Vergleiche: eMCI vs. HC: $p < 0,01$, vs. (l)MCI: $p < 0,02$,

vs. wahrscheinliche AD: $p < 0,01$, Tukey-Test). Zwischen den anderen Diagnosegruppen differiert das Alter nicht signifikant (p 's = 0,57–0,96). Der Unterschied der anderen Biomarker- und Testwerte ist zwischen allen Diagnosegruppen signifikant außer zwischen HC und eMCI.

Tabelle 5b: Demografische und klinische Parameter des Gesamtkollektivs aufgeteilt in A β (+) und A β (-)

	A β (+)		A β (-)		p
n	308		277		
weiblich, %	39,9		43,0		0,50 ^F
Alter, Jahre	74,5*	(6,9)	72,3	(7,6)	< 0,01 ^M
MMST	26,9*	(2,6)	28,5	(1,7)	< 0,01 ^M
A β ₁₋₄₂ , pg/ml	140,8*	(29,2)	266,8	(44,2)	< 0,01 ^M
FDG-PET	1,19*	(0,14)	1,31	(0,12)	< 0,01 ^M
p-Tau ₁₈₁ , pg/ml	35,8*	(17,1)	19,1	(7,4)	< 0,01 ^M
HIP, mm ³	2349,0*	(531,0)	3633,0	(556,0)	< 0,01 ^M

Anmerkung: Daten sind dargestellt als Durchschnittswerte (Standardabweichungen). Gruppenvergleiche: ^M Mann-Whitney-U-Test, ^F Exakter Test nach Fischer.

*: Durchschnittswerte mit verschiedenen hochgestellten Zeichen unterscheiden sich signifikant (Tukey-Test, $p < 0,05$).

Erwartungsgemäß sind in der A β (+)-Gruppe die Werte für FDG-PET, HIP und MMST geringer und die Liquor-p-Tau₁₈₁-Werte höher als in der A β (-)-Gruppe. Diese Unterschiede sind bei allen Werten signifikant.

3.2 Biomarker-Charakteristika

Tabelle 6 präsentiert die prozentuale Positivität der Biomarker, basierend auf den Cut-off-Werten aus Tabelle 4 und dem ApoE- ϵ 4-Status.

Tabelle 6: Biomarker-Positivität des gesamten untersuchten Kollektivs in %

	Alle	HC	eMCI	(l)MCI	wAD	A β (+)	A β (-)
<i>n</i>	585	165	189	164	76	308	277
A β (+)	52,6	32,7	36,0	73,2	90,8	100,0	-
FDG-PET(+)	39,1	19,2	22,2	53,7	90,8	58,1	19,9
p-Tau ₁₈₁ (+)	51,8	34,0	38,1	70,7	81,6	77,9	21,3
HIP(+)	36,6	16,0	23,3	52,4	77,6	50,0	21,7
ApoE- ϵ 4(+)	43,4	23,1	38,6	54,9	72,4	64,9	19,5

Anmerkung: wAD: wahrscheinliche Alzheimer-Demenz, A β (+): Liquor-Beta-Amyloid \leq 192 pg/ml, FDG-PET(+): relative metabolische Rate für Glukose \leq 1,21, p-Tau₁₈₁(+): p-Tau₁₈₁ \geq 23 pg/ml, HIP(+): Hippocampusvolumen \leq 3260,4 mm³, ApoE- ϵ 4(+): homo- oder heterozygot für das ApoE- ϵ 4-Allel.

Bei den Patienten mit wahrscheinlicher AD stechen im Vergleich zu allen anderen Diagnosegruppen die niedrigen FDG-PET-Werte und die pathologisch verringerten Liquor-A β ₁₋₄₂-Konzentrationen mit jeweils 90,8 % der Werte als Biomarker(+) heraus. Ganze 72,4 % aller Patienten mit wahrscheinlicher AD besitzen wenigstens ein ϵ 4-Allel. Erwartungsgemäß steigt die prozentuale Biomarker-Positivität in den Diagnosegruppen von HC über eMCI und (l)MCI bis zur wahrscheinlichen AD. In der A β (+)-Gruppe ist bei allen Parametern die prozentuale Biomarker-Positivität höher als in der A β (-)-Gruppe. Von den als A β (-)-kategorisierten Studienteilnehmern sind 21,7 % als HIP(+), 21,3 % als p-Tau₁₈₁(+) und 19,9 % als FDG-PET(+) klassifiziert.

Im gesamten Kollektiv ist die Anzahl uneinheitlicher Biomarker der Neurodegeneration relativ hoch ($> 52\%$). Nur bei 47 % der Studienteilnehmer sind alle drei Biomarker einheitlich als Biomarker(+) oder (-) kategorisiert. Selbst in der Patientengruppe mit wahrscheinlicher AD weisen 45 % der Patienten uneinheitliche Biomarkerbefunde auf. Die Proportionen der Fälle innerhalb der Diagnosegruppen mit einem, zwei und drei abnormalen Biomarkern der Neurodegeneration sind in Abbildung 2 dargestellt.

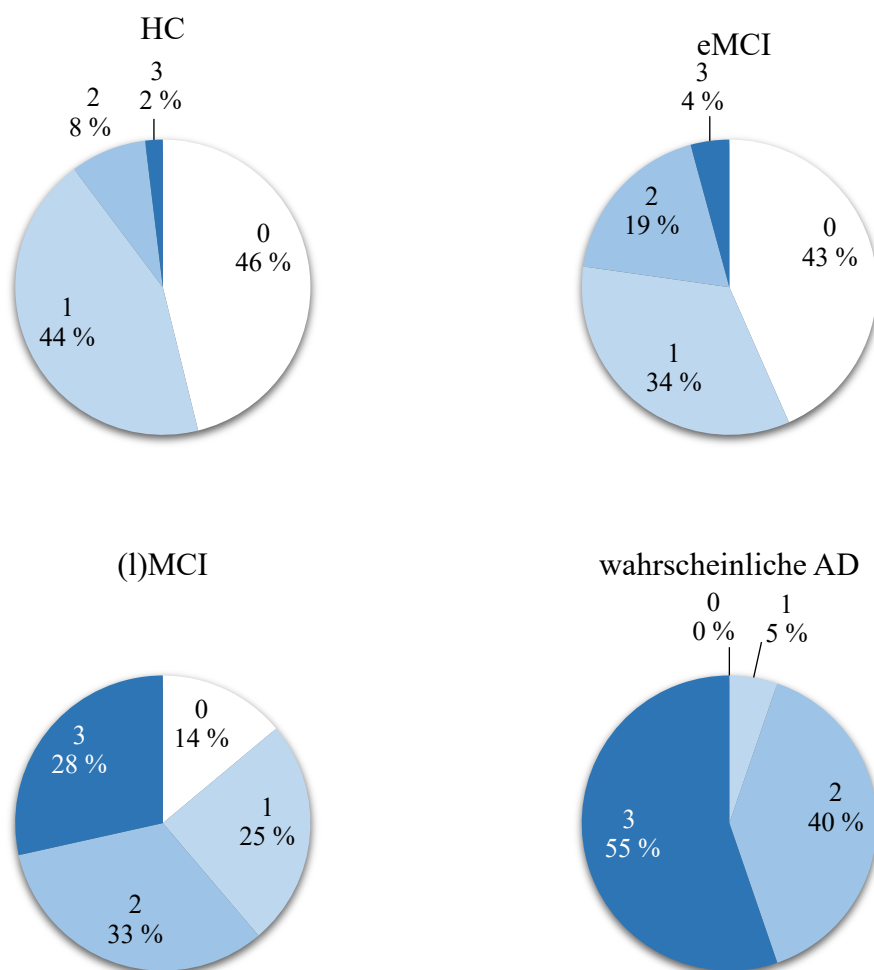


Abbildung 2: Prozentsatz Probanden mit einem, zwei und drei abnormalen Biomarkern der Neurodegeneration

Anmerkung: Abbildung modifiziert übernommen aus Alexopoulos, et al. (2014). Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's Disease, *Alzheimer's & Dementia*, 10(6): 684–689.

3.3 Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration

Tabelle 8a präsentiert die zufallskorrigierten Übereinstimmungen zwischen den drei untersuchten Biomarkern der Neurodegeneration im Gesamtkollektiv sowie gruppiert nach Diagnose und Liquor-A β_{1-42} -Status. Eine separate Analyse erfolgte für Patienten mit gCDR-Werten ≥ 1 . Zur Interpretation der Kappa-Werte wurden die Richtlinien von Landis & Koch (1977) aus Tabelle 7 angewandt:

Tabelle 7: Interpretation der Kappa-Werte nach Landis & Koch (1977)

Kappa (κ)	Übereinstimmung
$\leq 0,20$	schlecht
0,21–0,40	schwach
0,41–0,60	mittelmäßig
0,61–0,80	gut
0,81–0,99	sehr gut

Anmerkung: Tabelle modifiziert übernommen aus Landis & Koch. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. 1977. *Biometrics*, 33(1), 159–174.

Bei der Interpretation der Kappa-Werte muss beachtet werden, dass κ selbst auch ein zufälliger Wert sein kann. Der p -Wert testet in diesem Fall nicht die Stärke der Übereinstimmung, sondern ob der κ -Wert nicht zufällig generiert wurde. Wie bei Konfidenzintervallen hängt p von der Größe der untersuchten Gruppe ab, denn je größer sie ist, desto eher wird κ signifikant (Viera & Garrett, 2005).

Tabelle 8a: Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration

	Alle	HC	eMCI	(l)MCI	wAD	gCDR ≥ 1	A β (+)	A β (-)
<i>n</i>	585	156	189	164	76	43	308	277
FDG- PET/ HIP	$\kappa = 0,34^*$ $p < 0,01$ $a = 68,9$	$\kappa = 0,05$ $p = 0,57$ $a = 71,8$	$\kappa = 0,18^*$ $p = 0,01$ $a = 70,4$	$\kappa = 0,24^*$ $p < 0,01$ $a = 62,2$	$\kappa = 0,04$ $p = 0,68$ $a = 73,7$	$\kappa = -0,10$ $p = 0,52$ $a = 81,4$	$\kappa = 0,32^*$ $p < 0,01$ $a = 65,9$	$\kappa = 0,16^*$ $p = 0,01$ $a = 72,2$
FDG- PET/ p-Tau ₁₈₁	$\kappa = 0,29^*$ $p < 0,01$ $a = 64,3$	$\kappa = 0,12$ $p = 0,12$ $a = 64,7$	$\kappa = 0,13$ $p = 0,06$ $a = 61,9$	$\kappa = 0,24^*$ $p < 0,01$ $a = 62,8$	$\kappa = -0,14$ $p = 0,19$ $a = 72,4$	$\kappa = -0,12$ $p = 0,32$ $a = 69,8$	$\kappa = 0,15^*$ $p < 0,01$ $a = 61,4$	$\kappa = 0,01$ $p = 0,92$ $a = 67,5$
HIP/ p-Tau ₁₈₁	$\kappa = 0,24^*$ $p < 0,01$ $a = 61,5$	$\kappa = 0,01$ $p = 0,88$ $a = 60,9$	$\kappa = 0,15^*$ $p = 0,03$ $a = 63,0$	$\kappa = 0,17^*$ $p = 0,02$ $a = 59,2$	$\kappa = -0,09$ $p = 0,42$ $a = 64,5$	$\kappa = -0,03$ $p = 0,86$ $a = 69,8$	$\kappa = 0,12^*$ $p = 0,01$ $a = 55,8$	$\kappa = 0,05$ $p = 0,43$ $a = 68,2$

Anmerkung: wAD: wahrscheinliche Alzheimer-Demenz, κ : Kappa-Koeffizient, a : prozentuale Übereinstimmung. Tabelle modifiziert übernommen aus Alexopoulos et al. (2014). Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6): 684 – 689.

* $p < 0,05$.

Wie aus Tabelle 8a ersichtlich, liegt in allen Diagnosegruppen höchstens eine schwache Übereinstimmung zwischen den untersuchten Biomarkern vor. Im gesamten Kollektiv beträgt die prozentuale Übereinstimmung lediglich 62–69 %. Ein Großteil dieser Übereinstimmungen muss dem Zufall zugeschrieben werden, da die Kappa-Statistik nur Werte von $\kappa = 0,24$ – $0,34$ erreicht. Die höchste Übereinstimmung im Gesamtkollektiv erzielt das Biomarker-Paar FDG-PET/HIP mit $\kappa = 0,34$ ($p < 0,01$), was einer schwachen Übereinstimmung entspricht. Die Kappa-Werte im gesamten untersuchten Kollektiv sind bei den Individuen mit pathologischen Liquor-A β_{1-42} -Werten höher als bei den Studienteilnehmern mit normalen A β_{1-42} -Werten. Dieser Unterschied erreicht das

Signifikanzniveau bei dem Biomarker-Paar p-Tau₁₈₁/HIP ($p < 0,01$, χ^2 -Test), während es einen Trend für FDG-PET/HIP und p-Tau₁₈₁/FDG-PET ($p = 0,09$ und $p = 0,06$) gibt.

Die Übereinstimmungen zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration sind weder signifikant mit der Diagnose noch mit dem ApoE- ϵ 4-Status assoziiert ($p \geq 0,11$ und $p \geq 0,12$, χ^2 -Test). Bei der Untersuchung der Assoziation der Übereinstimmung der Biomarker mit dem Liquor-A β ₁₋₄₂-Status erreicht nur das Biomarker-Paar p-Tau₁₈₁/HIP das Signifikanzniveau ($p < 0,01$).

Tabelle 8b beschreibt eine Post-hoc-Analyse nach Ausschluss von Probanden mit Biomarkerwerten $\pm 0,25$ Standardabweichungen um die jeweiligen Cut-off-Werte.

Tabelle 8b: Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration nach Ausschluss der Studienteilnehmer mit Biomarkerwerten $\pm 0,25$ Standardabweichungen um den jeweiligen Biomarker-Cut-off-Wert

	Alle	HC	eMCI	(l)MCI	wAD
FDG-PET/ HIP	$n = 408$ $\kappa = 0,45^*$ $p < 0,01$ $a = 74,8$	$n = 112$ $\kappa = 0,08$ $p = 0,41$ $a = 78,6$	$n = 135$ $\kappa = 0,10$ $p = 0,25$ $a = 76,3$	$n = 103$ $\kappa = 0,34^*$ $p < 0,01$ $a = 67,0$	$n = 58$ $\kappa = 0,04$ $p = 0,75$ $a = 77,6$
FDG-PET/ p-Tau ₁₈₁	$n = 368$ $\kappa = 0,42^*$ $p < 0,01$ $a = 70,4$	$n = 97$ $\kappa = 0,18$ $p = 0,05$ $a = 67,0$	$n = 116$ $\kappa = 0,27^*$ $p < 0,01$ $a = 70,7$	$n = 100$ $\kappa = 0,23^*$ $p = 0,01$ $a = 66,0$	$n = 55$ $\kappa = -0,09$ $p = 0,51$ $a = 83,6$
HIP/ p-Tau ₁₈₁	$n = 377$ $\kappa = 0,33^*$ $p < 0,01$ $a = 66,3$	$n = 104$ $\kappa = 0,03$ $p = 0,73$ $a = 64,4$	$n = 121$ $\kappa = 0,10$ $p = 0,25$ $a = 66,9$	$n = 103$ $\kappa = 0,18^*$ $p = 0,03$ $a = 62,1$	$n = 49$ $\kappa = -0,98$ $p = 0,43$ $a = 77,6$

Anmerkung: wAD: wahrscheinliche Alzheimer-Demenz, κ : Kappa-Koeffizient, a : prozentuale Übereinstimmung.

* $p < 0,05$.

Nach Ausschluss der Probanden mit Biomarkerwerten $\pm 0,25$ Standardabweichungen um den jeweiligen Cut-off-Wert der Biomarker steigen die Kappa-Werte im gesamten Kollektiv auf maximal $\kappa = 0,45$ ($p < 0,01$; FDG-PET/HIP), was einer mittelmäßigen Übereinstimmung entspricht. Der höchste signifikante Kappa-Wert in den einzelnen Diagnosegruppen beträgt $\kappa = 0,34$ ($p < 0,01$) bei dem Biomarker-Paar FDG-PET/HIP bei den Patienten mit (I)MCI, entsprechend einer schwachen Übereinstimmung.

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse in Bezug auf die NIA-AA-Diagnosekriterien

Wie die Autoren der neuen NIA-AA-Diagnosekriterien von 2011 erläutern, ist die Wahrscheinlichkeit uneinheitlicher Biomarkerbefunde eine Einschränkung des vorgeschlagenen Diagnosealgorithmus (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011). Die vorliegende Studie adressiert dieses Thema, indem sie die Übereinstimmung zwischen den drei Biomarkern der Neurodegeneration, Liquor-p-Tau₁₈₁, regionaler zerebraler Glukosehypometabolismus in der FDG-PET und Hippocampusatrophie, untersucht. Interessanterweise wird nur eine schwache Übereinstimmung zwischen den drei Biomarkern der Neurodegeneration festgestellt. Es gibt einen dementsprechend hohen Anteil an Studienteilnehmern mit uneinheitlichen Biomarkerbefunden. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie sind die Biomarkerwerte von 53 % der eMCI-Patienten (davon 34 % mit 1/3 und 19 % mit 2/3 abnormalen Biomarkern der Neurodegeneration), 58 % der (I)MCI-Patienten (davon 25 % mit 1/3 und 33 % mit 2/3 abnormalen Biomarkern) und ganzen 45 % der Patienten mit wahrscheinlicher AD (davon 5 % mit 1/3 und 40 % mit 2/3 auffälligen Biomarkern der Neurodegeneration) als nicht informativ in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden Pathophysiologie der AK zu werten und können somit nicht im Diagnosealgorithmus berücksichtigt werden. Zu betonen ist, dass in den Diagnosekriterien der gleiche Grad an diagnostischer Sicherheit auch denjenigen Fällen zugeordnet wird, in denen keine

Biomarker zur Verfügung stehen. Die Ergebnisse der Studie weisen stark darauf hin, dass der in den Kriterien vorgeschlagene Diagnosealgorithmus hinsichtlich des Umgangs mit unterschiedlichen Biomarker-Konstellationen optimiert werden muss.

Die Übereinstimmungen in dem nach Diagnose aufgeteilten Kollektiv erreichen in der vorliegenden Studie maximal Kappa-Werte von HC: $\kappa = 0,12$ ($p = 0,12$), eMCI: $\kappa = 0,18$ ($p = 0,01$), (I)MCI: $\kappa = 0,24$ ($p < 0,01$), wahrscheinliche AD: $\kappa = 0,04$ ($p = 0,68$). Diese Werte entsprechen laut Interpretation von Landis & Koch (1977) einer schlechten bis maximal schwachen Übereinstimmung. Auch nach anderen Interpretationsrichtlinien entsprechen die Übereinstimmungswerte, die im gesamten Kollektiv maximal $\kappa = 0,34$ bei dem Biomarker-Paar FDG-PET/HIP betragen, einer nicht ausreichend guten Übereinstimmung (Altmann, 1991: $\kappa = 0,21-0,40 \triangleq$ minimal; Fleiss, 1981: $\kappa < 0,40 \triangleq$ mangelhaft; Cohen, 1960 $\kappa = 0,21-0,40 \triangleq$ fair).

Im gesamten Kollektiv sind die Kappa-Werte höher bei den als A β (+)-klassifizierten Studienteilnehmern als bei den Probanden mit Liquor-A β_{1-42} -Werten über 192 pg/ml. Diese Beobachtung unterstützt teilweise das Modell der Amyloidkaskaden-Hypothese (Hardy & Allsop, 1991; Selkoe, 1991; Hardy & Selkoe, 2002), in dem die Amyloid-Pathologie als Trigger neurodegenerativer Prozesse agiert. Jedoch ist die Übereinstimmung der Biomarker der Neurodegeneration in der A β (+)-Gruppe trotzdem nur schlecht bis schwach (FDG-PET/HIP: $\kappa = 0,32$, $p < 0,01$; p-Tau₁₈₁/FDG-PET: $\kappa = 0,15$, $p < 0,01$; p-Tau₁₈₁/HIP: $\kappa = 0,12$, $p = 0,01$) mit prozentualen Übereinstimmungswerten von maximal 66 %. Daraus lässt sich schließen, dass trotz des gemeinsamen pathophysiologischen Prozesses in Form von erhöhter Amyloid-Last im Gehirn die verschiedenen Aspekte der AK-verwandten Neurodegeneration deutlich zu variieren scheinen, selbst bei Patienten mit wahrscheinlicher AD. Die potentiellen Gründe für die schwache Übereinstimmung der Biomarker der Neurodegeneration in der dieser Studie sind vielfältig.

Erstens könnte der geringe Grad an Übereinstimmung teilweise durch die dynamischen Eigenschaften der Biomarker der Neurodegeneration erklärt werden, denn laut Theorie der zeitlichen Dynamik der Biomarker der AK von Jack et al. (2010) sind nicht alle Biomarker zum gleichen Zeitpunkt auffällig. In den Ergebnissen dieser Arbeit ist die

Übereinstimmung der Biomarker jedoch nicht abhängig vom Schweregrad der klinischen Manifestation der AK. Die geringe Übereinstimmung, sogar in der Gruppe der Patienten mit wahrscheinlicher AD, impliziert, dass weitere Faktoren eine Rolle spielen müssen.

Zweitens kann die Ursache der geringen Übereinstimmung in einer falschen klinischen Diagnose der Studienteilnehmer der ADNI begründet sein. Bondi et al. (2014) kritisieren beispielsweise die ADNI-Kriterien bezüglich der Diagnose der (l)MCI. Sie untersuchten Studienteilnehmer der ADNI in Bezug auf die Zuverlässigkeit der Kriterien für die Einteilung in die (l)MCI-Diagnosegruppe im Vergleich zu den MCI-Diagnosekriterien von Jak und Bondi (Bondi et al., 2008; Jak et al., 2009). Ihre Ergebnisse zeigen, dass nach den (l)MCI-Diagnosekriterien der ADNI viele falsch-positive Diagnosen gestellt werden, da die Kategorisierung der Studienteilnehmer in die (l)MCI-Gruppe größtenteils durch die eingeschränkte Leistung in dem Untertest ‚Logisches Gedächtnis II‘ der WMS-R erfolgt. In der Studie von Bondi et al. (2014) schnitten fast ein Drittel der in der ADNI als (l)MCI-kategorisierten Teilnehmer bei sechs weiteren kognitiven Tests, die nicht zur Diagnostik im Rahmen der ADNI angewandt wurden, normal ab. Trotz der möglichen falsch-positiven (l)MCI-Kategorisierung sind die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit nicht weniger wertvoll, denn selbst in der Gruppe der Patienten mit wahrscheinlicher AD ist die Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration nicht ausreichend, um ihre Austauschbarkeit zu rechtfertigen. Auffällig ist auch, dass in vorliegender Studie ganze 9,2 % der Patienten mit wahrscheinlicher AD ‚normale‘ $A\beta_{1-42}$ -Werte aufweisen und dass bei allen von ihnen mindestens ein Befund der Biomarker der Neurodegeneration pathologisch ist. Mit dieser Beobachtung verwandt ist der Begriff ‚SNAP‘ (*suspected non-Alzheimer’s disease pathophysiology*), der in der Literatur vorgeschlagen wird, um Patienten zu beschreiben, die zwar positive Biomarker der Neurodegeneration, jedoch keine Evidenz der $A\beta$ -Ablagerungen aufweisen (Jack et al., 2012). Die Kategorisierung der Diagnosegruppen in der ADNI-Studie ist vielleicht zu undifferenziert, um das heterogene Spektrum eventuell existierender Subtypen der AK zu erfassen.

Drittens könnte die Ursache der niedrigen Übereinstimmung die geringe Spezifität der untersuchten Biomarker sein. Insbesondere scheint die Hippocampusatrophie ein suboptimaler MRT-basierter AK-Biomarker zu sein, da hierbei nur eine einzige Region des Gehirns berücksichtigt wird. Mittlerweile ist bekannt, dass die Atrophie des Hippocampus auch bei zerebrovaskulären Ereignissen, der Parkinson-Krankheit, und der semantischen Demenz vorkommt (Burton et al., 2004; Selnes et al., 2015; Chapleau et al., 2016). Einige Autoren empfehlen daher komplexere MRT-basierte Atrophie-Maße. Spulber et al. (2013) schlagen einen Schweregrad-Index-Marker vor, der auf 57 Hirnregionen, gemessen in Rindendicke und/oder -volumen, basiert. Dieses Maß schneidet in einer ROC-Analyse besser ab als der Hippocampus alleine, besser als Hippocampus plus Seitenventrikel, wie in Heister et al. (2011) vorgeschlagen, und besser als die zehn am häufigsten betroffenen Regionen des Temporallappens. Andere Autoren verwenden automatische Mustererkennungsanalysen, die Atrophie-Maße in jedem Voxel des Gehirns berücksichtigen (Davatzikos et al., 2009). Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch fast identische Raten (20–21 %) pathologischer Biomarkerbefunde unter den Amyloid-negativen Teilnehmern. Keiner der Biomarker, inklusive der Hippocampusatrophie in der MRT, weist folglich eine wesentlich geringere Spezifität als die übrigen auf.

Viertens kann die geringe Übereinstimmung teilweise auf methodologischen Fehlern basieren (Fehler in Bildverarbeitung, -analyse und Liquorprobenmessung, suboptimale Cut-off-Werte). Diese potenziellen Störungen würden primär Patienten mit grenzwertigen oder nach den Richtlinien ‚nicht eindeutigen‘ Biomarkerwerten betreffen. Um diese These zu überprüfen, wurde eine zusätzliche Analyse nach Ausschluss der Probanden $\pm 0,25$ Standardabweichungen um den jeweiligen Cut-off-Wert der Biomarker durchgeführt. Den Erwartungen entsprechend sind die Übereinstimmungswerte dieser Post-hoc-Analyse bei allen Biomarker-Paaren höher. Dennoch erreicht die Übereinstimmung hier im gesamten Kollektiv maximal mittelmäßige Werte (max: $\kappa = 0,45$, $p < 0,01$ für FDG-PET/HIP), was immer noch nicht ausreicht, um eine uniforme Behandlung der Biomarker der Neurodegeneration zu rechtfertigen.

Die internationale Expertengruppe um Dubois hat 2014 einen Vorschlag zur Änderung der Diagnosekriterien von 2011 veröffentlicht, der einen ganz neuen Diagnosealgorithmus beinhaltet (Dubois et al., 2014). Es wird darin festgestellt, dass der Glukosehypometabolismus in der FDG-PET und die Hirnatrophie bestimmt durch MRT zu wenig Spezifität besitzen, um die Pathophysiologie der AK zu reflektieren, dass diese Marker jedoch gut dazu geeignet seien, die Progression der Krankheit zu beurteilen. Die vorgeschlagene Revision besagt, dass nur noch Biomarker, die die Pathophysiologie der AK adäquat reflektieren (für die Amyloid-Pathologie seien das Amyloid-PET und Liquor-A β_{1-42} und für die Tau-Pathologie Liquor-Tau und PET-Tau) in den Diagnosealgorithmus integriert werden sollten, da nur sie die nötige Spezifität in der AK-Diagnose besäßen. Die bildgebenden Biomarker MRT und FDG-PET würden somit aus dem Diagnosealgorithmus eliminiert und dienten nur der Evaluation des Krankheitsfortschritts. Die Diagnose der wahrscheinlichen AD in der typischen klinischen Präsentation setzt hier den spezifischen klinischen Phänotyp voraus (Gedächtnisstörung anhaltend über sechs Monate und Nachweis des amnestischen Syndroms durch objektive Tests) sowie *in-vivo*-Evidenz der Pathologie der AK (verringerte Liquor-A β_{1-42} -Werte und gleichzeitig erhöhte Liquor-Tau-Konzentrationen, abnormaler Amyloid-PET-Befund oder Vorhandensein einer autosomal-dominanten Mutation der Gene für Presenilin 1, Presenilin 2 oder APP). Die Möglichkeit des Auftretens uneinheitlicher Biomarkerbefunde ist auch hier unvermeidbar, das Problem des Umgangs mit unterschiedlichen Biomarker-Kombinationen wird aber nicht gelöst.

4.2 Ergebnisse in der Gegenüberstellung mit der Literatur

Der Zusammenhang zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration wurde in der Literatur mehrfach untersucht, jedoch werden die Biomarkerwerte in den meisten Studien als kontinuierliche Variablen behandelt. Solche Analysen sind nur eingeschränkt mit der hiesigen vergleichbar, in der die Übereinstimmung zwischen

kategorial behandelten Biomarkerwerten, was am ehesten der klinischen Routine entspricht, untersucht wird.

Laut Grouven et al. (2007) ist eine hohe Korrelation nicht gleichbedeutend mit einer guten Übereinstimmung, denn erhöht man die Werte eines Biomarkers und verringert gleichzeitig die Werte eines anderen, so vergrößert sich der Unterschied zwischen den Werten beider Biomarker. Das heißt, der Grad der Übereinstimmung wird geringer, während die Korrelation beider Biomarker unverändert bleibt. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Korrelation vom betrachteten Wertebereich abhängig ist. Sie ist immer höher bei einer großen Spannweite der Werte (Grouven et al., 2007).

Liquor-p-Tau₁₈₁ und regionaler zerebraler Glukosehypometabolismus

Die Ergebnisse einer Studie von Ceravolo et al. (2008) zeigen eine signifikante schwache bis mittlere negative Korrelation zwischen Liquor-p-Tau₁₈₁ und Glukosehypometabolismus in beiden temporalen Kortizes, dem parietalen Kortex und der entorhinalen/hippocampalen Region in der FDG-PET bei Patienten mit wahrscheinlicher AD ($n = 28$, Pearson's r 's $-0,25$ bis $-0,62$, p 's $< 0,05$).

In Haense et al. (2008) wird bei Patienten mit wahrscheinlicher AD ($n = 38$) keine signifikante Korrelation zwischen den Biomarkern Liquor-p-Tau₁₈₁ und regionalem Glukosehypometabolismus in der FDG-PET festgestellt. Die Autoren diskutieren als mögliche Erklärung, dass Liquor-p-Tau₂₃₁ ein besser geeigneter Biomarker als Liquor-p-Tau₁₈₁ sei, da er mit den NFB bei Patienten mit wahrscheinlicher AD eher korreliere (Buerger et al., 2007). Zusätzlich wird argumentiert, dass die FDG-PET nur separate regionale Werte des Glukosehypometabolismus erhebe, Liquor-p-Tau₁₈₁ dagegen ein globaler Wert sei (Haense et al., 2008).

In einer Studie von Arlt et al. (2009), die Patienten mit wahrscheinlicher AD ($n = 29$) untersucht, wird ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen regionaler zerebraler Glukoseutilisation (Precuneus/posteriorer cingulärer Kortex, Gyrus angularis/inferiorer parietaler Kortex, inferiorer temporaler/mediotemporaler Kortex, mittlerer frontaler Kortex, und linkem Nucleus caudatus) und Liquor-Tau konstatiert. Hier ist die

Korrelation mit t-Tau beschrieben, vorher wurde aber eine hohe Korrelation (Pearson's $r = 0,852, p < 0,01$) zwischen Liquor-p-Tau₁₈₁ und -t-Tau festgestellt.

Petrie et al. (2009) beschreiben in einer voxelbasierten Analyse bei älteren, kognitiv unauffälligen Personen ($n = 20$) eine signifikante mittelmäßige negative Korrelation zwischen Liquor-p-Tau₁₈₁ und regionalem Glukosehypometabolismus in AK-typischen Regionen (Pearson's $r = -0,47, p = 0,05$ für den medialen Parietallappen/ Precuneus und $r = -0,58, p = 0,01$ für den Parietallappen).

Chen et al. (2011) entwickelten einen voxelbasierten hypometabolischen Konvergenzindex als Maß der Glukoseutilisation des gesamten Gehirns basierend auf FDG-Daten. Dieser Index korreliert in ihrer Studie mit 44 Patienten mit wahrscheinlicher AD, 97 MCI-Patienten und 47 HC aus der ADNI-1 signifikant aber nur schwach mit den p-Tau₁₈₁-Werten (Pearson's $r = 0,37, p < 0,01$).

Die Übereinstimmung zwischen Liquor-p-Tau₁₈₁ und regionalem Glukosehypometabolismus in der FDG-PET als kategoriale Variablen wird nur in Jagust et al. (2009), Yakushev et al. (2012) und Toledo et al. (2014) untersucht. In allen drei Studien erreichen die Maße der Übereinstimmung keine ausreichenden Werte, um eine Gleichbehandlung der beiden Biomarker der AK zu rechtfertigen.

In der Studie von Jagust et al. (2009) mit Probanden der ADNI-1 (11 HC, 34 Patienten mit MCI und 10 mit wahrscheinlicher AD) erreicht die Übereinstimmung zwischen Liquor-p-Tau₁₈₁ und regionalem Glukosehypometabolismus in der FDG-PET (ROIs entsprechen denen der vorliegenden Studie) lediglich einen Wert von $\kappa = 0,25$, was einer schwachen Übereinstimmung entspricht.

Yakushev et al. (2012) analysieren in einer monozentrischen Studie mit 11 MCI-Patienten, die in einer Nachuntersuchung zur wahrscheinlichen AD konvertierten, und 36 Patienten mit wahrscheinlicher AD die Übereinstimmung zwischen Liquor-p-Tau₁₈₁ und regionalem Glukosehypometabolismus im posterioren cingulären Kortex und temporoparietalen Assoziationskortex gemessen mittels FDG-PET. Erzielt wird hier eine mittelmäßige, fast gute Übereinstimmung bei Patienten mit wahrscheinlicher AD ($\kappa = 0,60, p = 0,01$). Bei den MCI-Patienten ist die Übereinstimmung nicht signifikant.

In einer Untersuchung von Toledo et al. (2014) mit 486 HC und 327 Patienten mit wahrscheinlicher AD und aus den Phasen ADNI-1/2/GO erreicht die Übereinstimmung zwischen p-Tau₁₈₁ und dem voxelbasierten hypometabolischen Konvergenzindex nach Chen et al. (2011) nur einen mit Kappa-Wert von $\kappa = -0,01$. Die Übereinstimmung zwischen Liquor-p-Tau₁₈₁ und dem Glukosehypometabolismus im posterioren Cingulum in der FDG-PET beträgt $\kappa = -0,05$. Beide Werte entsprechen einer schlechten Übereinstimmung.

Regionaler zerebraler Glukosehypometabolismus und Hippocampusatrophie

Lowe et al. (2013) analysieren in ihrer Studie die Übereinstimmung zwischen Hippocampusatrophie in der MRT und Glukosehypometabolismus im posterioren cingulären, parietalen und posterioren temporalen Kortex in der FDG-PET bei Patienten mit wahrscheinlicher AD ($n = 92$) aus der ADNI-1. Die Patienten wurden nach Amyloid-PET-Befund oder basierend auf dem Liquor-A β_{1-42} -Cut-off-Wert von 192 pg/ml in A β (+) und A β (-) gruppiert. Die Ergebnisse zeigen eine schwache prozentuale Übereinstimmung zwischen den Biomarkern in der A β (+)-Gruppe ($a = 58 \%$). Die A β (-)-Gruppe ist hier sehr klein ($n = 7$). Wie in der vorliegenden Studie liegen auch hier bei einem hohen Prozentsatz der Studienteilnehmer (43,5 %) uneinheitliche FDG-PET- und MRT-Befunde vor.

Die Ergebnisse von Toledo et al. (2014) zeigen eine schlechte bis schwache Übereinstimmung zwischen Glukosehypometabolismus in der FDG-PET und HIP. Die Übereinstimmungswerte erreichen hier $\kappa = 0,05$ zwischen HIP und dem hypometabolischen Konvergenzindex nach Chen et al. (2011) und $\kappa = 0,33$ zwischen HIP/Glukosehypometabolismus im posterioren Cingulum bei 327 Patienten mit wahrscheinlicher AD und 486 HC der ADNI-1/2/GO.

Eine Studie von Jack et al. (2015) analysiert im Rahmen einer populationsbasierten Studie bei älteren klinisch unauffälligen Probanden ($n = 1331$) die Maße der Neurodegeneration, Hippocampusatrophie und Glukosehypometabolismus im rechten und linken Gyrus angularis, bilateralen posterioren cingulären Kortex, sowie im

inferioren temporalen Kortex beider Hemisphären in der FDG-PET. Die beiden Maße korrelieren gering bis mittelmäßig miteinander (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient $r_s = 0,42-0,54$, $p's < 0,01$), bei der Untersuchung der Biomarker als kategoriale Variablen wird nur eine schwache Übereinstimmung erreicht ($\kappa's = 0,20-0,29$).

Liquor-p-Tau₁₈₁ und Hippocampusatrophie

Ergebnisse einer Studie von Apostolova et al. (2010) zeigen eine signifikante geringe negative Korrelation zwischen Baseline-Liquor-p-Tau₁₈₁ und HIP bei 111 HC, 182 MCI-Patienten und 95 Patienten mit wahrscheinlicher AD aus der ADNI-1 (Pearson's $r = -0,17$ für den linken Hippocampus und $r = -0,23$ für den rechten, $p's < 0,01$).

Eine signifikante mittelarke negative Korrelation zwischen HIP und Liquor-p-Tau₁₈₁ beschreiben de Souza et al. (2012) in ihrer Studie mit 36 Patienten mit wahrscheinlicher AD (Pearson's $r = -0,56$ für den linken Hippocampus, $r = -0,52$ für beide Hippocampi, $p's < 0,01$).

In der Analyse von Toledo et al. (2014) erzielt die Übereinstimmung zwischen Liquor-p-Tau₁₈₁ und HIP bei 327 Patienten mit wahrscheinlicher AD und 486 HC aus den Phasen ADNI-1/2/GO lediglich einen Kappa-Wert von $\kappa = 0,15$, was einer schlechten Übereinstimmung entspricht.

Zusammenfassend stellen die relevanten Studien, in der die Biomarkerwerte als kontinuierliche Variablen analysiert werden, eine schwache bis mittelstarke Korrelation zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration fest. Bei den Untersuchungen, in denen die Biomarkerbefunde kategorial behandelt werden, erreicht die Übereinstimmung maximal mittelmäßige Werte, was in Bezug auf die Austauschbarkeit der Biomarker der Neurodegeneration im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie steht. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit können die Biomarker der Neurodegeneration, p-Tau₁₈₁, regionaler zerebraler Glukosehypometabolismus in der FDG-PET und Hippocampusatrophie in der MRT, nicht als gleichwertig eingestuft werden und ihre Austauschbarkeit ist daher nicht gerechtfertigt.

4.3 Limitationen

Die vorliegende Arbeit ist die größte uns bekannte Studie, die die Übereinstimmung zwischen p-Tau₁₈₁, Hippocampusatrophie in der MRT und regionalem Glukosehypometabolismus in der FDG-PET bei HC, Patienten mit MCI und mit wahrscheinlicher AD untersucht. Die Stärken der Arbeit sind der multizentrische Rahmen mit uniformer Biomarkerbestimmung und die große Anzahl an Studienteilnehmern. Jedoch müssen verschiedene Faktoren, die möglicherweise die Ergebnisse der durchgeführten Analyse beeinträchtigen, bei der Bewertung der Studie berücksichtigt werden. Der multizentrische Rahmen der ADNI ist zwar ideal, um die Zusammenhänge der Biomarker zu ergründen, da er große Datenmengen von HC und Patienten in unterschiedlichen Stadien der wahrscheinlichen AK zur Verfügung stellt und eine einheitliche Auswertung der Biomarkerergebnisse gewährleistet. Eine Varianz in der Ausführung der Protokolle und Messmethoden/Assays kann jedoch trotzdem vorliegen. Die ADNI ist zudem keine populationsbasierte Studie. Sie schließt nur ausgewählte Probanden ein, die eventuell in zukünftige Behandlungsversuche einbezogen werden. Aus diesem Grund können Ergebnisse auf Grundlage der Daten der ADNI nur limitiert generalisiert werden.

5 Zusammenfassung

Die Diagnosekriterien für die AK (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011) behandeln verschiedene Biomarker der Neurodegeneration als einheitlich. Die vorliegende Arbeit untersucht die Übereinstimmung zwischen den etablierten Biomarkern der Neurodegeneration: p-Tau₁₈₁-Protein im zerebrospinalen Liquor, regionaler zerebraler Glukosehypometabolismus in der FDG-PET und Hippocampusatrophie in der MRT.

Insgesamt wurden die Daten von 585 Teilnehmern aus den Phasen der ADNI-1/GO/2 analysiert: kognitiv gesunde ältere Individuen ($n = 156$), Patienten mit einer MCI ($n = 353$) und Patienten mit wahrscheinlicher AD ($n = 76$).

Die Ergebnisse zeigen, dass die zufallskorrigierte Übereinstimmung der untersuchten Biomarker in den Diagnosegruppen HC, MCI und wahrscheinliche AD nur schwach ist (Cohen's Kappa $< 0,34$) und eine hohe Anzahl widersprüchlicher Befunde der Biomarker der Neurodegeneration vorliegt. Der Grad der Übereinstimmung variiert nicht signifikant zwischen den Diagnosegruppen, er ist jedoch höher in der Gruppe von Individuen mit verringerten A β_{1-42} -Werten im zerebrospinalen Liquor.

Zukünftige Diagnosekriterien der AK sollten die relative Wichtigkeit der einzelnen Biomarker der Neurodegeneration berücksichtigen und eine Lösung für den Umgang mit uneinheitlichen Biomarkerbefunden ausarbeiten.

6 Summary

Alzheimer's disease is an increasingly occurring type of dementia in mostly elderly people. Within the current framework of diagnostic criteria for Alzheimer's disease (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011), different biomarkers of neuronal injury are treated equally. This research quantifies the degree of agreement among the three established biomarkers of neuronal injury: regional cerebral hypometabolism measured by ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hippocampal atrophy measured by structural magnetic resonance imaging, and increased levels of threonine-181 phosphorylated tau in cerebrospinal fluid.

A total of 585 patients from three phases of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative were examined: healthy elderly individuals ($n = 156$), patients with mild cognitive impairment ($n = 353$), and patients with probable Alzheimer's disease dementia ($n = 76$).

The results illustrate that the overall chance-corrected agreement among the biomarkers is poor (Cohen's κ 's < 0.34). While the degree of agreement did not significantly vary between the diagnostic groups, it was higher in individuals with abnormal levels of beta-amyloid 1–42 in cerebrospinal fluid.

This study concludes that the three examined biomarkers of neuronal injury reflect various aspects of the same pathomechanism (neurodegeneration). Future diagnostic criteria for Alzheimer's disease should address the relative importance of every single biomarker of neuronal injury and propose a solution for dealing with conflicting biomarker findings.

7 Literaturverzeichnis

Adalbert, R., Gilley, J., & Coleman, M. P. (2007). Abeta, tau and ApoE4 in Alzheimer's disease: the axonal connection. *Trends Mol Med*, 13(4), 135–142.

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. *Alzheimers Dement*, 7(3), 270–279.

Alexopoulos, P., Kriett, L., Haller, B., Klupp, E., Gray, K., Grimmer, T., Laskaris, N., Förster, S., Perneczky, R., Kurz, A., Drzezga, A., Fellgiebel, A., & Yakushev, I. (2014). Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*, 10(6), 684–689.

Altmann, D. G. (1991). *Practical Statistics for Medical Research*. London, England: Chapman and Hall.

Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*, (64), 146–148.

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2007/2008. 27. ADNI2 Procedures Manual. Abgerufen am 5. Januar 2016 von <https://adni.loni.sc.edu/wp-content/uploads/2008/07/adni2-procedures-manual.pdf>.

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Apostolova, L. G., Hwang, K. S., Andrawis, J. P., Green, A. E., Babakchianian, S., Morra, J. H., Cummings, J. L., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Aisen, P. S., Jagust, W. J., Koeppe, R. A., Mathis, C. A., Weiner, M. W., & Thompson, P. M. (2010). 3D PIB and CSF biomarker associations with hippocampal atrophy in ADNI subjects. *Neurobiol Aging, 31*(8), 1284–1303.
- Aretouli, E., Tsilidis, K. K., & Brandt, J. (2013). Four-year outcome of mild cognitive impairment: the contribution of executive dysfunction. *Neuropsychology, 27*(1), 95–106.
- Arlt, S., Brassens, S., Jahn, H., Wilke, F., Eichenlaub, M., Apostolova, I., Wenzel, F., Thiele, F., Young, S., & Buchert, R. (2009). Association between FDG uptake, CSF biomarkers and cognitive performance in patients with probable Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging, 36*(7), 1090–1100.
- Blennow, K. (2004). Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx, 1*(2), 213–225.
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet, 368*(9533), 387–403.
- Blennow, K., Wallin, A., Agren, H., Spenger, C., Siegfried, J., & Vanmechelen, E. (1995). Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol, 26*(3), 231–245.

- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Jak, A. J., Clark, L. R., Delano-Wood, L., McDonald, C. R., Nation, D. A., Libon, D. J., Au, R., Galasko, D., & Salmon, D. P. (2014). Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *J Alzheimers Dis*, *42*(1), 275–289.
- Bondi, M. W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C., & Salmon, D. P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*, *18*(1), 73–90.
- Braak H & Braak E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, *82*(4), 239–259.
- Braak H. & Braak E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*, *18*(4), 351–357.
- Brodaty, H., Heffernan, M., Kochan, N. A., Draper, B., Trollor, J. N., Reppermund, S., Slavin, M. J., & Sachdev, P. S. (2013). Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimers Dement*, *9*(3), 310–317.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *3*(3), 186–191.
- Brunnstrom, H., Rawshani, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Minthon, L., Passant, U., & Englund, E. (2010). Cerebrospinal fluid biomarker results in relation to neuropathological dementia diagnoses. *Alzheimers Dement*, *6*(2), 104–109.
- Buee, L., Bussiere, T., Buee-Scherrer, V., Delacourte, A., & Hof, P. R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, *33*(1), 95–130.

- Buerger, K., Alafuzoff, I., Ewers, M., Pirttila, T., Zinkowski, R., & Hampel, H. (2007). No correlation between CSF tau protein phosphorylated at threonine 181 with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, *130*(Pt 10), e82.
- Buerger, K., Ewers, M., Pirttila, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S. J., DeBernardis, J., Kerkman, D., McCulloch, C., Soininen, H., & Hampel, H. (2006). CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(Pt 11), 3035–3041.
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, *127*(Pt 4), 791–800.
- Caroli, A., & Frisoni, G. B. (2010). The dynamics of Alzheimer's disease biomarkers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Neurobiol Aging*, *31*(8), 1263–1274.
- Ceravolo, R., Borghetti, D., Kiferle, L., Tognoni, G., Giorgetti, A., Neglia, D., Sassi, N., Frosini, D., Rossi, C., Petrozzi, L., Siciliano, G., & Murri, L. (2008). CSF phosphorylated TAU protein levels correlate with cerebral glucose metabolism assessed with PET in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*, *76*(1-2), 80–84.
- Chapleau, M., Aldebert, J., Montembeault, M., & Brambati, S. M. (2016). Atrophy in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia: An ALE Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *J Alzheimers Dis*, *54*(3), 941–955.

- Chen K., Ayutyanont N., Langbaum J. B., Fleisher A. S., Reschke C., Lee W., Liu X., Bandy D., Alexander G. E., Thompson P. M., Shaw L., Trojanowski J. Q., Jack C. R. Jr., Landau S. M., Foster N. L., Harvey D. J., Weiner M. W., Koeppe R. A., Jagust W. J., & Reiman E. M. (2011). Characterizing Alzheimer's disease using a hypometabolic convergence index. *NeuroImage*, *56*(1), 52–60.
- Cohen, J. (1960). A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas*, *20*(1), 37–46.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr*, *18*(2), 192–205.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*(5123), 921–923.
- Davatzikos, C., Xu, F., An, Y., Fan, Y., & Resnick, S. M. (2009). Longitudinal progression of Alzheimer's-like patterns of atrophy in normal older adults: the SPARE-AD index. *Brain*, *132*(Pt 8), 2026–2035.
- de Leon, M. J., Ferris, S. H., George, A. E., Christman, D. R., Fowler, J. S., Gentes, C., Reisberg, B., Gee, B., Emmerich, M., Yonekura, Y., Brodie, J., Kricheff, I. I., & Wolf, A. P. (1983). Positron emission tomographic studies of aging and Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, *4*(3), 568–571.

De Meyer, G., Shapiro, F., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., Engelborghs, S., De Deyn, P. P., Coart, E., Hansson, O., Minthon, L., Zetterberg, H., Blennow, K., Shaw, L., & Trojanowski, J. Q. (2010). Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol*, *67*(8), 949–956.

de Souza L. C., Chupin, M., Lamari F., Jardel C., Leclercq D., Colliot O., Lehericy S., Dubois B. & Sarazin M. (2012). CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *33*(7), 1253–1257.

Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968–980.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, *6*(8), 734–746.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici, G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L. C., Vellas, B., Visser, P. J., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P., & Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, *13*(6), 614–629.

- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(20), 774–81.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341–355.
- Fleiss, J. L. (1981). *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley.
- 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. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189–198.
- Foster, N. L., Chase, T. N., Mansi, L., Brooks, R., Fedio, P., Patronas, N. J., & Di Chiro, G. (1984). Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 16(6), 649–654.
- Förstl, H. (2011). *Demenz - Diagnose und Therapie*. Stuttgart: Schattauer.
- Frank R. A., Galasko D., Hampel H., Hardy J., de Leon M. J., Mehta P. D., Rogers J., Siemers E., & Trojanowski J. Q. (2003). Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 24(4), 521–536.
- Fratiglioni, L., Ahlbom, A., Viitanen, M., & Winblad, B. (1993). Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*, 33(3), 258–266.

- Frisoni, G. B., Bocchetta, M., Chetelat, G., Rabinovici, G. D., de Leon, M. J., Kaye, J., Reiman, E. M., Scheltens, P., Barkhof, F., Black, S. E., Brooks, D. J., Carrillo, M. C., Fox, N. C., Herholz, K., Nordberg, A., Jack, C. R., Jr., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Rowe, C. C., Sperling, R. A., Thies, W., Wahlund, L. O., Weiner, M. W., Pasqualetti, P., & Decarli, C. (2013). Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*, *81*(5), 487–500.
- Galasko, D., Chang, L., Motter, R., Clark, C. M., Kaye, J., Knopman, D., Thomas, R., Kholodenko, D., Schenk, D., Lieberburg, I., Miller, B., Green, R., Basherad, R., Kertiles, L., Boss, M. A., & Seubert, P. (1998). High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*, *55*(7), 937–945.
- Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2011). Pathogenesis of the tauopathies. *J Mol Neurosci*, *45*(3), 425–431.
- Grouven, U., Bender, R., Ziegler, A., & Lange, S. (2007). Comparing methods of measurement. *Dtsch Med Wochenschr*, *132* Suppl 1, e69–73.
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., Russell, R. W., & Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, *32*(9), 632–637.
- Haense, C., Buerger, K., Kalbe, E., Drzezga, A., Teipel, S. J., Markiewicz, P., Herholz, K., Heiss, W. D., & Hampel, H. (2008). CSF total and phosphorylated tau protein, regional glucose metabolism and dementia severity in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, *15*(11), 1155–1162.

- Hampel, H., Frank, R., Broich, K., Teipel, S. J., Katz, R. G., Hardy, J., Herholz, K., Bokde, A. L., Jessen, F., Hoessler, Y. C., Sanhai, W. R., Zetterberg, H., Woodcock, J., & Blennow, K. (2010). Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, *9*(7), 560–574.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*, *5*(3), 228–234.
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, *12*(10), 383–388.
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, *297*(5580), 353–356.
- Hawkins J. R., Khripin Y., Valdes A. M., & Weaver T. A. (2002). Miniaturized sealed-tube allele-specific PCR. *Human mutation*, *19*(5), 543–53.
- Heister, D., Brewer, J. B., Magda, S., Blennow, K., & McEvoy, L. K. (2011). Predicting MCI outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers. *Neurology*, *77*(17), 1619–1628.
- Herrup, K. (2010). Reimagining Alzheimer's disease – an age-based hypothesis. *J Neurosci*, *30*(50), 16755–16762.
- Hixson J. E. & Vernier D. T. (1990). Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *Journal of lipid research*, *31*(3), 545–548.

- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1), 119–128.
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., Kantarci, K., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., Roberts, R. O., Rocca, W. A., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 71(6), 765–775.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., Smith, G. E., Ivnik, R. J., & Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49(3), 786–794.
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Vemuri, P., Lowe, V., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Reyes, D., Machulda, M. M., Roberts, R., & Petersen, R. C. (2015). Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. *Brain*, 138(Pt 12), 3747–3759.
- Jagust, W. J., Bandy, D., Chen, K., Foster, N. L., Landau, S. M., Mathis, C. A., Price, J. C., Reiman, E. M., Skovronsky, D., & Koeppe, R. A. (2010). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core. *Alzheimers Dement*, 6(3), 221–229.
- Jagust, W. J., Landau, S. M., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Koeppe, R. A., Reiman, E. M., Foster, N. L., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Price, J. C., & Mathis, C. A. (2009). Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*, 73(15), 1193–1199.

- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry, 17*(5), 368–375.
- Kanai, M., Matsubara, E., Isoe, K., Urakami, K., Nakashima, K., Arai, H., Sasaki, H., Abe, K., Iwatsubo, T., Kosaka, T., Watanabe, M., Tomidokoro, Y., Shizuka, M., Mizushima, K., Nakamura, T., Igeta, Y., Ikeda, Y., Amari, M., Kawarabayashi, T., Ishiguro, K., Harigaya, Y., Wakabayashi, K., Okamoto, K., Hirai, S., & Shoji, M. (1998). Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1–40, and A beta1–42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol, 44*(1), 17–26.
- Kim, S., Swaminathan, S., Shen, L., Risacher, S. L., Nho, K., Foroud, T., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Potkin, S. G., Huentelman, M. J., Craig, D. W., DeChairo, B. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Weiner, M. W., & Saykin, A. J. (2011). Genome-wide association study of CSF biomarkers Abeta1–42, t-tau, and p-tau181p in the ADNI cohort. *Neurology, 76*(1), 69–79.
- Kraemer, H. C., Periyakoil, V. S., & Noda, A. (2002). Kappa coefficients in medical research. *Stat Med, 21*(14), 2109–2129.
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Koeppe, R. A., Reiman, E. M., Foster, N. L., Weiner, M. W., & Jagust, W. J. (2011). Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging, 32*(7), 1207–1218.
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Jr., Weiner, M. W., & Jagust, W. J. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology, 75*(3), 230–238.

- Landau, S. M., Lu, M., Joshi, A. D., Pontecorvo, M., Mintun, M. A., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., & Jagust, W. J. (2013). Comparing positron emission tomography imaging and cerebrospinal fluid measurements of beta-amyloid. *Ann Neurol*, *74*(6), 826–836.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, *33*(1), 159–174.
- Lowe, V. J., Peller, P. J., Weigand, S. D., Montoya Quintero, C., Tosakulwong, N., Vemuri, P., Senjem, M. L., Jordan, L., Jack, C. R., Jr., Knopman, D., & Petersen, R. C. (2013). Application of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association AD criteria to ADNI. *Neurology*, *80*(23), 2130–2137.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S. K., van der Flier, W. M., Blankenstein, M. A., Ewers, M., Rich, K., Kaiser, E., Verbeek, M., Tsolaki, M., Mulugeta, E., Rosen, E., Aarsland, D., Visser, P. J., Schroder, J., Marcusson, J., de Leon, M., Hampel, H., Scheltens, P., Pirtila, T., Wallin, A., Jonhagen, M. E., Minthon, L., Winblad, B., & Blennow, K. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, *302*(4), 385–393.
- McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (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.

- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., 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. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263–269.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42(1), 85–94.
- Mori H., Takio K., Ogawara M., & Selkoe D. J. (1992). Mass spectrometry of purified amyloid beta protein in Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 267(24), 17082–17086.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412–2414.
- Mungas, D. (1991). In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics*, 46(7), 54–58, 63, 66.
- Myakishev M. V., Khripin Y., Hu S., & Hamer D. H. (2001). High-throughput SNP genotyping by allele-specific PCR with universal energy-transfer-labeled primers. *Genome research*, 11(1), 163–169.
- Naslund J., Schierhorn A., Hellmann U., Lannfelt L., Roses A. D., Tjernberg L. O., Silberring J., Gandy S. E., Winblad B., & Greengard P., et al. (1994). Relative abundance of Alzheimer A beta amyloid peptide variants in Alzheimer disease and normal aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91(81), 8378–8382.

- Olsson, A., Vanderstichele, H., Andreasen, N., De Meyer, G., Wallin, A., Holmberg, B., Rosengren, L., Vanmechelen, E., & Blennow, K. (2005). Simultaneous measurement of beta-amyloid(1–42), total tau, and phosphorylated tau (Thr181) in cerebrospinal fluid by the xMAP technology. *Clin Chem*, *51*(2), 336–345.
- Palmqvist, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Vestberg, S., Andreasson, U., Brooks, D. J., Owenius, R., Hagerstrom, D., Wollmer, P., Minthon, L., & Hansson, O. (2014). Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid beta-amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol*, *71*(10), 1282–1289.
- Petersen, R. C. (2007). Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol*, *27*(1), 22–31.
- Petrie, E. C., Cross, D. J., Galasko, D., Schellenberg, G. D., Raskind, M. A., Peskind, E. R., & Minoshima, S. (2009). Preclinical evidence of Alzheimer changes: convergent cerebrospinal fluid biomarker and fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Arch Neurol*, *66*(5), 632–637.
- Reymer P. W., Groenemeyer B. E., van de Burg R., & Kastelein J. J. (1995). Apolipoprotein E genotyping on agarose gels. *Clinical chemistry*, *41*(7), 1046–1047.
- Schoonenboom, N. S., Reesink, F. E., Verwey, N. A., Kester, M. I., Teunissen, C. E., van de Ven, P. M., Pijnenburg, Y. A., Blankenstein, M. A., Rozemuller, A. J., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2012). Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*, *78*(1), 47–54.
- Selkoe, D. J. (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* *6*(4), 487–98.

- Selnes, P., Grambaite, R., Rincon, M., Bjornerud, A., Gjerstad, L., Hessen, E., Auning, E., Johansen, K., Almdahl, I. S., Due-Tonnessen, P., Vegge, K., Bjelke, B., & Fladby, T. (2015). Hippocampal complex atrophy in poststroke and mild cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(11), 1729–1737.
- Shastry, B. S., & Giblin, F. J. (1999). Genes and susceptible loci of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*, 48(2), 121–127.
- Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., Dean, R., Siemers, E., Potter, W., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2009). Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*, 65(4), 403–413.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., & Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 280–292.
- Spulber, G., Simmons, A., Muehlboeck, J. S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kloszewska, I., Soininen, H., Spenger, C., Lovestone, S., Wahlund, L. O., & Westman, E. (2013). An MRI-based index to measure the severity of Alzheimer's disease-like structural pattern in subjects with mild cognitive impairment. *J Intern Med*, 273(4), 396–409.

- Strozyk, D., Blennow, K., White, L. R., & Launer, L. J. (2003). CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*, *60*(4), 652–656.
- Sunderland T., Linker G., Mirza N. Putnam K. T., Friedman D. L., Kimmel L. H., Bergeson J., Manetti G. J., Zimmermann M., Tang B., Bartko J. J., & Cohen R. M. (2003). Decreased β -amyloid1–42 and increased Tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*, *289*(160), 2094–2103.
- Thal, D. R., Rub, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791–1800.
- Tolboom N., van der Flier W. M. , Yaqub M., Boellaard R., Verwey N. A., Blankenstein M. A., Windhorst A., D., Scheltens P., Lammertsma A. A., & van Berckel B. N. (2009). Relationship of cerebrospinal fluid markers to 11C-PiB and 18F-FDDNP binding. *J Nucl Med*, *50*(9), 1464–1470.
- Toledo, J. B., Weiner, M. W., Wolk, D. A., Da, X., Chen, K., Arnold, S. E., Jagust, W., Jack, C., Reiman, E. M., Davatzikos, C., Shaw, L. M., & Trojanowski, J. Q. (2014). Neuronal injury biomarkers and prognosis in ADNI subjects with normal cognition. *Acta Neuropathol Commun*, *2*, 26.
- Van Broeckhoven, C. L. (1995). Molecular genetics of Alzheimer disease: identification of genes and gene mutations. *Eur Neurol*, *35*(1), 8-19.
- Vemuri P., Wiste H. J., Weigand S. D., Shaw L. M., Trojanowski J. Q., Weiner M. W., Knopman D. S., Petersen R. C., Jack C. R. Jr. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009). MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology*, *73*(4), 287–293.

- Viera, A. J., & Garrett, J. M. (2005). Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*, 37(5), 360–363.
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 3(1), 320–332.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised manual*. New York: Psychological Corp.
- Weigand, S. D., Vemuri, P., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Pankratz, V. S., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Knopman, D. S., & Jack, C. R., Jr. (2011). Transforming cerebrospinal fluid Abeta42 measures into calculated Pittsburgh Compound B units of brain Abeta amyloid. *Alzheimers Dement*, 7(2), 133–141.
- Weiner, M. W., Aisen, P. S., Jack, C. R., Jr., Jagust, W. J., Trojanowski, J. Q., Shaw, L., Saykin, A. J., Morris, J. C., Cairns, N., Beckett, L. A., Toga, A., Green, R., Walter, S., Soares, H., Snyder, P., Siemers, E., Potter, W., Cole, P. E., & Schmidt, M. (2010). The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement*, 6(3), 202–211.e7.
- Weltgesundheitsorganisation (WHO), Dilling H., Mombour W. et al. (2008). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F), klinisch-diagnostische Leitlinien. 6 Auflage*. Bern: Huber.
- Yakushev, I., Muller, M. J., Buchholz, H. G., Lang, U., Rossmann, H., Hampel, H., Schreckenberger, M., & Fellgiebel, A. (2012). Stage-dependent agreement between cerebrospinal fluid proteins and FDG-PET findings in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 9(2), 241–247.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, *17*(1), 37–49.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	NINCDS-ADRDA-Kriterien zur Diagnostik der Alzheimer-Demenz...	14
Tabelle 2a:	Biomarker als Hinweis auf eine zugrunde liegende Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit bei einer MCI	17
Tabelle 2b:	Biomarker als Hinweis auf eine zugrunde liegende Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit bei klinisch diagnostizierter Demenz	18
Tabelle 3:	Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer der ADNI.....	23
Tabelle 4:	Cut-off-Werte für die Biomarker der Neurodegeneration.....	31
Tabelle 5a:	Demografische und klinische Parameter des Gesamtkollektivs.....	33
Tabelle 5b:	Demografische und klinische Parameter des Gesamtkollektivs aufgeteilt in A β (+) und A β (-)	34
Tabelle 6:	Biomarker-Positivität des gesamten untersuchten Kollektivs in %.....	35
Tabelle 7:	Interpretation der Kappa-Werte nach Landis & Koch (1977).....	37
Tabelle 8a:	Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration...	38
Tabelle 8b:	Übereinstimmung zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration nach Ausschluss der Studienteilnehmer mit Biomarkerwerten \pm 0,25 Standardabweichungen um den jeweiligen Biomarker-Cut-off-Wert....	39

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer der ADNI-1/GO/2	25
Abbildung 2: Prozentsatz Probanden mit einem, zwei und drei abnormalen Biomarkern der Neurodegeneration	36

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Markus Schwaiger danke ich sehr für den wissenschaftlichen Austausch und die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas.

Herrn Dr. Igor Yakushev danke ich herzlich für die ausgezeichnete Betreuung, die engagierte Hilfe bei der Durchführung der Arbeit, die kritische Durchsicht meiner Arbeit und die hilfreichen Anregungen.

Herrn Dr. Bernhard Haller danke ich sehr für die Beantwortung der die statistische Auswertung betreffenden Fragen.

Herrn Dr. Panagiotis Alexopoulos danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Hilfsbereitschaft bei der Abfassung der im Rahmen dieser Dissertation entstandenen Publikation.

Zuletzt danke ich meiner Familie für die emotionale Unterstützung und den Rückhalt während meines Studiums sowie für die Durchsicht dieser Arbeit.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Vater für die unvergleichliche, stets unermüdliche Motivation und Gewissenhaftigkeit in allen Lebensbereichen und meiner Mutter für ihre bedingungslose tatkräftige Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

11 Vorveröffentlichungen

Die im Rahmen dieser Dissertation entstandenen Ergebnisse wurden in einer Publikation veröffentlicht und auf einer internationalen Konferenz präsentiert.

Originalbeitrag:

Alexopoulos, P.¹, Kriett, L.¹, Haller, B., Klupp, E., Gray, K., Grimmer, T., Laskaris, N., Förster, S., Perneczky, R., Kurz, A., Drzezga, A., Fellgiebel, A., & Yakushev, I. (2014). Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*, 10(6), 684–689.

Posterpräsentation im Rahmen der Alzheimer's Association International Conference 2013 in Boston, Massachusetts, USA, mit Teilergebnissen dieser Arbeit:

Kriett, L., Förster, S., Drzezga, A., Fellgiebel, A., & Yakushev, I. (2013). Lack of agreement between biomarkers of neuronal injury in ADNI. *Alzheimers Dement*, 9(4): Supplement, 217–218.

¹ Gleichberechtigte Erstautoren.

