



**Technische Universität München  
Fakultät für Medizin**

**Einflussfaktoren auf die Tau-Protein-Konzentration im Liquor cerebrospinalis  
bei Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit und bei Gesunden**

Paul Theo Zebhauser

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

Vorsitz: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Timo Grimmer
2. Priv.-Doz. Dr. Frauke Neff

Die Dissertation wurde am 23.02.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin der Technischen Universität München am 13.07.2021  
angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

Stellungnahme zum Eigenanteil .....	4
Zusammenfassung .....	5
Abstract .....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Pathologie, Pathogenese und Ätiologie der Alzheimer-Krankheit.....	9
1.1.1 Neuropathologische Veränderungen .....	9
1.1.2 Pathogenese.....	10
1.1.2.1 Beta-Amyloid.....	10
1.1.2.2 Tau-Protein .....	11
1.1.3 Genetische Faktoren .....	12
1.1.4 Risiko- und Einflussfaktoren .....	12
1.1.4.1 Zerebrovaskuläre Erkrankungen .....	13
1.1.4.2 Arterieller Hypertonus.....	13
1.1.4.3 Hypercholesterinämie.....	14
1.1.4.4 Typ 2 Diabetes Mellitus .....	14
1.1.4.5 Alkoholkonsum .....	14
1.1.4.6 Nikotin .....	15
1.1.4.7 Body-Mass-Index und Übergewichtigkeit .....	15
1.1.4.8 Depression und Stress .....	15
1.1.4.9 Kognitive Reserve .....	16
1.2 Demenz bei Alzheimer-Krankheit.....	16
1.2.1 Klinisch-neurokognitives Bild .....	16
1.2.2 Atypische Formen.....	17
1.3 Therapeutische Ansätze bei Alzheimer-Krankheit .....	18
1.3.1 Symptomatische Ansätze .....	18
1.3.2 Verlaufsmodifizierende Ansätze .....	19
1.4 Diagnostik der Alzheimer-Krankheit.....	20
1.4.1 Klinische Diagnostik.....	21
1.4.2 Neuroradiologie und Nuklearmedizin.....	22
1.4.3 Biomarker im Liquor cerebrospinalis.....	22
1.4.3.1 A $\beta$ <sub>1-42</sub> .....	23
1.4.3.2 t-Tau und p <sub>181</sub> -Tau.....	24
1.4.3.3 Einflussfaktoren auf die t-Tau-Konzentration .....	24
1.5 Zielsetzung.....	27
2 Material und Methoden.....	28
2.1 Stichprobe.....	28
2.1.1 Kognitiv gesunde Kontrollpatienten .....	28
2.1.2 Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit.....	31
2.2 Labordiagnostik.....	31

2.2.1 Präanalytik .....	32
2.2.2 Konzentrationsbestimmung von Biomarkern der Alzheimer-Krankheit .....	32
2.3 Neuropsychologische Testverfahren .....	33
2.3.1 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease .....	34
2.3.2 Rey-Osterrieth Complex Figure Test .....	35
2.3.3 Regensburger Wortflüssigkeitstest .....	35
2.3.4 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest .....	36
2.3.5 Beck Depressions-Inventar II .....	36
2.3.6 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale .....	36
2.4 Kernspintomographische Analysen .....	37
2.5 Laborchemie und neurologische Liquordiagnostik .....	38
2.6 Stellvertretervariablen für Krankheitsdynamik .....	38
2.7 Statistische Analysen .....	39
3. Ergebnisse .....	41
3.1 t-Tau bei KGK .....	41
3.1.1 CSF-Biomarker, Kognition, Demographie und Laborwerte .....	41
3.1.2 Zusammenhänge von Kognition, Demographie, Laborwerten und t-Tau .....	43
3.1.3 Zusatzanalysen: Alter und t-Tau bei KGK .....	50
3.2 t-Tau bei Patienten mit ADD .....	51
3.2.1 CSF-Biomarker, Kognition, Demographie und Laborwerte .....	51
3.2.2 Zusammenhänge von Kognition, Demographie, Laborwerten und t-Tau .....	53
3.2.3 Deep White Matter Hyperintensities und CSF-Biomarker .....	58
3.3 Vergleich zwischen KGK und Patienten mit ADD .....	61
3.4 Diskrimination von Patienten mit ADD und KGK .....	62
4. Diskussion .....	65
4.1 Stichprobe und generelle Einschränkungen .....	66
4.2 Zusammenhänge mit und Einflüsse auf t-Tau bei KGK .....	68
4.3 Zusammenhänge mit und Einflüsse auf t-Tau bei Patienten mit ADD .....	71
4.4 Alter und t-Tau .....	75
4.5 Deep White Matter Hyperintensities und t-Tau .....	76
4.6 Trennschärfe der CSF-Biomarker hinsichtlich KGK und Patienten mit ADD .....	78
4.7 Generelle Diskussion & Ausblick .....	79
Publikation .....	81
Literatur .....	82
Abbildungsverzeichnis .....	95
Tabellenverzeichnis .....	96
Danksagung .....	97
Lebenslauf .....	98

## **Stellungnahme zum Eigenanteil**

Der Verfasser der vorliegenden Schrift hat gemeinsam mit dem Betreuer („Doktorvater“) Prof. Dr. T. Grimmer und der Mentorin Dr. M. Ortner nach Überlassung des Themas die detaillierten Fragestellungen ausgearbeitet. Eigenständig wurde vom Verfasser die Datenerhebung (neuropsychologische Untersuchungen, Liquorspenden) bezüglich der kognitiv gesunden Probanden und die retrospektive Datenextraktion bezüglich der Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit durchgeführt. Ebenso eigenständig wurden statistische Verfahren ausgewählt und entsprechende Analysen durchgeführt sowie die vorliegende Schrift mit allen Abbildungen und Tabellen erstellt.

Paul Theo Zebhauser

## Zusammenfassung

Tau-Proteine gewährleisten in Neuronen ein intaktes Zytoskelett und den funktionalen axonalen Transport. Entsprechend werden sie bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen als Biomarker für neuroaxonale Schädigungen verwendet. Besondere Bedeutung kommt der Bestimmung der Tau-Konzentration im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit zu. Hierbei sind Einflussfaktoren auf die Tau-Konzentration kaum untersucht, während eine Vielzahl an medizinisch-biologischen und demographischen Einflüssen plausibel erscheint. Dies ist gerade im Rahmen der liquoranalytischen Differentialdiagnostik bei dementiellen Syndromen in einem älteren und multimorbiden Patientenkollektiv von hoher klinischer Relevanz. In vorliegender Arbeit wurden in einer sorgfältig selektierten Stichprobe von kognitiv gesunden Kontrollen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit liquoranalytische, laborchemische, demographische, kognitive und kernspintomographische Zusammenhänge mit und Einflussfaktoren auf die Konzentration des Gesamt-Tau im Liquor cerebrospinalis untersucht. Hierbei zeigten sich bei den gesunden Kontrollen Hinweise auf Zusammenhänge von Gesamt-Tau mit dem Alter, mit dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterieller Hypertonus und Hypercholesterinämie), mit der Konzentration von Laktat im Liquor und mit verschiedenen kognitiven Funktionen. Demgegenüber bestanden bei Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit Hinweise auf Assoziationen mit der Erkrankungsdauer, dem Vorliegen eines Diabetes Mellitus und dem Vorliegen einer Depression. Lediglich kleine Zusammenhänge bestanden mit Parametern der Kognition. Zudem zeigte sich ein Einfluss der kernspintomographischen Last an zerebralen mikroangiopathischen Veränderungen auf die Gesamt-Tau-Konzentration. Weiterführend wurde zur Unterscheidung von Gesunden und Patienten die diagnostische Wertigkeit des Tau-Proteins allein und in Relation zu weiteren Biomarkern der Alzheimer-Krankheit evaluiert, wobei sich in logistischen Regressionsmodellen die höchste diagnostische Trennschärfe für die Ratio aus Gesamt-Tau und Amyloid-Beta 1-40 zeigte.

## **Abstract**

Tau-proteins in the human brain are essential for maintaining the stability of microtubules in axons and are acknowledged as established biomarkers for several neurological and psychiatric conditions. In this context, measurement of total-Tau in the cerebrospinal fluid is widely used in research and clinical settings regarding Alzheimer's Disease. However, influencing factors on total-Tau-concentration are little understood in healthy adults and in patients with dementia, and research is scarce on this matter. In this study, cerebrospinal fluid from a carefully selected sample of cognitively healthy adults was obtained and compared to data from a cohort of patients with Alzheimer's Disease dementia. Associations with and influences on total-Tau-concentrations of various demographical and serological variables, brain imaging data and cerebrospinal fluid parameters were analyzed and compared between the two samples. For the healthy subsample, cognition, age, lactate levels in the cerebrospinal fluid and a variety of cardiovascular risk factors (smoking, high blood pressure and hypercholesterinemia) were associated with higher concentrations of total-Tau. For patients with Alzheimer's Disease dementia, disease duration, depressive and diabetes mellitus comorbidity as well as cerebral microvascular lesion load were associated with higher concentrations of total-Tau. Furthermore, diagnostic accuracy of total-Tau alone and in combination with other cerebrospinal fluid dementia biomarkers in distinguishing between the two samples was examined. In logistic regression models and respective receiver-operating-characteristics analyses, the ratio of total-Tau and amyloid-beta 1-40 performed best compared with other models including amyloid- and Tau-biomarkers of dementia.

## Abkürzungsverzeichnis

**A $\beta$** : Amyloid-Beta

**AD**: Alzheimer-Krankheit (engl.: Alzheimer's Disease)

**ADD**: Demenz bei Alzheimer-Krankheit (engl.: Alzheimer's Disease Dementia)

**aHT**: Arterieller Hypertonus

**ApoE- $\epsilon$ 4**: Apolipoprotein-E- $\epsilon$ 4

**ASA**: American Society of Anesthesiologists

**AUC**: bestimmtes Integral (engl.: area under the curve)

**BDI-II**: Beck Depressions-Inventar II

**BMI**: Body-Mass-Index

**CERAD**: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

**CSF**: Liquor cerebrospinalis (engl.: cerebrospinal fluid)

**(D)WMH**: (tief liegende) Hyperintensitäten der weißen Substanz (engl.: [deep] white matter hyperintensities)

**FLAIR**: fluid attenuated inversion recovery

**KGK**: Kognitiv gesunde Kontrollpatienten

**MADRS**: Montgomery-Asberg Depression Scale

**MCI**: Leichte kognitive Störung (engl.: Mild Cognitive Impairment)

**MMSE**: Mini-Mental-Status-Test (engl.: Mini-Mental State Examination)

**MRT**: Magnetresonanztomographie

**NIA-AA**: National Institute on Aging and the Alzheimer's Association

**p<sub>181</sub>-Tau**: phosphoryliertes Tau P181

**PET**: Positronen-Emissions-Tomographie

**ROC**: Receiver-Operating-Characteristics

**ROCFT**: Rey-Osterrieth Complex Figure Test

**RWT**: Regensburger Wortflüssigkeitstest

**t-Tau**: Gesamt-Tau

**T2DM**: Typ 2 Diabetes Mellitus

**VLMT**: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

**VMT**: Verlaufsmodifizierende Therapie

## 1 Einleitung

Die Demenz bei Alzheimer-Krankheit (ADD) ist ein progredient verlaufendes Krankheitsbild des höheren Lebensalters. Zu den Kernsymptomen zählen kognitive Beeinträchtigungen und neuropsychiatrische Auffälligkeiten, die sich in frühen Stadien der Erkrankung üblicherweise in Form von mnestischen und visuell-räumlichen Defiziten manifestieren und sich im Verlauf auf die Bereiche Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Sprache und Verhalten ausweiten. Die Inzidenz der ADD steigt mit höherem Lebensalter (Evans et al., 1989), weshalb bei einem weltweit wachsenden Anteil der älteren Bevölkerung (Lutz et al., 2008) die Prävalenz dementieller Syndrome und der ADD deutlich im Wachstum begriffen ist. Während im Jahr 2018 die Anzahl weltweit an Demenz Erkrankter auf 50 Millionen geschätzt wurde, könnten nach aktuellen Prognosen im Jahr 2050 etwa 150 Millionen Menschen betroffen sein (Alzheimer Disease International, 2018). Mit dieser Entwicklung gehen bedeutsame ökonomische Kosten einher, jährlich steigt die durch dementielle Erkrankungen hervorgerufene Belastung weltweiter Gesundheitssysteme um mehr als 15 Prozent und beläuft sich aktuell auf geschätzte 948 Milliarden US-Dollar pro Jahr (Xu et al., 2017).

Während noch keine Heilung oder nachhaltig verlaufsmodifizierende Therapie für die ADD existiert, eröffnen sich unter anderem durch Antikörpertherapien mögliche Handlungsoptionen (Cao et al., 2018). Da bei der Alzheimer-Krankheit (AD) von einer Jahrzehnte dauernden klinisch stummen, jedoch bereits durch kennzeichnende pathophysiologische Prozesse geprägten Phase auszugehen ist (Bateman et al., 2012; Seeburger et al., 2015), könnten therapeutische Ansätze idealerweise vor dem Auftreten dementieller Symptome eingesetzt werden, um pathophysiologische Abläufe vor der klinischen Manifestation einzudämmen oder gar zu blockieren. In diesem Zusammenhang kommt der frühzeitigen Erkennung pathophysiologischer Prozesse und der Etablierung trennscharfer diagnostischer Instrumente eine elementare Bedeutung in der Demenzforschung zu. Verschiedene Biomarker der AD im Liquor cerebrospinalis (CSF)



ermöglichen ebendiese frühzeitige Identifizierung und Verfolgung pathophysiologischer Vorgänge (Blennow et al., 2015). Ein zentraler, jedoch wenig spezifischer – da auch bei anderen zentralnervösen Prozessen veränderter - Biomarker der AD ist das Tau-Protein. Im klinischen Alltag wird im differentialdiagnostischen Prozess patientenübergreifend ein einheitlicher Grenzwert für das Tau-Protein verwendet, während jedoch für diverse Variablen (etwa Alter und Begleiterkrankungen) Einflüsse auf die Konzentration im CSF plausibel sind.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen vor diesem Hintergrund Einflussfaktoren auf die Konzentration des Tau-Proteins im CSF bei kognitiv gesunden Kontrollen und bei Patienten mit ADD untersucht und verglichen werden. Weiterführend soll die diagnostische Trennschärfe des Tau-Proteins und weiterer einzelner und kombinierter Biomarker der AD hinsichtlich der genannten Gruppen untersucht werden.

## **1.1 Pathologie, Pathogenese und Ätiologie der Alzheimer-Krankheit**

Neuropathologische Veränderungen der AD sind in ihren Kernmerkmalen gut untersucht, während pathogenetische und ätiologische Prozesse und Faktoren weiter diskutiert werden.

### **1.1.1 Neuropathologische Veränderungen**

Zerebrale extrazelluläre Amyloid-Plaques und intrazelluläre Tau-Aggregate sind die zentralen histopathologischen Kennzeichen der AD (Montine et al., 2012). Das Ausmaß AD-spezifischer histologischer Veränderungen wird hierbei post mortem anhand dreier Parameter klassifiziert; (I) der Verteilung und dem Ausmaß der Amyloidose (Thal et al., 2002), (II) der Verteilung der Tau-Fibrillen (Braak et al., 2006) und (III) der Dichte neuritischer Plaques (Mirra, 1997). Darüber hinaus werden mit Amyloidangiopathien (Thal et al., 2008), Alpha-Synuklein-Anlagerungen (Uchikado et al., 2006) und immunreaktiven Einschlüssen des transaktiven Desoxyribonukleinsäure-Binde-Protein 43-kd („TDP-43“) (McAleese et al., 2017) weitere Veränderungen beobachtet. Durch CSF- und Positronen-Emissions-Tomographie

(PET)-basierte Biomarkermessungen können Umfang und Ausmaß der Amyloid- und Tau-Pathologie mittlerweile auch in vivo beim lebenden Patienten in ihrer zeitlichen Dynamik nachvollzogen werden. Weiter kommt es im Krankheitsverlauf zu makroskopisch-neuropathologischen Veränderungen; hierbei steht im Falle der typisch verlaufenden AD eine hippokampal betonte kortikale Atrophie im Vordergrund (Whitwell et al., 2012).

### **1.1.2 Pathogenese**

Die detaillierte Ätiologie und Genese der AD ist weiter ungeklärt, auch wenn wesentliche Pathomechanismen als gesichert bezeichnet werden können. Einigkeit besteht bezüglich der zentralen Rolle von Amyloid-Beta ( $A\beta$ )– und Tau-Proteinen sowie hinsichtlich der Tatsache, dass der klinischen Manifestation der AD eine lange klinisch stumme Phase vorausgeht. Biomarker für oben genannte neuropathologische Kennzeichen der AD können bereits viele Jahre vor dem Auftreten einer Demenz zwischen Patienten mit AD und gesunden Kontrollen unterscheiden (Seeburger et al., 2015).

#### **1.1.2.1 Beta-Amyloid**

Amyloide sind Protein-Polysaccharid-Komplexe, die sich bei Krankheitsprozessen in charakteristischerweise beta-fibrillärer Struktur im interstitiellen Raum anlagern können. Die Amyloid-Hypothese zur Entstehung der AD (Hardy und Higgins, 1992) wird von aktuellen genetischen und biochemischen Daten unterstützt (Wiseman et al., 2015), ist in jüngere Zeit jedoch – auch aufgrund der teilweise ernüchternden Ergebnisse von Amyloid-Antikörper-Studien – in ihrer pathogenetischen Rolle der AD immer wieder kritisch hinterfragt worden (Morris et al., 2018). Sie postuliert eine Dysbalance zwischen Produktion und Beseitigung von  $A\beta_{1-42}$  und verwandten Peptiden sowie deren graduelle Ansammlung in Form diffuser extrazellulärer Plaques. Patienten mit hereditärer AD-Belastung bilden hierbei einen höheren Anteil des zu zerebraler Ablagerung neigenden 42 Aminosäuren langen  $A\beta_{1-42}$ , als das bei Gesunden vorwiegend gebildete  $A\beta_{1-40}$  (Bi et al., 2019). Durch die genannte Akkumulation werden unter anderem inflammatorische Prozesse, eine dysregulierte Kinase-/Phosphatase-

Aktivität, eine veränderte Eisen-Homöostase und oxidativer Stress angestoßen, was wiederum zu neuronaler und synaptischer Dysfunktion führt (Selkoe und Hardy, 2016).

### 1.1.2.2 Tau-Protein

Das Tau-Protein ist ein in sechs Isoformen vorkommendes Mikrotubuli-assoziiertes Protein, das ein intaktes Zytoskelett und funktionalen axonalen Transport gewährleistet. Unter anderem durch Mutationen im *MAPT*-Gen können verschiedene neurodegenerative Tauopathien wie der Morbus Pick, die progressive supranukleäre Blickparese oder die kortikobasale Degeneration auftreten (Irwin, 2016), welche in gewissem Ausmaß durch das Profil der dominant vorkommenden Tau-Isoformen gekennzeichnet sind (Lee und Leegers, 2012). Zudem zählen weitere Erkrankungen wie etwa durch chronisch traumatische Verletzungen entstandene Enzephalopathien (McKee et al., 2016) zum Kreis der Tauopathien.

Ebenso wird die AD im weiteren Sinne zu den Tauopathien gezählt, auch wenn hier die pathomechanistischen Wirkpfade des Tau-Proteins im strengeren Sinne ungeklärt sind. Im CSF von Patienten mit ADD zeigen sich Erhöhungen von Gesamt-tau (Gesamtmenge aller Tau-Isoformen; t-Tau) und hyperphosphoryliertem Tau P181 (an der Aminosäure 181 phosphoryliertes Tau; p<sub>181</sub>-Tau). Während eine Erhöhung des t-Tau im Rahmen verschiedener zentralnervöser, nicht nur neurodegenerativer Erkrankungen zu finden ist, wird eine p-Tau-Erhöpfung im CSF als spezifisch für die AD angesehen (Zetterberg, 2017). Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins im Rahmen der AD ist bereits früh im Krankheitsverlauf zu beobachten (Braak et al., 2011) und führt zu Funktionsverlust, neuronalem Schaden und neurotoxischen Prozessen (Khan und Bloom, 2016). Die Beobachtung aus longitudinalen CSF-Studien, dass erhöhten Tau-Spiegeln pathologische A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Veränderungen vorangehen (Buchhave et al., 2012), hat zu verschiedenen Hypothesen geführt, wie diese Veränderungen auf zellulärer Ebene verbunden sein könnten. So wird vermutet, dass (I) A $\beta$ -Peptide direkt und über inflammatorische Prozesse die Aktivierung spezifischer Kinasen befördern, die zur Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins

führen und (II) A $\beta$ -Peptide über proteasomale Mechanismen verminderten Tau-Abbau bewirken (LaFerla, 2010).

### **1.1.3 Genetische Faktoren**

Genetische Einflussfaktoren spielen besonders bei früh im Lebensalter auftretenden Varianten der ADD eine wichtige Rolle. Die teilweise als „hereditär“ bezeichnete, häufig früh auftretende Form der ADD folgt einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster. Hierbei spielen Mutationen in den hochpenetranten Amyloid-Precursor-Protein-, Präsenilin1- und Präsenilin2-Genen eine entscheidende Rolle, wodurch Amyloidproduktion, -aggregation und -abtransport beeinflusst werden (Bekris et al., 2010). Bei der wesentlich häufigeren „sporadischen“ Form der ADD sind die genetischen Hintergründe komplexer und vermutlich durch verschiedene, deutlich weniger penetrante genetische Faktoren vermittelt, welche durch Umwelt- und epigenetische Einflüsse moderiert werden. Der am besten untersuchte genetische Risikofaktor ist hierbei der Apolipoprotein-E- $\epsilon$ 4 (ApoE- $\epsilon$ 4)-Genotyp (Liu et al., 2013). Das ApoE-Protein transportiert Cholesterin zu Neuronen, wo letzteres für Myelinproduktion und Signaltransduktion benötigt wird. Die Pathomechanismen im Zusammenhang mit dem Auftreten der ADD sind hierbei nicht voll verstanden, diskutiert werden unter anderem Einflüsse auf Aggregation und Abtransport von A $\beta$ , neurotoxische Mechanismen und Tau-Phosphorylierung. (Kim et al., 2009).

### **1.1.4 Risiko- und Einflussfaktoren**

Eine Vielzahl an Erkrankungen und gesundheitlichen Verhaltensweisen steht in der Diskussion, die Auftretenswahrscheinlichkeit der AD zu beeinflussen. Für die meisten dieser Faktoren gilt, dass die detaillierten Pathomechanismen in Zusammenhang mit der AD nicht voll verstanden sind, robuste Daten aus epidemiologischen Studien jedoch auf vermittelnde Zusammenhänge mit insbesondere Herzkreislauf- und Gefäßerkrankungen (Gottesman et al., 2017) hinweisen.

#### **1.1.4.1 Zerebrovaskuläre Erkrankungen**

Verschiedene Studien haben Hinweise für einen Zusammenhang von atherosklerotischen Veränderungen (Dolan et al., 2010; Roher et al., 2004; Yarchoan et al., 2012), zerebralen Mikroblutungen (Akoudad et al., 2016) und Veränderungen der weißen Substanz (Behl et al., 2007; de Leeuw et al., 2006) - als bildgebendem Korrelat vaskulärer Schädigungen (Wardlaw et al., 2015) – mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer ADD aufgezeigt.

Neuropathologische Untersuchungen haben ergeben, dass in bis zu 50 Prozent der Patienten mit dementiellem Syndrom sowohl Zeichen der AD als auch zerebrovaskuläre Veränderungen zu finden sind (Liu et al., 2015). Hierbei werden neben additiven auch synergistische pathomechanistische Wirkpfade diskutiert. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass zerebrovaskuläre Veränderungen direkt über Untergang von Neuronen und synaptische Dysfunktion zu kognitivem Abbau beitragen (Gorelick et al., 2011). Daneben wird diskutiert, dass vaskuläre Veränderungen über verschiedene Mechanismen im Sinne eines „second-hit“ amyloidogen wirken und die pathogenetischen Prozesse der AD beschleunigen (Zlokovic, 2011). Darüber hinaus erscheint plausibel, dass im Sinne einer verringerten Reservekapazität durch zerebrovaskuläre Schäden eine bestehende AD früher oder mit höherer Wahrscheinlichkeit klinisch „sichtbar“ wird.

#### **1.1.4.2 Arterieller Hypertonus**

Arterieller Hypertonus (aHT) im mittleren Lebensalter ist in Längs- und Querschnittsstudien mit einem erhöhten Risiko für kognitiven Abbau und dem Auftreten von dementiellen Erkrankungen assoziiert (Gilsanz et al., 2017; McGrath et al., 2017; Skoog et al., 1996). Plausible vermittelnde Mechanismen sind hierbei Gefäßwandveränderungen und ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse, welche wiederum pathogenetische Prozesse der AD triggern können (Skoog und Gustafson, 2006). Zudem kann chronisch erhöhter Blutdruck zu Schäden der Blut-Hirn-Schranke führen (Setiadi et al., 2018), was wiederum über fehlerhaften Abtransport von A $\beta$  (Cai et al., 2018) sowie zerebrale

Akkumulation verschiedener neurotoxischer Substanzen und Moleküle (Montagne et al., 2017) die Entstehung und Progression der AD befördern könnte.

#### **1.1.4.3 Hypercholesterinämie**

Erhöhtes Gesamtcholesterin gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der AD (Kivipelto et al., 2002) und für die Entstehung dementieller Syndrome allgemein (Whitmer et al., 2005). Mögliche Wirkmechanismen sind hierbei eine Cholesterin-vermittelt erhöhte Aggregation von A $\beta$  sowie nicht-amyloide Wirkpfade wie inflammatorische Prozesse und ein unspezifisch erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko (Shepardson et al., 2011). Die Interpretation epidemiologischer Studien zu Cholesterin und Erkrankungsrisiko der AD wird dadurch erschwert, dass peripheres Cholesterin im Gesunden nicht Blut-Hirn-Schranken-gängig ist (Vitali et al., 2014). Möglicherweise ist hier der Zusammenhang durch zusätzlich vorliegende schrankenschädigende, etwa vaskuläre Faktoren vermittelt.

#### **1.1.4.4 Typ 2 Diabetes Mellitus**

Verschiedene epidemiologische Studien weisen auf einen Zusammenhang von Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) und dem Risiko für das Auftreten der AD hin (Vagelatos und Eslick, 2013; Xu et al., 2009). Hierfür kommen verschiedene Wirkmechanismen in Betracht, unter anderem werden Neurotoxizität von Hyperglykämien, vaskulär-inflammatorische Prozesse und durch Insulinresistenz vermittelt reduzierter Abtransport von A $\beta$  sowie gesteigerte Tau-Phosphorylierung (Kimura, 2016; Ribe und Lovestone, 2016) diskutiert.

#### **1.1.4.5 Alkoholkonsum**

Die Rolle von Alkoholkonsum als Einflussfaktor auf die Entstehung von Demenzen und der ADD ist in der Literatur umstritten. Während Einigkeit darin besteht, dass Alkoholabusus ein unabhängiger Prädiktor für die ADD ist (Zilkens et al., 2014), liegen zu den Auswirkungen moderaten Alkoholkonsums kontroverse Ergebnisse vor (Piazza-Gardner et al., 2013). Alkohol hat bereits in geringen Dosen neuroinflammatorische Effekte, und

verschiedene pathomechanistische, insbesondere mikroglial vermittelte Interaktionen mit der AD (Venkataraman et al., 2017) erscheinen zumindest plausibel.

#### **1.1.4.6 Nikotin**

Während in frühen Studien wiederholt ein neuroprotektiver Effekt von Nikotin, einhergehend mit vermindertem Risiko an ADD zu erkranken, postuliert worden ist (Graves et al., 1991; Lee, 1994; Smith und Giacobini, 1992), weisen jüngere Metanalysen und Kohortenstudien (Cataldo et al., 2010; Rusanen et al., 2010, 2011) auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch Nikotinkonsum hin. Die Interpretation von Primärstudien in diesem Kontext ist jedoch durch methodische Inkonsistenzen und heterogene Stichproben (etwa Definition des Raucherstatus, Zeitraum und Ausmaß des Nikotinkonsums, kleine Stichprobengrößen) deutlich erschwert. Vermittelnde Pathomechanismen könnten hierbei oxidativer Stress und erhöhte Level proinflammatorischer Zytokine sein, welche möglicherweise amyloidogene Prozesse und Tau-Phosphorylierung befördern (Durazzo et al., 2014).

#### **1.1.4.7 Body-Mass-Index und Übergewichtigkeit**

Die Rolle von Übergewicht in der Pathogenese der AD ist ungeklärt. Während eine Metaanalyse ein unabhängig erhöhtes Risiko für die ADD bei einem Body-Mass-Index (BMI) von über 30 kg/m<sup>2</sup> festgestellt hat (Profenno et al., 2010), weisen andere Arbeiten auf möglicherweise protektive Effekte eines höheren BMI in späteren Lebensphasen hin (Fitzpatrick et al., 2009). Untergewichtigkeit hingegen scheint mit erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein (Anstey et al., 2011).

#### **1.1.4.8 Depression und Stress**

Studien im Tiermodell weisen darauf hin, dass erhöhte Cortisolproduktion bei gesteigerter Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu erhöhter Ablagerung von A $\beta$  unterem anderem im Hippocampus und präfrontalem Kortex (Lesuis et al., 2016; Ray et al., 2011) sowie gesteigerter Tau-Hyperphosphorylierung führen kann

(Carroll et al., 2011). Dies wird als möglicher vermittelnder Faktor im gut beschriebenen Zusammenhang von Depression und Auftreten der ADD beschrieben (Byers und Yaffe, 2011). Hierbei ist jedoch weder Kausalität nachgewiesen, noch kann eindeutig davon ausgegangen werden, dass Depression ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der ADD ist. Ebenso möglich ist, dass die beschriebene Assoziation im Sinne eines affektiven Prodroms wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen (etwa Parkinsonsyndromen) auftritt (Almeida et al., 2017).

#### **1.1.4.9 Kognitive Reserve**

Die Theorie der kognitiven Reserve fußt auf der regelhaft beobachteten Diskrepanz zwischen Ausmaß kognitiver Defizite und histopathologischen oder neuroradiologischen Befunden im Rahmen der AD. Sie besagt, dass Individuen mit hoher kognitiver Reserve (meist anhand von Stellvertretervariablen wie Bildungsniveau operationalisiert) ein höheres Ausmaß neuronaler Schädigung tolerieren können, bevor es zu klinischen Manifestationen der Erkrankung kommt (Amieva et al., 2014; Stern, 2012).

## **1.2 Demenz bei Alzheimer-Krankheit**

In den meisten Fällen der AD kommt es nach einer klinisch stummen Phase zu einer schleichend einsetzenden Symptomatik, die zunächst von mnestischen Defiziten geprägt ist und sich zumindest in frühen Krankheitsphasen im neurokognitiven Profil von Demenzen anderer Ursache unterscheidet (Smits et al., 2015). Einige Sonderformen der AD mit üblicherweise frühem Beginn resultieren in atypischen dominanten Symptomen in den Bereichen visuelle Wahrnehmung, Sprache und Exekutive.

### **1.2.1 Klinisch-neurokognitives Bild**

Das prominenteste und meist erste Symptom der ADD ist in der Regel eine Störung des deklarativ-episodischen Gedächtnisses. Primär subkortikal vermittelte mnestische Funktionen wie das implizit-prozedurale oder das motorische Gedächtnis sind üblicherweise



bis spät im Krankheitsverlauf erhalten (Salmon und Bondi, 2009). Ebenfalls früh im Krankheitsverlauf zeigen sich dysexekutive Symptome (etwa Defizite in Strukturierungs- und Planungsfähigkeit oder Überforderungserleben in reizstarken Situationen) und reduzierte visuell-räumliche Fähigkeiten (Weintraub et al., 2012). Auch kommt es zu Störungen von Aufmerksamkeitsfunktionen, wodurch mnestic Defizite deutlich verstärkt werden können (Malhotra, 2018). Weitere häufige Merkmale der ADD sind eine im Verlauf zunehmend reduzierte Krankheitseinsicht (Harwood et al., 2005), apraktisches Handeln (Rapcsak et al., 1989) und Schlafstörungen (Ju et al., 2014). In engem Zusammenhang mit den beschriebenen neurokognitiven und hierbei besonders dysexekutiven Veränderungen stehen Verhaltensstörungen und psychiatrische Auffälligkeiten bei Patienten mit ADD. Hierbei werden häufig apathisches Verhalten, Depressivität, Irritabilität und Agitiertheit beobachtet (Lyketsos et al., 2011).

Die durchschnittliche Lebenserwartung der ADD nach Diagnosestellung beträgt etwa acht bis zehn Jahre und ist hierbei entscheidend abhängig vom Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen, von der Häufigkeit von Stürzen, von dem Auftreten von Gangstörungen und der Art und Anzahl der Komorbiditäten (Larson et al., 2004).

### **1.2.2 Atypische Formen**

Die atypischen Formen der ADD sind durch charakteristische Symptomenkomplexe und entsprechende von der AD betroffene Hirnregionen gekennzeichnet. Eine atypische Manifestation der AD ist die initial von visuellen Wahrnehmungsdefiziten geprägte posteriore kortikale Atrophie (Crutch et al., 2012), bei der es primär zu occipitotemporalen und -parietalen Veränderungen kommt (Whitwell et al., 2007). Eine weitere atypische Variante der AD ist die logopenische primär-progressive Aphasie (Gorno-Tempini et al., 2004). Ebenfalls zur Gruppe der atypischen Demenzen bei AD wird die primär von dysexekutiven und Verhaltensauffälligkeiten geprägte „frontale“ Variante gezählt, wobei hier die klinisch-

pathologische Eigenständigkeit als Krankheitsbild in Abgrenzung zur ADD diskutiert wird (Ossenkoppele et al., 2015).

### **1.3 Therapeutische Ansätze bei Alzheimer-Krankheit**

Die ADD gilt trotz intensiver Bemühungen in Grundlagenwissenschaft und klinischer Forschung weiterhin als nicht heilbare Erkrankung. Zuletzt sind Fortschritte auf dem Gebiet der verlaufsmodifizierenden Therapie (VMT) gemacht worden, ein tatsächlicher Wirksamkeitsnachweis einzelner Substanzen in Phase-3-Studien steht bislang jedoch aus.

#### **1.3.1 Symptomatische Ansätze**

Im Bereich der symptomatischen Therapie können nicht-medikamentöse von pharmakologischen Ansätzen unterschieden werden. Kognitives Training etwa zielt darauf ab, strategisch wichtige und bei der ADD betroffene kognitive Funktionen zu erhalten oder gar zu steigern. Hierbei sind mittelfristig anhaltende kleine bis mittlere Effekte auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit nachgewiesen (Bahar-Fuchs et al., 2019). Alternativen im Bereich der non-invasiven-Hirnstimulation liefern zwar vereinzelt vielversprechende Ansätze, sind allerdings nicht mit ausreichender Evidenz im Bereich der ADD belegt (Gonsalvez et al., 2017). Klinisch verfügbare und ausreichend gut untersuchte pharmakologische Ansätze im Sinne einer (indirekten) Transmitter-Ersatz-Therapie umfassen die Cholinesterase-Inhibitoren Donepezil (geringfügige Verbesserungen in kognitiven Funktionen und Alltagsfähigkeit; Birks und Harvey, 2018) und Rivastigmin (ebenfalls geringfügige Verbesserungen in den genannten Bereichen; Birks et al., 2015). Ebenfalls klinisch eingesetzt wird der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist Memantin (kleine Effekte bei mittel- bis schwergradiger ADD; McShane et al., 2019).

### **1.3.2 Verlaufsmodifizierende Ansätze**

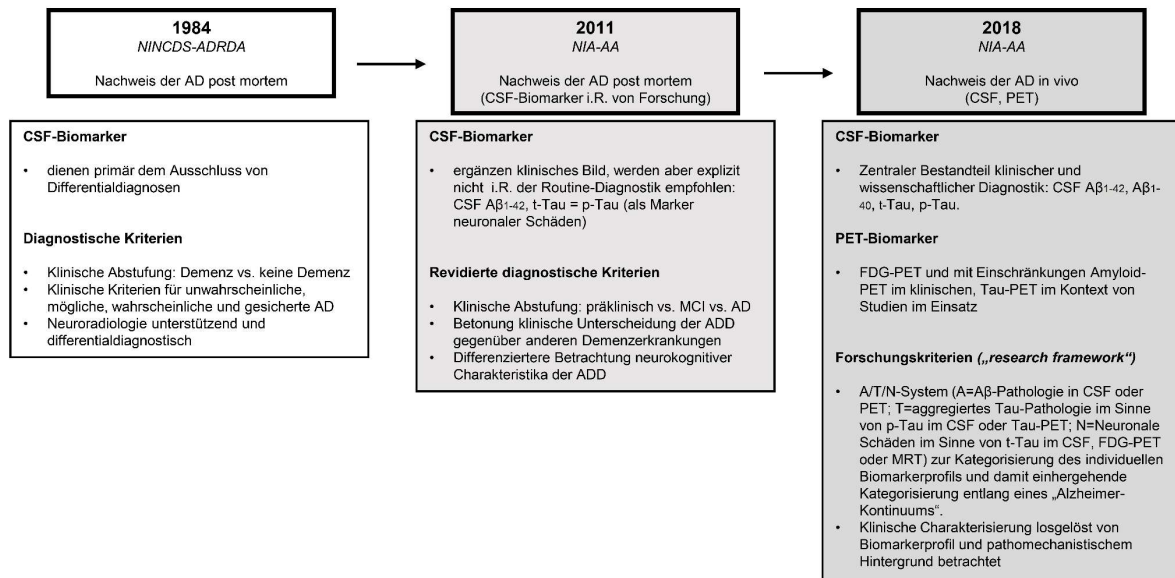
Mehrheitlich setzen Elemente der VMT im Rahmen der Amyloid-Hypothese an und umfassen (I) Immunisierungsprozesse mit einhergehender A $\beta$ -Antikörper-Produktion oder die passive Gabe von A $\beta$ -Antikörpern mit dem Ziel eines erhöhten A $\beta$ -Abtransports (Graham et al., 2017), (II) die Modulation der A $\beta$ -Produktion über Regulation des gamma- oder auch beta-Sekretase-Komplexes (MacLeod et al., 2015) und (III) die Förderung des A $\beta$ -Abbaus über Proteasen oder Chaperone (Ciechanover und Kwon, 2015). Fehlende Wirksamkeitsnachweise in Phase-2- und Phase-3-Studien sowie teils schwere Nebenwirkungen genannter Ansätze (Robinson et al., 2004) haben dazu geführt, dass zunehmend alternative pathomechanistische Elemente der AD in den Fokus der VMT-Forschung geraten (Cappa, 2018). Eine zentrale Rolle kommt auch hierbei dem Tau-Protein zu. Präklinische und einzelne klinische Studien erproben mehrheitlich Substanzen, die als Kinaseinhibitoren bzw. Phosphataseaktivatoren eingesetzt werden (Cummings et al., 2018). Weitere untersuchte Wirkmechanismen umfassen die Inhibition der Tau-Aggregation, proteosomale Modulation, Mikrotubuli-Stabilisation, Acetylierungsinhibition sowie in jüngerer Zeit Anti-Tau-Immunisierungsstrategien (Congdon und Sigurdsson, 2018).

Fehlende Wirksamkeitsnachweise verschiedener VMT-Ansätze in Phase-3-Studien (Cummings et al., 2014) können möglicherweise auch darauf zurückgeführt werden, dass entsprechende Substanzen bei Patienten erst vergleichsweise spät im Krankheitsverlauf eingesetzt wurden. Einzelne aktuelle Studien setzen konsequenterweise mögliche verlaufsmodifizierende Substanzen im präventiven Sinne bereits bei asymptomatischen Risikopatienten ein (Cummings et al., 2018). Diese Entwicklungen verdeutlichen vor dem Hintergrund der langen klinisch stummen Phase der AD die Notwendigkeit präziser und trennscharfer diagnostischer Mittel.

## 1.4 Diagnostik der Alzheimer-Krankheit

Die Qualität diagnostischer Instrumente der AD nimmt vor dem Hintergrund sich entwickelnder therapeutischer Möglichkeiten eine entscheidende Rolle ein. Wie im vorangehenden Abschnitt dargestellt, kommt hierbei der Früherkennung pathologischer Prozesse große Wichtigkeit zu. Auch um Therapieerfolge zu quantifizieren und Krankheitsverläufe zu erfassen, gewinnen Biomarker als Stellvertreter pathophysiologischer Vorgänge neben klinischen Messinstrumenten immer mehr an Bedeutung. Dies wird unter anderem in der Entwicklung diagnostischer Richtlinien der AD reflektiert. Die vor einem Vierteljahrhundert veröffentlichten und im klinischen Gebrauch noch immer verwendeten „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association“-Diagnosekriterien definieren primär anhand klinischer Symptome Kategorien für eine „mögliche“, „wahrscheinliche“, oder „gesicherte“ Alzheimer-Demenz (McKhann et al., 1984). Aufgrund erheblicher Fortschritte im Verständnis der Pathogenese und im Bereich der Biotechnologie wurden im Jahr 2011 durch das „National Institute on Aging and the Alzheimer's Association“ (NIA-AA) angepasste Empfehlungen ausgesprochen (McKhann et al., 2011), in denen Biomarker (CSF und Neuroradiologie) zum Nachweis AD-spezifischer Pathomechanismen konkret Eingang erhielten. Kürzlich veröffentlichte die NIA-AA biologisch-diagnostische Forschungskriterien im Sinne eines „*research frameworks*“, in welchem die AD nicht mehr anhand klinischer Symptome, sondern im Kern durch Biomarker definiert wird (Jack et al., 2018). Die Entwicklung diagnostischer Kriterien und der Paradigmenwechsel hin zu einer biologisch orientierten Definition der AD ist in Abbildung 1 skizziert.

**Abb. 1:** Entwicklung der diagnostischen Kernmerkmale der AD und Stellenwert entsprechender Biomarker



*Abb. 1:* NINCDS-ADRDA=National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NIA-AA=National Institute on Aging and Alzheimers Association.

### 1.4.1 Klinische Diagnostik

Zur klinischen und differentialdiagnostischen Einschätzung eines dementiellen Syndroms ist neben einer sorgfältigen Anamnese (meist ergänzt durch eine Fremdanamnese aus dem engeren Umfeld) und einer neurologisch-psychiatrischen Untersuchung der objektive Nachweis kognitiver Beeinträchtigungen notwendig. Im klinischen Alltag außerhalb spezialisierter Zentren kommt hierbei als kognitives Screening-Instrument zunächst meist der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) zum Einsatz (Folstein et al., 1975), welcher jedoch insbesondere bei Patienten mit hohem Bildungsniveau aufgrund mangelnder Sensitivität in der Kritik steht (O'Bryant et al., 2008). Detaillierte, auf dementielle Syndrome zugeschnittene neuropsychologische Untersuchungen, etwa mit der Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)–Testbatterie (Thalman et al., 1997), ermöglichen eine bildungs- und alterskorrigierte Einordnung der individuellen Ergebnisse. Zudem bestehen zahlreiche weitere Vorteile der ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung wie eine differentialdiagnostische Einordnung des

dementiellen Syndroms (Salmon und Bondi, 2009) und die Möglichkeit, individuelle Ansatzpunkte für kognitive Trainings- oder Rehabilitationsprogramme zu identifizieren.

### **1.4.2 Neuroradiologie und Nuklearmedizin**

Die bildgebende Diagnostik im Rahmen der AD ermöglicht den Nachweis struktureller zerebraler Veränderungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Identifikation metabolischer Veränderungen mittels nuklearmedizinischer Methoden. In der MRT-Bildgebung findet sich als typischer Befund der AD - neben relativ unspezifischen Merkmalen wie einer generalisierten Atrophie sowie Schädigungen der weißen Substanz - eine fokale Atrophie im Bereich des Hippocampus und des medialen Temporallappens (Whitwell et al., 2012). Hierbei gilt zu berücksichtigen, dass entsprechende Atrophiegrade der AD in hohem Ausmaß altersabhängig sind (van de Pol et al., 2006). Die auch im klinischen Kontext zunehmend an Bedeutung gewinnende PET-Bildgebung konzentriert sich zum einen auf die Darstellung hypometabolischer Areale, hierbei kommt  $^{18}\text{F}$ -2-Fluor-2-deoxy-D-glucose als Tracer zum Einsatz (charakteristischerweise zeigt sich früh im Verlauf ein Hypometabolismus in medial temporalen und parietotemporalen Arealen sowie im Precuneus und posterioren Cingulum, während im Krankheitsverlauf zunehmend frontale Regionen involviert sind; Wilson et al., 2019). Zum anderen können mit Amyloid- und in jüngerer Zeit Tau-Tracern pathophysiologische Veränderungen der AD visualisiert und somit quantifiziert werden (Hall et al., 2017). Hierbei scheint die Modalität des Tau-PET kognitive Veränderungen bei Patienten mit AD am präzisesten abzubilden (Aschenbrenner et al., 2018).

### **1.4.3 Biomarker im Liquor cerebrospinalis**

CSF-Biomarker der AD sind sowohl im klinischen Alltag als auch im wissenschaftlichen Rahmen gegenüber nuklearmedizinischen Methoden zur Abbildung pathophysiologischer Prozesse einfach und kostengünstig einsetzbar. Hierbei sind jedoch grundsätzliche Unterschiede gegenüber PET-Biomarkern zu bemerken.

Proteinkonzentrationen im CSF reflektieren die Produktion oder das Anfallen molekularer Stoffe zu einem gegebenen Zeitpunkt, während bildgebende Verfahren das Ausmaß einer sich über den Krankheitsverlauf akkumulierten neuropathologischen Last darstellen. Auch hierdurch lassen sich beobachtete Diskordanzen zwischen dem Profil von CSF- und bildgebenden Biomarkern auf Ebene des einzelnen Patienten (Alexopoulos et al., 2014; Vos et al., 2016) erklären.

Während mit  $A\beta_{1-42}$ , t-Tau und p<sub>181</sub>-Tau drei CSF-Biomarker im Rahmen der AD-Diagnostik klinisch etabliert sind, gewinnen neben weiteren CSF-Biomarkern wie dem dendritischen Protein Neurogranin (Portelius et al., 2015) oder den Neurofilament-Leichtketten (Olsson et al., 2018) auch blutbasierte Biomarker der AD in jüngerer Zeit an Bedeutung (Zetterberg, 2019).

#### **1.4.3.1 $A\beta_{1-42}$**

Verminderte Konzentrationen von  $A\beta_{1-42}$  im CSF bei Patienten mit AD (Motter et al., 1995) reflektieren die pathologische zerebrale Plaque-Aggregation dieses  $A\beta$ -Peptides. So konnte gezeigt werden, dass in post-mortem neuropathologisch bestätigten Fällen der AD eine höhere kortikale Dichte an Plaques mit geringeren Konzentrationen von  $A\beta_{1-42}$  im CSF einhergeht (Strozyk et al., 2003; Tapiola et al., 2009). Zudem wurde ein inverser Zusammenhang von CSF- $A\beta_{1-42}$  und dem Ausmaß der zerebralen  $A\beta_{1-42}$ -Last in PET-Studien beschrieben (Fagan et al., 2006; Grimmer et al., 2009; Tolboom et al., 2009). Hierbei fand sich bei Grimmer und Kollegen der genannte Zusammenhang auf globaler zerebraler Ebene und regional insbesondere in an das Liquorsystem angrenzenden Hirnregionen. Bei Tolboom et al. bestand der genannte Zusammenhang unter Kontrolle von potentiellen Störvariablen wie Alter, Geschlecht auf globaler Ebene sowie im frontalen und temporalen Kortex und im posterioren Cingulum. Fagan und Kollegen hingegen berichteten keine statistischen Koeffizienten für den dargestellten inversen Zusammenhang. Neben  $A\beta_{1-42}$  finden sich im CSF weitere  $A\beta$ -Peptide, von denen  $A\beta_{1-40}$  das häufigste (Portelius et al., 2006) und gleichzeitig im Rahmen der AD nicht maßgeblich verändert ist (Olsson et al., 2016). Um

grundsätzliche interindividuelle Unterschiede im Amyloid-Metabolismus zu berücksichtigen, wird aus diesem Grund zur Beurteilung der Amyloid-Pathologie neben  $A\beta_{1-42}$  auch die  $A\beta_{1-42/1-40}$ -Ratio hinzugezogen, was die diagnostische Genauigkeit bezüglich der AD erhöht (Janelidze et al., 2016).

#### **1.4.3.2 t-Tau und p<sub>181</sub>-Tau**

Sowohl Erhöhungen des t-Tau als auch des p<sub>181</sub>-Tau im CSF sind Kennzeichen der AD. T-Tau gilt als unspezifischer Marker für neuronale und axonale Schäden und ist im CSF bei verschiedenen neurodegenerativen Prozessen (am prominentesten im Rahmen der Creutzfeld-Jakob Erkrankung; Skillbäck et al., 2014), aber auch nach akuten Erkrankungen wie Schlaganfällen (Hesse et al., 2000) oder Schädel-Hirn-Traumata (Franz et al., 2003) erhöht. Wie weiter oben dargestellt, spielt p<sub>181</sub>-Tau eine wichtige pathomechanistische Rolle bei der AD und ist im CSF von Patienten signifikant erhöht (Olsson et al., 2016). Zudem weist p<sub>181</sub>-Tau gegenüber t-Tau in der differentialdiagnostischen Abgrenzung der ADD von weiteren dementiellen Erkrankungen eine höhere Spezifität auf (Hampel et al., 2010; Parnetti et al., 2001).

#### **1.4.3.3 Einflussfaktoren auf die t-Tau-Konzentration**

Während t-Tau als vergleichsweise unspezifischer Marker für neuroaxonale Destruktion angesehen wird und im Rahmen verschiedener zentralnervöser Erkrankungen im CSF erhöht ist (Zetterberg, 2017), sind zusätzliche Einflussfaktoren auf die individuellen t-Tau-Werte bei Patienten und Gesunden weitgehend unerforscht. Gleichzeitig kommt es im klinischen Alltag in der Versorgung von AD-Patienten immer wieder zu Grenzsituationen, in denen einzelne Messwerte nicht zum klinischen Bild oder dem Profil anderer CSF-Biomarker passen.

Im Rahmen einiger Studien wurde indirekt der Zusammenhang von Alter und t-Tau-Konzentration im CSF bei gesunden Kontrollprobanden untersucht. Hierbei handelt es sich mehrheitlich um Arbeiten, deren Ziel die Ermittlung von klinischen Referenzwerten war.



Sjögren et al. (2001) konnten in ihrer Stichprobe von 231 Probanden einen Zusammenhang zwischen Alter und t-Tau feststellen, gleiches gilt für die an 181 Probanden durchgeführte Untersuchung von Shoji und Kollegen (2002). Zudem zeigten sich in einer weiteren Studie an 129 Probanden niedrigere t-Tau-Werte in einer Gruppe jüngerer (unter 45 Jahren) gegenüber älteren Erwachsenen sowie ein insgesamt schwacher Zusammenhang von Alter und t-Tau (Jaworski et al., 2009). Dem gegenüber bestand in einer weiteren Arbeit an 105 Probanden kein Zusammenhang von Alter und t-Tau (Burkhard et al., 2004), sodass zusammenfassend keine eindeutige Assoziation formuliert werden kann. Bemerkenswerterweise wurde in keiner der genannten Studien die kognitive Leistung der Probanden mittels neuropsychologischer Testung untersucht. In zwei Arbeiten wurde ein MMSE-Wert von über 27 Punkten (Jaworski et al., 2009; Sjögren et al., 2001) als kognitiv gesund gewertet, in den übrigen Studien wurde keinerlei kognitives Screening durchgeführt (Burkhard et al., 2004; Shoji et al., 2002) und lediglich das Fehlen einer neurologisch-psychiatrischen Diagnose und der klinische Eindruck bzw. die neuropsychiatrische Anamnese als Kriterium herangezogen. Der MMSE als kognitives Screeninginstrument verfügt über allenfalls mäßige Testgüteeigenschaften in der Abgrenzung von kognitiv gesunden Kontrollen gegenüber Patienten mit leichter kognitiver Störung (MCI) oder gar dementiellen Erkrankten (Mitchell, 2009), weshalb die Integrität der Stichproben der genannten Studien zumindest kritisch betrachtet werden sollte. Der Einfluss von weiteren Faktoren (etwa internistische Begleiterkrankungen) auf die t-Tau-Konzentration wurde in keiner der genannten Arbeiten berücksichtigt.

Neben der Variable Alter erscheint die Untersuchung weiterer Einflussfaktoren und Zusammenhänge in Bezug auf die CSF-t-Tau-Konzentration relevant. Weiter oben wurden verschiedene Risiko- und Einflussfaktoren für die AD diskutiert, welche jeweils direkt oder indirekt zum Untergang von Nervenzellen führen können. Der Einfluss dieser Variablen auf die Konzentration von t-Tau im CSF ist bisher nur in Ansätzen untersucht:

Wie weiter oben dargestellt, steht aHT mit einem erhöhten Risiko für kognitiven Abbau und für das Auftreten von dementiellen Erkrankungen in Zusammenhang (Gilsanz et al., 2017; McGrath et al., 2017; Skoog und Gustafson, 2006). Hierbei gehen erhöhte Blutdruckwerte auch mit allgemeinen pathologischen Prozessen des Gehirns wie Gefäßveränderungen und unter anderem mit möglicherweise über oxidativen Stress vermittelten neuronalen Schädigungen (Sayre et al., 2008; Schulz et al., 2011) einher, sodass ein Zusammenhang von aHT mit erhöhtem t-Tau im CSF plausibel erscheint. In einer Querschnittstudie an 77 kognitiv gesunden Probanden wurde hierzu jedoch weder ein Zusammenhang zwischen mittlerem arteriellem Druck und t-Tau im CSF noch ein Gruppenunterschied zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern festgestellt (Glodzik et al., 2014).

Ebenfalls wurden weiter oben die Zusammenhänge von T2DM, Hypercholesterinämie sowie Alkohol- und Nikotinkonsum mit dem Auftreten der ADD erläutert. Bezüglich T2DM weisen aktuelle Daten darauf hin, dass bei Patienten mit klinisch möglicher oder wahrscheinlicher AD Zeichen einer Tauopathie (gemessen mittels Tau-PET) mit stärkeren metabolisch-diabetischen Veränderungen vergesellschaftet sind (Takenoshita et al., 2019). Hinsichtlich Cholesterins als Risikofaktor für die AD liegen nach Kenntnis des Verfassers keine Daten vor, die auf einen unabhängigen Zusammenhang oder einen Einfluss von Serumcholesterin bzw. Hypercholesterinämie auf t-Tau im CSF hindeuten. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Statinen die Konzentration von p<sub>181</sub>-Tau, nicht jedoch von t-Tau im CSF im Verlauf reduzieren kann (Li et al., 2017; Riekse et al., 2006). Weiter erscheint plausibel, dass unabhängig von der AD die vermutete neurotoxische Wirkung von Alkohol und womöglich auch erhöhter Nikotinkonsum mit erhöhten t-Tau-Werten im CSF einhergehen. Morikawa und Kollegen (1999) konnten in einer Untersuchung an Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe keine erhöhten t-Tau-Werte im CSF feststellen. Demgegenüber zeigten sich in einer jüngeren Studie an Patienten mit Wernicke-Enzephalopathie erhöhte Werte in der akuten Krankheitsphase (Matsushita et al.,

2008). Studien zum Einfluss von gemäßigttem Alkoholkonsum auf t-Tau im CSF bei Gesunden oder Patienten mit ADD liegen nach Kenntnis des Verfassers ebenso wenig vor wie Arbeiten zum Einfluss von Nikotinkonsum.

Verschiedene Studien haben den Einfluss von Krankheitsdauer und Krankheitsschwere der ADD auf die Konzentration von t-Tau im CSF untersucht. Während in einer jüngeren Längsschnittstudie gezeigt werden konnte, dass im Verlauf der AD t-Tau im CSF ansteigt (Libre-Guerra et al., 2019), liegen auch hierzu widersprüchliche Daten bei Patienten mit MCI und ADD vor (Bouwman et al., 2007; Sunderland et al., 1999). Ebenfalls scheint die Krankheitsschwere bei Patienten mit ADD nicht eindeutig mit den CSF-t-Tau-Leveln korreliert zu sein (Haense et al., 2008; Solé-Padullés et al., 2011).

## **1.5 Zielsetzung**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen Zusammenhänge mit und Einflussfaktoren auf die Konzentration des t-Tau im CSF bei kognitiv gesunden Kontrollen und Patienten mit ADD sowie die diagnostische Trennschärfe verschiedener CSF-Biomarker untersucht werden. Hierzu sollen zunächst Zusammenhänge von Alter, weiteren demographischen Variablen, Laborparametern und Kognition mit t-Tau und weiteren AD-Biomarkern im CSF bei mittels neuropsychologischer Testung als kognitiv gesund klassifizierten Kontrollen und Patienten mit ADD exploriert und verglichen werden. Bei Patienten mit ADD sollen zudem Zusammenhänge von t-Tau mit Krankheitsdauer und -dynamik untersucht werden. Weiterführend sollen Einflüsse von internistischen Begleiterkrankungen, affektiver Symptomatik und mittels kernspintomographischer Analysen gemessenen zerebrovaskulären Schädigungen auf die t-Tau-Konzentration im CSF analysiert werden. Abschließend soll die diagnostische Trennschärfe von t-Tau bezüglich der Klassifikation in kognitiv gesunde Probanden und Patienten mit ADD untersucht und mit weiteren einzelnen und kombinierten Biomarkern im CSF verglichen werden.

## **2 Material und Methoden**

Die ethische Zulässigkeit zur Durchführung der vorliegenden klinischen Studie wurde durch eine zustimmende Bewertung der Ethikkommission der Technischen Universität München bestätigt. Die Studie wurde in Einklang mit den Richtlinien der „Deklaration von Helsinki zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ durchgeführt (World Medical Association, 2013).

### **2.1 Stichprobe**

Das Gesamtkollektiv untersuchter Patienten der vorliegenden Arbeit besteht aus 36 kognitiv gesunden Kontrollpatienten und 108 Patienten mit ADD. Alle eingeschlossenen Patienten erteilten schriftlich das Einverständnis zur Analyse und Aufbewahrung von Gewebe- und Blutproben sowie zur Speicherung forschungsbezogener Daten.

#### **2.1.1 Kognitiv gesunde Kontrollpatienten**

Das Teilkollektiv von kognitiv gesunden Kontrollpatienten (KGK;  $n = 36$ ) bestand aus Patienten des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, die im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs an der unteren Extremität oder im Rahmen eines urologischen Eingriffs in Spinalanästhesie operiert wurden. In einem ersten Schritt wurden zwischen August 2017 und September 2018 insgesamt 21 Patienten nach sorgfältiger Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) eingeschlossen (Teilkollektiv KGK I). Parallel wurden weitere kognitiv gesunde Patienten, die bereits im Rahmen einer Vorgängerstudie zwischen Mai 2011 und Oktober 2015 CSF gespendet hatten, telefonisch kontaktiert, erneut hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft und schließlich neuropsychologisch untersucht (Teilkollektiv KGK II). Die Rationale hierbei war, dass wenn zum Untersuchungszeitpunkt aus neuropsychologischer Sicht eine kognitive Störung oder eine dementielle Erkrankung ausgeschlossen werden konnte, auch zum Zeitpunkt der CSF-Entnahme eine solche nicht bestanden hatte. Demnach stammen die CSF-Proben beider

Teilkollektive (KGK I und KGK II) von kognitiv gesunden Patienten. Ein Flussdiagramm zum Zustandekommen des finalen Kollektivs der KGK ist in Abbildung 2 dargestellt.

**Abb. 2:** Flussdiagramm zur Rekrutierung der kognitiv gesunden Kontrollen

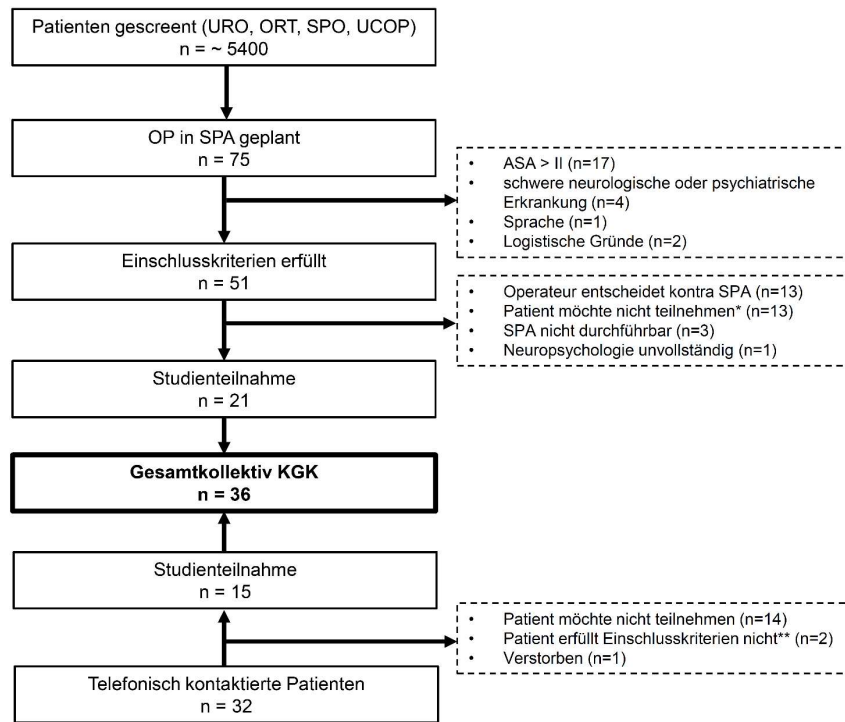


Abb.2. URO=Urologie, ORT=Orthopädie, SPO=Sportorthopädie, UCOP=Unfallchirurgie, OP=Operation, SPA=Spinalanästhesie, \*=genannte Gründe: Datenschutzrechtliche Bedenken; Angst vor postpunktionellen Kopfschmerzen; möchte keine zusätzliche zeitliche Belastung, \*\*= Gründe: kürzlich stattgehabter Herzstillstand mit konsekutiv neurologischen Defiziten; wegen Verdacht auf dementielles Syndrom in fachärztlicher Behandlung.

In beiden Teilkollektiven (KGK I und KGK II) folgten Rekrutierung und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in allen wesentlichen Bestandteilen dem gleichen Ablauf. Am Tag oder Vortag des operativen Eingriffs wurden die Patienten zunächst über Inhalt, Ablauf und Freiwilligkeit der Studienteilnahme informiert. Anschließend erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und Proben- und Datenspeicherung und schließlich nach erneuter Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien die Anamnese, die Erhebung demografischer Daten sowie die sich in den Teilkollektiven (KGK I und KGK II) im Umfang unterscheidende psychometrische Testung. Die Darstellung von Ein- und

Ausschlusskriterien sowie der durchgeführten Untersuchungsverfahren erfolgt demnach gesondert.

Im Teilkollektiv KGK I galt als Einschlusskriterien ein Alter von 30 bis 100 Jahren.

Ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit schwerer internistischer Erkrankung oder anderweitig schwer eingeschränkte Patienten - gemäß der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) entsprechend ASA-Status größer 2
- Schwangere Patientinnen
- Patienten mit neurologischen oder psychiatrische Begleiterkrankungen
- Patienten mit subjektiv bestehenden mnestischen Defiziten
- Patienten mit Auffälligkeiten (z-Wert  $\leq -2$ ) in  $> 1$  kognitiver Domäne
- MMSE-Wert  $< 28$  Punkte
- Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie
- Kein elektiver operativer Eingriff
- Stattgehabte Operation am Gehirn

Im Teilkollektiv KGK II wurden Patienten ab einem Alter von 50 Jahren eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren:

- Patienten mit schwerer internistischer Erkrankung oder anderweitig schwer eingeschränkte Patienten - gemäß der Klassifikation der ASA entsprechend ASA-Status größer 2
- Patienten mit neurologischen oder psychiatrische Begleiterkrankungen
- Patienten mit Auffälligkeiten (z-Wert  $\leq -2$ ) in  $> 1$  kognitiver Domäne
- MMSE-Wert  $< 28$
- Patienten mit subjektiv herabgesetzter kognitiver Leistungsfähigkeit
- Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie

Zusätzlich wurden zentrale statistische Analysen im Kollektiv der KGK und im Vergleich zwischen KGK und Patienten mit ADD mit einem strengeren kognitiven Einschlusskriterium repliziert (siehe 3.1 und 3.4). Hierbei wurde als Grenzwert ein z-Wert von  $\leq -1.5$  für alle kognitiven Teilfunktionen herangezogen, wodurch  $n = 4$  Teilnehmer von den Analysen ausgeschlossen wurden. Im Teilkollektiv KGK I wurden als psychometrische

Testverfahren die CERAD-Testbatterie (bei Teilnehmern unter 50 Jahren entsprechende etablierte neuropsychologische Testverfahren, s. Tabelle 1) sowie das Beck Depressions-Inventar II (BDI-II) eingesetzt, im Teilkollektiv KGK II zur Erhebung des kognitiven Status zunächst allein der MMSE und im Verlauf die CERAD-Testbatterie sowie vereinzelt die Hamilton Depression Scale und mehrheitlich die Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS).

### **2.1.2 Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit**

Das Teilkollektiv der Patienten mit ADD wurde zwischen den Jahren 2005 und 2016 an der psychiatrischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben. Die ärztliche Vergabe einer F00.\*-Diagnose nach ICD 10 erfolgte hierbei in Zusammenschau von klinischem Befund, Anamnese, neuropsychologischem Befund, neuroradiologischem Befund und laborchemischer Untersuchung von Blut und CSF.

Eingeschlossen wurden Patienten, die im genannten Zeitraum lumbalpunktiert wurden, eine A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Konzentration von < 600pg/ml aufwiesen (standardmäßig wird im Neurobiologischen Labor der Psychiatrischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München ein cut-off-Wert von 650pg/ml verwendet, somit kann von einer konservativen Einschussmethode ausgegangen werden), zum Punktionszeitpunkt eine neuropsychologische Testung absolviert hatten und zu denen demographische Angaben zur Verfügung standen.

## **2.2 Labordiagnostik**

Blut- und CSF-Proben der KGK wurden direkt nach Entnahme im Rahmen der operativen Einleitung gekühlt und aufrecht gelagert ins neurobiologische Labor des Klinikum rechts der Isar transportiert und dort unmittelbar präanalytisch verarbeitet. 1 ml CSF sowie 4 ml Blutserum wurden anschließend (stets maximal 30 Minuten nach Entnahme) zur

neurologischen Basisdiagnostik (Zellzahl, Glucose, Lactat, Protein, Immunglobuline, Albumin) in das Labor der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar verbracht.

### **2.2.1 Präanalytik**

Im Rahmen der Spinalanästhesie wurden nach lumbaler Punktion des Spinalkanals und vor Injektion des Anästhetikums 4-10 ml CSF durch die Punktionskanüle in Polypropylen-Probenröhrchen abgelassen. Zusätzlich erfolgte im Rahmen der operativen Vorbereitung die Entnahme von 20 ml venösem Blut aus einer peripheren Verweilkanüle (10 ml in EDTA-, 10 ml in Serum-Monovetten). Alle Proben wurden aufrecht gelagert in einer mit Eis gekühlten Tasche transportiert. CSF-Proben wurden für 10 Minuten bei 3148xg, Blutproben für 15 Minuten bei 2000xg zentrifugiert und aliquotiert. Anschließend erfolgte die vorübergehende Lagerung bei -20° Celsius und langfristige Lagerung bei -80° Celsius.

### **2.2.2 Konzentrationsbestimmung von Biomarkern der Alzheimer-Krankheit**

Zur Konzentrationsbestimmung von t-Tau (INNOTEST hTAU Ag, Fujirebio Europe N.V.), p<sub>181</sub>-tau (INNOTEST PHOSPHO-TAU Fujirebio Europe N.V), A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Amyloid-Beta [1-42] CSF ELISA, IBL International GmbH) und A $\beta$ <sub>1-40</sub> (Amyloid-Beta [1-40] CSF ELISA, IBL International GmbH) wurden jeweils „sandwich-enzyme linked immunosorbent assays“ („sELISA“s) verwendet. Hierbei binden zwei unterschiedliche Antikörper an verschiedene Epitope des untersuchten Proteins; der sogenannte „capture“-Antikörper koppelt das Protein an eine Mikrotiterplatte, der sogenannte „detection“-Antikörper ist an ein Enzym gebunden, welches nach Zugabe eines Chromogens einen Farbumschlag verursacht. Photometrisch wird über eine Standardkurve die Konzentration des Proteins bestimmt. Diese Messung wurde bei 450 nm mit dem Photometer „FLUOstar Omega Reader“ (BMG Labtech) durchgeführt; die Berechnung der Konzentrationen mit der zugehörigen Software „MARS Data Analysis Software“.



Alle Einzelschritte der aufgeführten Vorgehensweisen erfolgten nach Protokoll und Anweisung des jeweiligen Herstellers.

### **2.3 Neuropsychologische Testverfahren**

Die neuropsychologische Untersuchung spielt in der Diagnostik dementieller Syndrome eine zentrale Rolle. Die Objektivierung kognitiver Defizite ist hierbei nicht nur für die Feststellung des globalen kognitiven Leistungsniveaus entscheidend, sondern kann wesentlich zur differentialdiagnostischen-ätiologischen Einordnung des dementiellen Syndroms beitragen (Salmon und Bondi, 2009). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zur Untersuchung der KGK demnach etablierte Testverfahren ausgewählt, die an ausreichend großen Normstichproben validiert sind und hierbei eine alters- und bildungskorrigierte Einordnung der individuellen Testleistung ermöglichen. Aus Normierungsgründen wurden hierbei in Abhängigkeit vom Alter für einzelne kognitive Domänen teilweise verschiedene Testverfahren eingesetzt (dargestellt in Tabelle 1).

**Tab. 1:** Übersicht verwendeter neuropsychologischer Testverfahren und verwendeter Testparameter

		KGK < 50 J.	KGK > 49 J.	ADD
<b>A</b>	Verarbeitungsgeschwindigkeit	<b>TMT-A</b> Zeit in Sekunden	<b>TMT-A</b> Zeit in Sekunden	n/a
<b>G</b>	verbales Lernen & Behalten	<b>VLMT</b> Lernen: # Richtige Dg 1-5 Behalten: # Richtige Dg 6, 7 Wiedererkennen: # W-F	<b>„Wortliste“</b> (CERAD) Lernen: # Richtige Dg 1-3 Behalten: # Richtige Abruf Wiedererkennen: # Richtige	<b>„Wortliste“</b> (CERAD) Lernen: # Richtige Dg 1-3 Behalten: # Richtige Abruf Wiedererkennen: # Richtige
	visuell-räumliches Behalten	<b>Rey-Figur</b> Punkte nach Scoring-System (kurz- und mittelfristig)	<b>„Figuren abrufen“</b> (CERAD) Punkte nach Scoring-System	<b>„Figuren abrufen“</b> (CERAD) Punkte nach Scoring-System
<b>EF</b>	Wortflüssigkeit	<b>RWT</b> # Richtige	<b>„Verbale Flüssigkeit“</b> (CERAD) # Richtige	<b>„Verbale Flüssigkeit“</b> (CERAD) # Richtige
	kognitive Flexibilität	<b>TMT-B</b> Zeit TMT-B* in Sekunden	<b>TMT-B</b> Zeit TMT-B/TMT-A	n/a
<b>Weitere</b>	Visuokonstruktion	<b>Rey-Figur</b> Punkte nach Scoring-System	<b>„Figuren abzeichnen“</b> (CERAD) Punkte nach Scoring-System	<b>„Figuren abzeichnen“</b> (CERAD) Punkte nach Scoring-System
	Erkennen & Benennen	n/a	<b>Boston Naming Test</b> # Richtige	<b>Boston Naming Test</b> # Richtige
	globale kognitive Leistungsfähigkeit	<b>MMSE</b> Punkte nach Scoring-System	<b>MMSE</b> Punkte nach Scoring-System	<b>MMSE</b> Punkte nach Scoring-System

*Anmerkungen:* KGK=Kognitiv gesunde Kontrollen, ADD=Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit, A=Aufmerksamkeit, G=Gedächtnis, EF=Exekutive Funktionen, VLMT=Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, RWT=Regensburger Wortflüssigkeitstest, TMT=Trail Making Test, MMSE=Mini Mental State Examination, n/a=nicht verfügbar, Dg=Durchgang, #=Anzahl, \*=in Ermangelung von adäquaten Vergleichsnormen für <50-Jährige wurde zur Ermittlung von z-Werten die unkorrigierte Bearbeitungszeit herangezogen und hierbei die etablierte Normierung von Tombaugh (2004) verwendet.

### 2.3.1 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

Die CERAD Neuropsychologische Testbatterie (Thalman et al., 1997) ist ein international verbreitetes neuropsychologisches Instrument im Bereich der Demenzdiagnostik und für Patienten ab 50 Jahren normiert. Die einzelnen in der CERAD-Testbatterie verwendeten Verfahren sind mit dem Ziel ausgewählt, bereits früh im Krankheitsverlauf auftretende kognitive Symptome der ADD aufzuzeigen und können in der Zusammenschau somit reliabel zwischen Gesunden und Patienten mit ADD oder MCI unterscheiden (Fillenbaum et al., 2008). Hierbei werden entsprechend dem kognitiven Profil der ADD die Funktionsbereiche verbales Lernen und Behalten (dreimaliges Lernen und Wiedergeben einer Liste von zehn Substantiven), Visuokonstruktion und visuell-räumliches Behalten (Abzeichnen und Erinnern abstrakter Figuren), Benennen (visuelles Erkennen und

Benennen figuraler Zeichnungen) und semantische Wortflüssigkeit (möglichst viele „Tiere“ in 60 Sekunden nennen) überprüft. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde bei den KGK die CERAD-Plus-Testbatterie eingesetzt, welche zusätzlich die phonematische Wortflüssigkeit (möglichst viele „S-Wörter“ in 60 Sekunden nennen), die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit (Zahlen verbinden; Trail Making Test A) und die kognitive Flexibilität (alternierend Zahlen und Buchstaben verbinden; Trail Making Test B) erfasst. Zudem wird durch die Verwendung des MMSE (Folstein et al., 1975) ein Maß für die globale kognitive Leistungsfähigkeit eingesetzt.

### **2.3.2 Rey-Osterrieth Complex Figure Test**

Der Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT; Rey, 1941) dient der Erfassung von Störungen der Visuokonstruktion und des visuell-räumlichen Gedächtnisses und wurde im Rahmen der vorliegenden Studie bei Patienten unter 50 Jahren eingesetzt. Hierbei kopiert der Patient zunächst eine komplexe geometrische Figur, um diese dann aus dem Gedächtnis und nach einem Intervall von 30 Minuten wiederholt frei aus dem Gedächtnis aufzuzeichnen. Der ROCFT ist ein psychometrisch gut untersuchtes Verfahren, welches akkurat zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit ADD unterscheidet (Berry et al., 1991).

### **2.3.3 Regensburger Wortflüssigkeitstest**

Die semantische und phonematische Wortflüssigkeit wurde bei unter 50-Jährigen mit dem Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Aschenbrenner et al., 2000) erfasst. Die Aufgabe folgt hierbei dem Prinzip klassischer neuropsychologischer „Fluency“-Aufgaben, bei denen innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums (hier 60 Sekunden) möglichst viele Wörter einer semantischen (hier: „Tiere“) oder phonematischen (hier: Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“) Kategorie aufgezählt werden sollen. Wortflüssigkeit gilt als Teilaspekt exekutiver Funktionen. Der RWT besitzt gute testpsychometrische Eigenschaften

(Aschenbrenner et al., 2000) und ist im deutschen Sprachraum das gängigste Verfahren zur Erfassung der Wortflüssigkeit.

#### **2.3.4 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest**

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter et al., 2001) dient der Erfassung der verbalen Lern- und Merkfähigkeit und wurde im Rahmen der vorliegenden Studie bei Patienten unter 50 Jahren eingesetzt. Hierbei wird dem Patienten fünfmal in standardisierter Geschwindigkeit eine Liste mit 15 Substantiven vorgelesen; nach jeder Darbietung sollen alle erinnerten Wörter wiedergegeben werden. Im Anschluss wird eine Interferenzliste verlesen, welche ebenfalls direkt im Anschluss reproduziert werden soll. Nach diesem Stördurchgang sowie nach einem Intervall von 20 bis 30 Minuten soll die erste Liste erneut wiedergegeben werden. Abschließend wird die Wiedererkennungsfähigkeit erfasst, indem aus einer Liste von insgesamt 45 Wörtern die Begriffe der ersten Liste als dieser zugehörig klassifiziert werden sollen. Der VLMT verfügt nicht nur über gute interne psychometrische Testgütekriterien, sondern unterscheidet auch zuverlässig zwischen Patienten mit Verdacht auf ADD und gesunden Probanden (Helmstaedter et al., 2001).

#### **2.3.5 Beck Depressions-Inventar II**

Das BDI-II (Beck et al., 2006) dient der Erfassung depressiver Symptome und ist ein Selbstbeurteilungsinstrument. Das BDI-II ist ein international geläufiges Instrument zum Screening auf Depression und in diversen Patientenpopulationen gut untersucht und validiert (Jackson-Koku, 2016).

#### **2.3.6 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale**

Bei dem Teil der kognitiv gesunden Kontrollpatienten, die neuropsychologisch nachuntersucht wurden, wurde statt des BDI-II mehrheitlich die ebenfalls etablierte MADRS (Montgomery und Asberg, 1979) zum Ausschluss eines depressiven Syndroms eingesetzt. Die MADRS ist ein aus zehn Items bestehendes Fremdbeurteilungsinstrument und verfügt

bei internationaler weiterer Verbreitung über ausreichende gute Testgütekriterien (Furukawa, 2010).

## **2.4 Kernspintomographische Analysen**

Um den Einfluss zerebraler mikroangiopathischer Veränderungen auf die t-Tau-Konzentration zu erfassen, wurden in der Teilstichprobe der Patienten mit ADD zusätzlich kernspintomographische Daten ausgewertet. Um eine zeitliche Passung mit den CSF-Daten zu gewährleisten, wurden kernspintomographische Aufnahmen ausgewählt, die jeweils in einem Maximalabstand von 12 Monaten zur Lumbalpunktion durchgeführt wurden - in der Mehrzahl der Fälle erfolgten beide Untersuchungen im Rahmen eines Klinikaufenthaltes.

Mikroangiopathische Veränderungen des Gehirns zeigen sich als Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH) in T2-gewichteten und „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Sequenzen. Zur Beurteilung des Ausmaßes von WMH wurde die im klinischen und wissenschaftlichen Gebrauch verbreitete Fazekas-Skala herangezogen (Fazekas et al., 1987). Diese teilt anhand einer Skala von 0 bis 3 semiquantitativ jeweils periventrikuläre und tiefe liegende WMH (DWMH) gemäß den pathologischen Veränderungen ein (0 = keine oder kaum Veränderungen, 1 = punktförmige Hyperintensitäten, 2 = beginnend konfluierende Hyperintensitäten, 3 = konfluierende Hyperintensitäten; siehe Abbildung 3). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich auf DWMH Bezug genommen, da hierbei ätiologisch eindeutiger mikroangiopathische Veränderungen zu Grunde liegen, als dies bei periventrikulären Veränderungen der Fall ist (Kim et al., 2008).

**Abb. 3:** Hyperintensitäten in der tiefen weißen Substanz gemäß Fazekas-Skala 1-3.

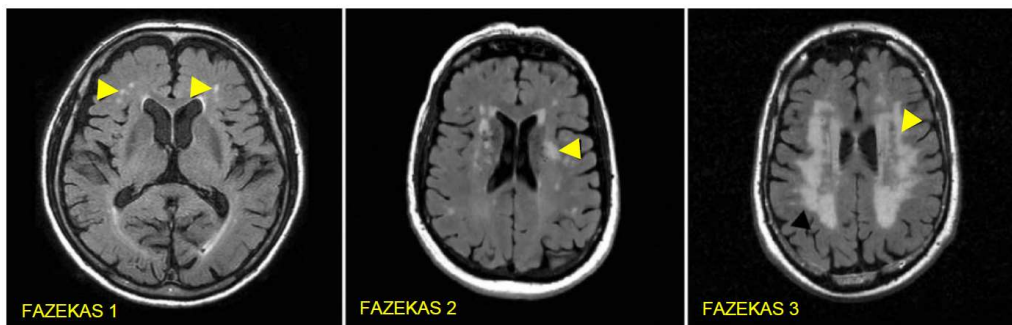


Abb. 3.: Bearbeitet nach: Kim et al. (2008).

DWMH in Abgrenzung gegenüber periventrikulären Veränderungen wurden als solche bei einer Distanz von mindestens 10 mm zum jeweiligen Seitenventrikel gewertet (DeCarli et al., 2005; Griffanti et al., 2018).

## 2.5 Laborchemie und neurologische Liquordiagnostik

Verfügbare laborchemische Daten aus dem Blut und der neurologischen Liquordiagnostik wurden über das klinikeigene Patientenverwaltungssystem bezogen. Hierbei wurden Laborwerte nur dann verwendet, wenn Sie im Rahmen desjenigen Klinikaufenthaltes erhoben wurden, in dem Spinalanästhesie (KGK) bzw. Lumbalpunktion (Patienten mit ADD) durchgeführt wurden.

## 2.6 Stellvertretervariablen für Krankheitsdynamik

Die Krankheitsdynamik bei Patienten mit ADD wurde operationalisiert, indem die kognitive Leistungsfähigkeit in Beziehung zur Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion gesetzt wurde. Hierzu wurden verschiedene kognitive Parameter herangezogen; der MMSE-Score als Maß für die globale kognitive Leistungsfähigkeit sowie die Anzahl der richtigen Antworten in den Untertests „verbales Lernen“ und „verbales Behalten“ der CERAD-Testbatterie, da verbales Lernen und Behalten als sensitivste kognitive Maße für Krankheitsprogression der ADD gelten (Bilgel et al., 2014). Folgende

Variablen wurden hierbei erstellt, wobei numerisch höhere Werte ein schnelleres Voranschreiten der Erkrankung reflektieren:

$$Krankheitsdynamik_{MMST} = \frac{30 - MMST\_Score \text{ [Punkte]}}{Erkrankungsdauer \text{ [Monate]}}$$

$$Krankheitsdynamik_{\text{verbales Lernen}} = \frac{30 - \text{"Verbales Lernen"}\_Score \text{ [Richtige]}}{Erkrankungsdauer \text{ [Monate]}}$$

$$Krankheitsdynamik_{\text{verbales Behalten}} = \frac{\frac{\text{Verbales Lernen\_Score [Richtige]}}{\text{Verbales Behalten\_Score [Richtige + 1]}}}{Erkrankungsdauer \text{ [Monate]}}$$

## 2.7 Statistische Analysen

Sämtliche Datenanalysen wurden mit „R [Version 3.5.1]“ (R Core Team, 2018) und „jamovi [Version 1.0]“ (The Jamovi Project, 2019) durchgeführt. Poweranalysen wurden mit „G\*Power [Version 3.1]“ (Faul et al., 2009), statistische Tests auf Unterschiede zwischen Korrelationskoeffizienten mittels „cocor“ nach Diedenhofen und Musch (2015) durchgeführt. Abbildungen wurden mit „R [Version 3.5.1]“, Diagramme mit „draw.io“ (JGraph Ltd., 2019) erstellt.

Das Signifikanzniveau zur Kontrolle eines alpha-Fehlers wurde auf 5%, der beta-Fehler im Rahmen von Poweranalysen auf 20% festgelegt. Einzelne Variablen wurden auf Gruppenebene mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Statistische Ausreißer innerhalb einzelner Variablen wurden mittels Inspektion von Boxplots identifiziert und als solche bei einer Abweichung von mehr als drei Standardabweichungen vom entsprechenden Mittelwert (Pukelsheim, 1994) und inhaltlicher Plausibilität von den Analysen ausgeschlossen.

Zusammenhänge zwischen CSF-Biomarker-Konzentrationen, demographischen Variablen, kognitiven Test- und Laborwerten wurden bei Normalverteilung mit Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen, andernfalls mit Kendall-Tau-Korrelationen überprüft. Im Falle von altersbedingt unterschiedlichen neuropsychologischen Verfahren in der Teilstichprobe der KGK (s. Tabelle 1) wurden entsprechende Rohwerte anteilig zum maximal erreichbaren Wert transformiert. Im Rahmen von Korrelationsanalysen mit explorativem Charakter wurde auf die Korrektur des alpha-Niveaus im Sinne eine alpha-Adjustierung bei multiplem Testen verzichtet, da die Ermittlung der Effektgrößen und ihre inhaltliche Interpretation im Vordergrund stand. Effektgrößen wurden nach Cohen (1988) bei Korrelationsanalysen als klein (0.1), mittel (0.3) und groß (0.5) klassifiziert. Der Einfluss kategorial kodierter Variablen auf die Konzentration von CSF-Biomarkern wurde mittels t-Tests (bei Verletzung der Normalverteilungsannahme nach Box-Cox-Transformation) überprüft. Der Einfluss von DWMH auf die Konzentration von CSF-Biomarkern wurde bei Verletzung der Normalverteilungsannahme mittels Kruskal-Wallis-Test überprüft, adjustierte paarweise Vergleiche wurden nach Dwass-Steel-Crichtlow-Fligner berechnet (Douglas und Michael, 1991). Weiterführend wurden lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage von t-Tau und vergleichend für Amyloid-Biomarker durchgeführt, bei Verletzung der Normalverteilungsannahme wurde hierbei eine Box-Cox-Transformation eingesetzt. Gruppenvergleiche zwischen KGK und Patienten mit ADD in Bezug auf Demographie, CSF-Biomarker, Laborwerte und kognitive Testwerte wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben, Mann-Whitney-U-Tests (bei Verletzung der Normalverteilungsannahme) und Chi-Quadrat-Tests (bei Testung auf Häufigkeitsunterschiede) durchgeführt. Zur Beurteilung verschiedener Biomarker hinsichtlich ihrer Trennschärfe zwischen Patienten mit ADD und KGK wurden logistische Regressionsmodelle und Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analysen eingesetzt. Konfidenzintervalle der area under the curve (AUC) sowie statistische Tests auf signifikante Unterschiede der AUCs wurden nach DeLong et al. (1988) berechnet.



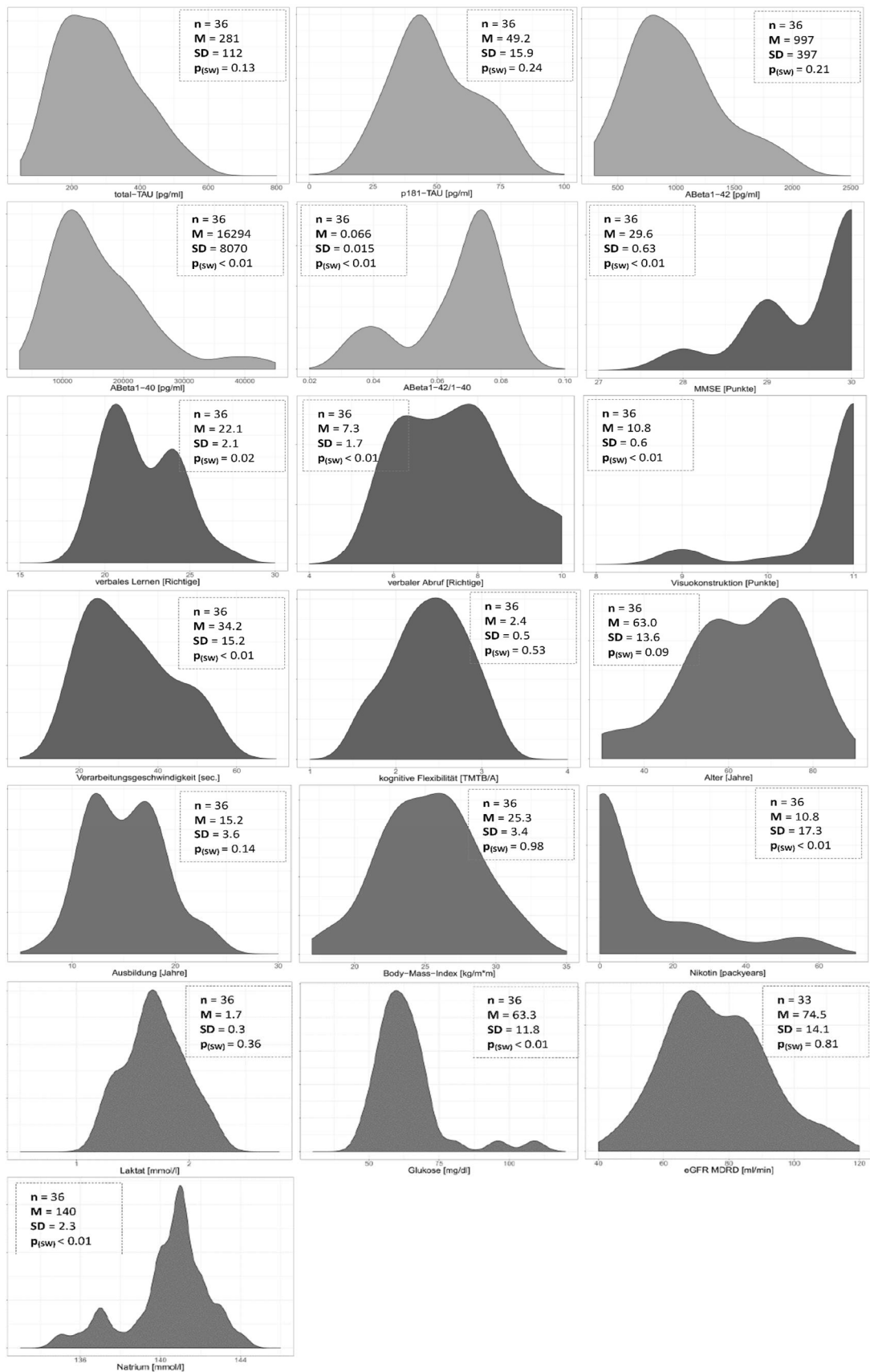
### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 t-Tau bei KGK**

##### **3.1.1 CSF-Biomarker, Kognition, Demographie und Laborwerte**

In Abbildung 4 sind Dichteverteilungen, deskriptive Angaben und Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung der zentralen erhobenen Variablen bei KGK dargestellt. Während die Mehrzahl der Laborwerte und CSF-Biomarker eine Normalverteilung aufwies, zeigte sich in den kognitiven Testwerten mehrheitlich eine Verletzung der Normalverteilungsannahme. Da hierbei häufig eine Rechtssteile (eindrücklich in der Aufgabe zur Visuokonstruktion) zu beobachten war, kann von Deckeneffekten ausgegangen werden. Dies überrascht wenig, ist die CERAD-Testbatterie doch zur Detektion kognitiver Defizite bei Patienten mit Demenz oder MCI und nicht zur Differenzierung kognitiver Gesunder konstruiert (Morris et al., 1989). Tabelle 2 stellt die Verteilungshäufigkeiten kategorialer Variablen dar.

**Abb. 4:** Kerndichteschätzung (Kernel-density plots) und deskriptive Angaben zu CSF-Biomarkern, Demographie, kognitiven Testwerten und Laborwerten bei KGK



**Abb. 4:** n=Anzahl, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p(swj)=p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung der Variablen (p-Werte<0.05 ~ Verletzung der Normalverteilung).

**Tab. 2:** Verteilungshäufigkeiten kategorialer Variablen bei kognitiv gesunden Kontrollen (n=36)

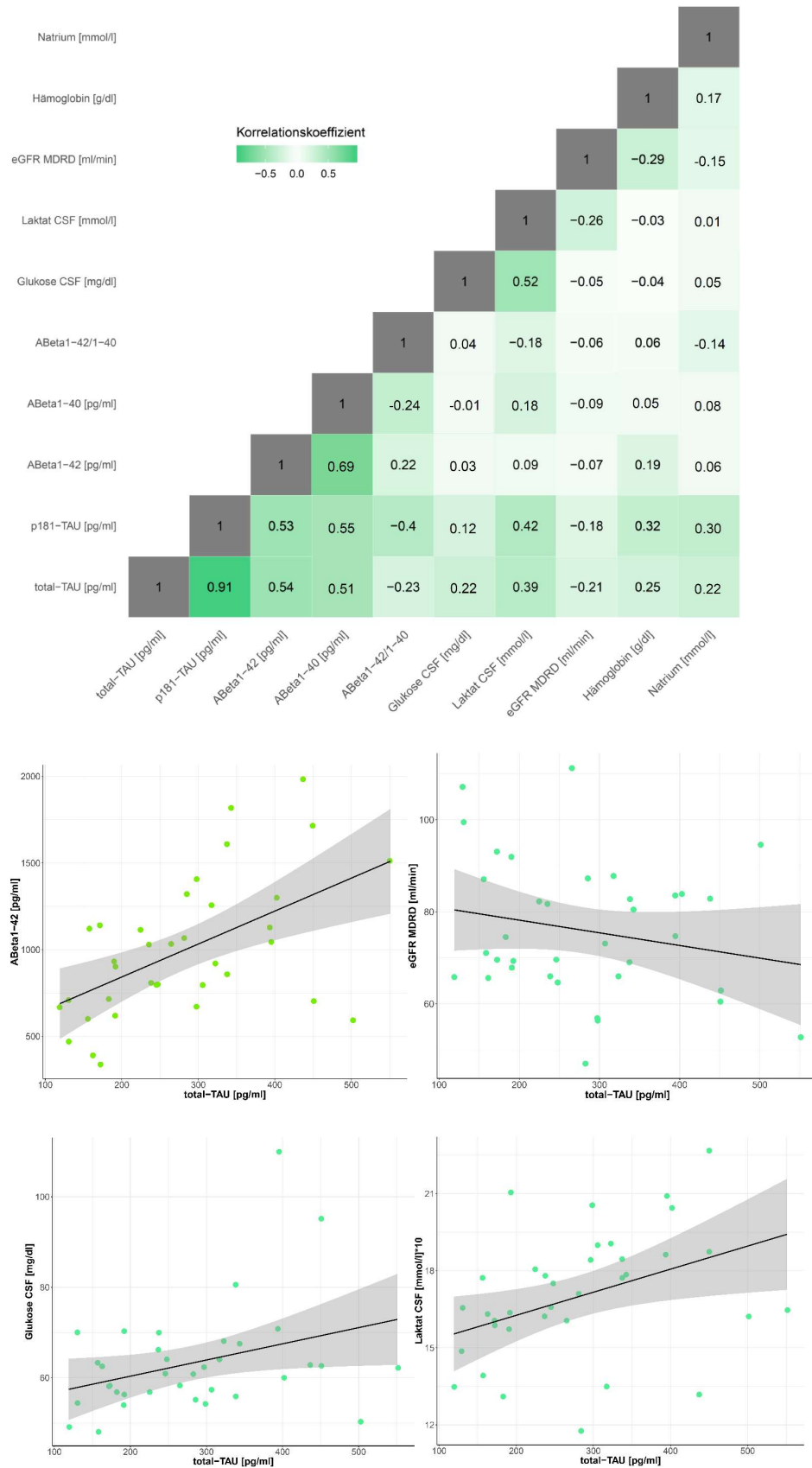
Variable	Ratio
<b>Geschlecht</b> (w:m)	9:27
<b>Nikotinkonsum mind. 3 packyears</b> (j:n)	16:20
<b>Alkoholkonsum mind. 7 Standardgläser/W</b> (j:n)	13:23
<b>Arterieller Hypertonus</b> (j:n)	16:20
<b>Typ2 Diabetes Mellitus</b> (j:n)	3:33
<b>Hypercholesterinämie</b> (j:n)	3:33

Anmerkungen: w=weiblich, m=männlich, j=ja, n=nein, W=Woche.

### 3.1.2 Zusammenhänge von Kognition, Demographie, Laborwerten und t-Tau

In Abbildung 5 sind Korrelationskoeffizienten und ausgewählte Streudiagrammen von CSF-Biomarkern und weiteren laborchemischen Parametern bei KGK dargestellt. Hierbei zeigten sich für t-Tau signifikante Zusammenhänge mit p<sub>181</sub>-Tau ( $r = 0.91, p < 0.001$ ), A $\beta_{1-42}$  ( $r = 0.54, p < 0.001$ ) und A $\beta_{1-40}$  ( $r_T = 0.51, p < 0.001$ ). Daneben zeigte sich ein mittlerer signifikanter Zusammenhang mit Laktat im CSF ( $r = 0.39, p = 0.019$ ) sowie kleine bis mittlere Zusammenhänge mit Glukose im CSF ( $r_T = 0.22, p = 0.060$ ) sowie mit Serumnatrium ( $r_T = 0.22, p = 0.078$ ), eGFR ( $r = -0.21, p = 0.102$ ), Hämoglobin ( $r = 0.25, p = 0.146$ ) und Kreatinin ( $r = 0.28, p = 0.094$ ). Aus Gründen der Übersichtlichkeit grafisch nicht dargestellt sind daneben statistisch nicht signifikante Zusammenhänge zwischen t-Tau und Quick-Wert, aPTT und Kalium (*alle r's < 0.15, alle p's > 0.25*). Unter strengeren kognitiven Einschlusskriterien (s. 2.1.1) zeigten sich nahezu identische Ergebnisse, ohne signifikante Unterschiede (*alle p's > 0.5*) in den Korrelationskoeffizienten für t-Tau mit p<sub>181</sub>-Tau ( $r = 0.89, p < 0.001$ ), A $\beta_{1-42}$  ( $r = 0.51, p = 0.003$ ), A $\beta_{1-40}$  ( $r_T = 0.52, p < 0.001$ ), Glukose im CSF ( $r_T = 0.22, p = 0.079$ ), Laktat im CSF ( $r = 0.43, p = 0.003$ ) und Serumnatrium ( $r_T = 0.15, p = 0.270$ ).

**Abb. 5:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme zu CSF-Biomarkern und laborchemischen Variablen



**Abb. 5:** Fehlerwolke d. Regressionsgerade in Streudiagrammen: Standardfehler.

In Abbildung 6 sind Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme von CSF-Biomarkern und demographischen Variablen, Nikotinkonsum in packyears und BMI bei KGK dargestellt. Für t-Tau zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Alter war klein bis mittel mit t-Tau korreliert ( $r = 0.23$ ,  $p = 0.172$ ), post-hoc Poweranalysen ergaben eine erforderliche Stichprobengröße von  $n = 146$  für die Ablehnung der Nullhypothese. Unter strengeren kognitiven Einschlusskriterien (s. 2.1.1) zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis ( $r = 0.31$ ,  $p = 0.086$ ) ohne signifikanten Unterschied in den Korrelationskoeffizienten ( $p = 0.734$ ). Bezüglich weiterer CSF-Biomarker zeigte sich ein Zusammenhang von Nikotinkonsum mit A $\beta_{1-42/1-40}$  ( $r_{\tau} = -0.28$ ,  $p = 0.029$ ) und geringer mit p<sub>181</sub>-Tau ( $r_{\tau} = 0.20$ ,  $p = 0.18$ ). Aus Gründen der Übersichtlichkeit grafisch nicht dargestellt sind fehlende Zusammenhänge zwischen t-Tau und mittlerem arteriellen Druck sowie Albuminquotient CSF/Serum (*alle r's < 0.15, alle p's > 0.25*).

**Abb. 6:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramm zu CSF-Biomarkern und demographischen Variablen

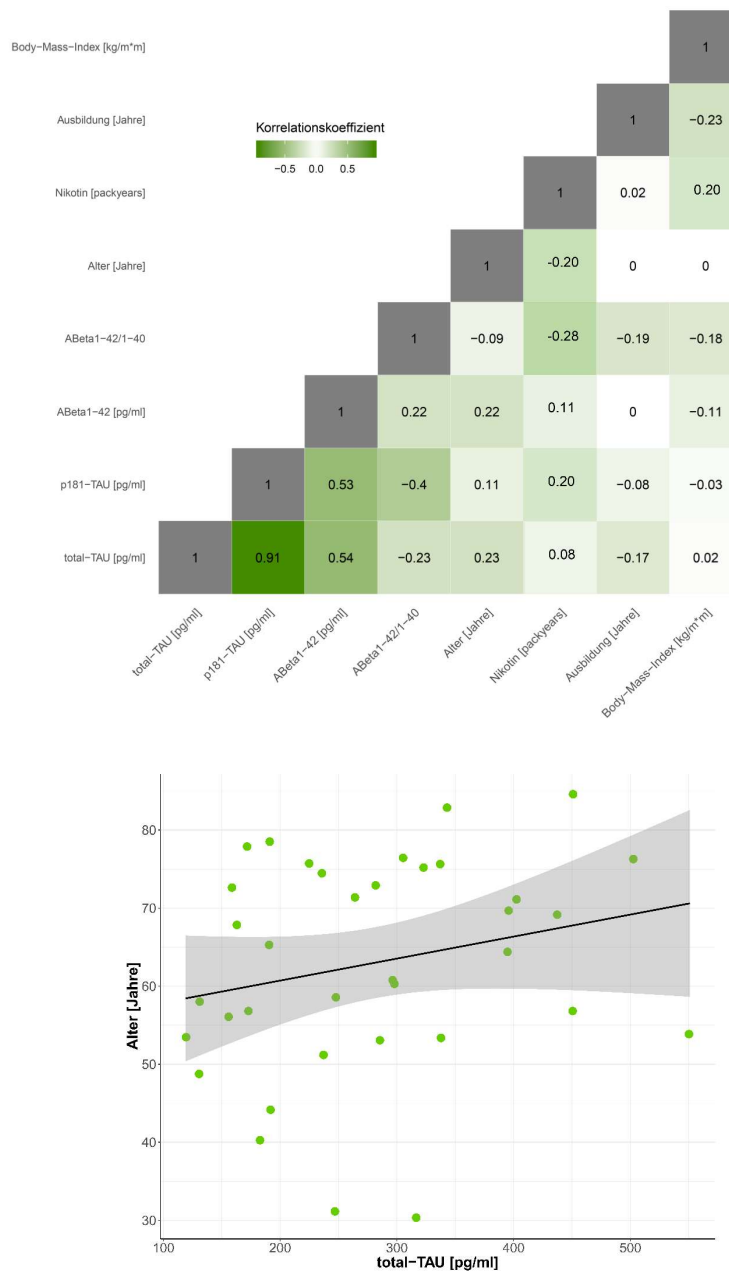
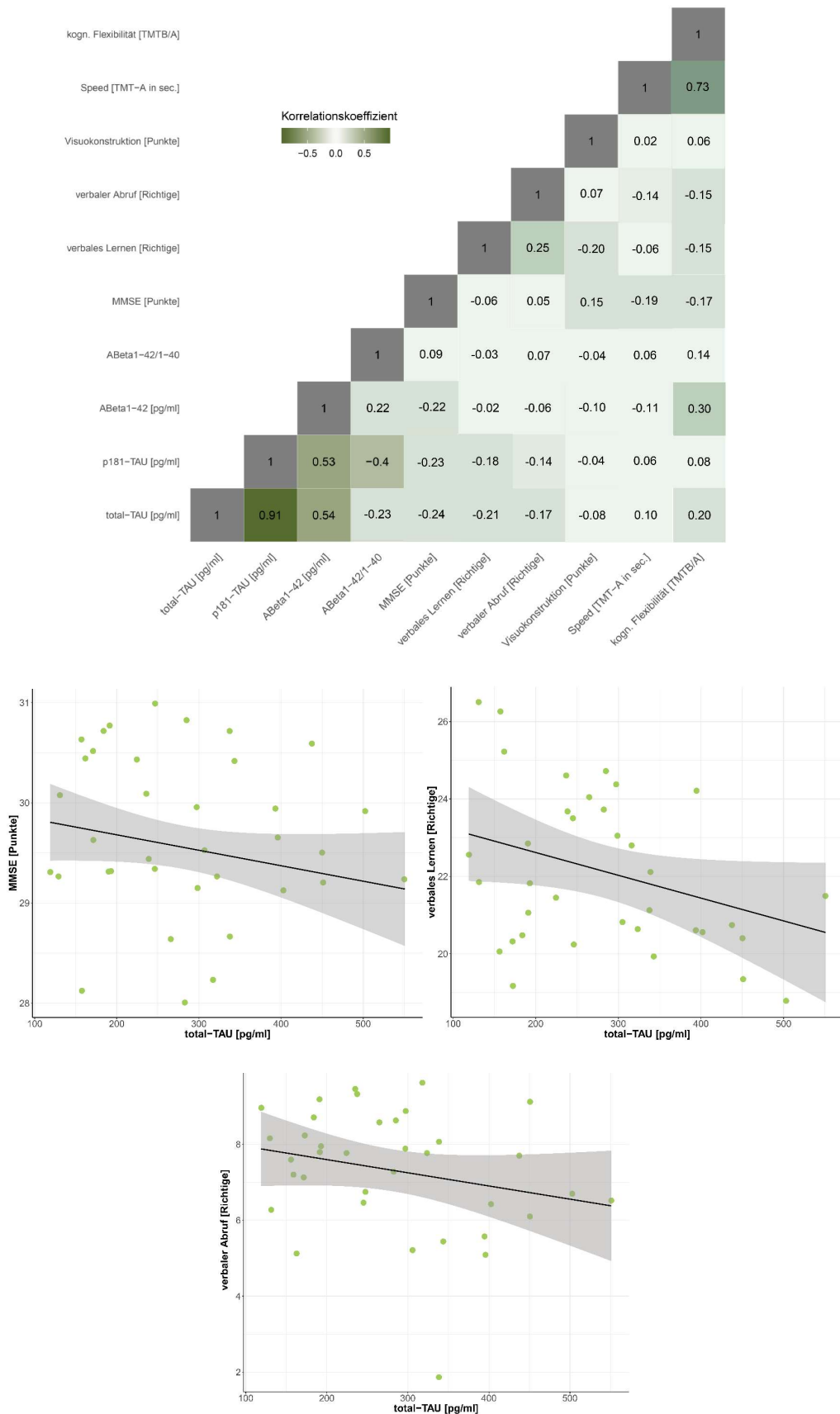


Abb. 6: Fehlerwolke d. Regressionsgerade in Streudiagramm: Standardfehler.

In Abbildung 7 sind Korrelationskoeffizienten und ausgewählte Streudiagramme von CSF-Biomarkern und kognitiven Testwerten bei KGK dargestellt. Hierbei zeigten sich für t-Tau keine signifikanten, jedoch kleine bis mittlere negative Zusammenhänge für verbales Lernen ( $r_T = -0.21, p = 0.094$ ) und MMSE ( $r_T = -0.24, p = 0.084$ ). Weiter zeigten sich kleine bis mittlere Zusammenhänge mit kognitiver Flexibilität ( $r = 0.20, p = 0.263$ ) und verbalem Abruf

( $r_T = -0.17$ ,  $p = 0.174$ ). Unter strengeren kognitiven Einschlusskriterien (s. 2.1.1) zeigten sich gleichsinnige Ergebnisse ohne relevante Unterschiede (*alle  $p$ 's  $> 0.5$* ) in den Korrelationskoeffizienten für t-Tau mit verbalem Lernen ( $r_T = -0.29$ ,  $p = 0.027$ ) und MMSE ( $r_T = -0.19$ ,  $p = 0.193$ ). Aus Gründen der Übersichtlichkeit grafisch nicht dargestellt sind fehlende Zusammenhänge zwischen t-Tau und semantischer und phonematischer Wortflüssigkeit sowie zwischen t-Tau und visuell-räumlichem Abruf (*alle  $r$ 's  $< 0.20$ , alle  $p$ 's  $> 0.10$* ). Um in Bezug auf kognitive Variablen den Einfluss von Alter und Bildungsgrad zu kontrollieren, wurden für sämtliche kognitive Variablen (s. Tabelle 1) lineare Regressionsmodelle mit den Kovariaten Alter und Bildungsgrad und der Zielvariable t-Tau durchgeführt. Hierbei zeigte sich für keinen Prädiktor ein signifikanter Einfluss (*alle  $p$ 's  $> 0.05$*  für einzelne Koeffizienten und jeweilige Gesamtmodelle).

**Abb. 7:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme zu CSF-Biomarkern und kognitiven Testwerten



**Abb. 7:** Fehlerwolke d. Regressionsgerade in Streudiagrammen: Standardfehler.



Um den Einfluss kategorial kodierter Variablen (Geschlecht, diagnostizierter aHT, diagnostizierter T2DM, Raucheranamnese von mindestens 3 packyears, kritischer Alkoholkonsum von mindestens sieben Standardgläsern/Woche, diagnostizierte Hypercholesterinämie) auf t-Tau bei KGK zu überprüfen, wurden t-Tests auf Mittelwertsunterschiede durchgeführt. Hierbei zeigte sich für keine der untersuchten Variablen ein signifikanter Unterschied bei jedoch relevanten Effektstärken für Geschlecht, Raucheranamnese von mindestens 3 packyears, aHT und diagnostizierte Hypercholesterinämie (siehe Tabelle 3, Abb. 8).

**Tab. 3:** t-Tests auf Mittelwertsunterschiede in t-Tau bei KGK für kategorial kodierte Variablen

Variable	M ( $\pm$ SD) für t-Tau in pg/ml	M ( $\pm$ SD) für t-Tau in pg/ml	p	Cohen's d
<b>Geschlecht (w:m)</b>	235 ( $\pm$ 103)	297 ( $\pm$ 113)	0.158	0.555
<b>mind. 3 packyears Nikotin (j:n)</b>	300 ( $\pm$ 114)	266 ( $\pm$ 241)	0.369	-0.305
<b>mind. 7 Standardgläser Alkohol/Woche (j:n)</b>	283 ( $\pm$ 102)	280 ( $\pm$ 120)	0.931	-0.030
<b>Arterieller Hypertonus (j:n)</b>	297 ( $\pm$ 109)	268 ( $\pm$ 116)	0.453	-0.255
<b>T2DM (j:n)</b>	394 ( $\pm$ 66)	271 ( $\pm$ 111)	0.068	-1.140
<b>Hypercholesterinämie (j:n)</b>	314 ( $\pm$ 85)	278 ( $\pm$ 115)	0.605	-0.315

Anmerkungen: w=weiblich, m=männlich, j=ja, n=nein, M=Mittelwert, SD = Standardabweichung.

**Abb. 8:** Mittelwerte in t-Tau für kategoriale Variablen bei KGK

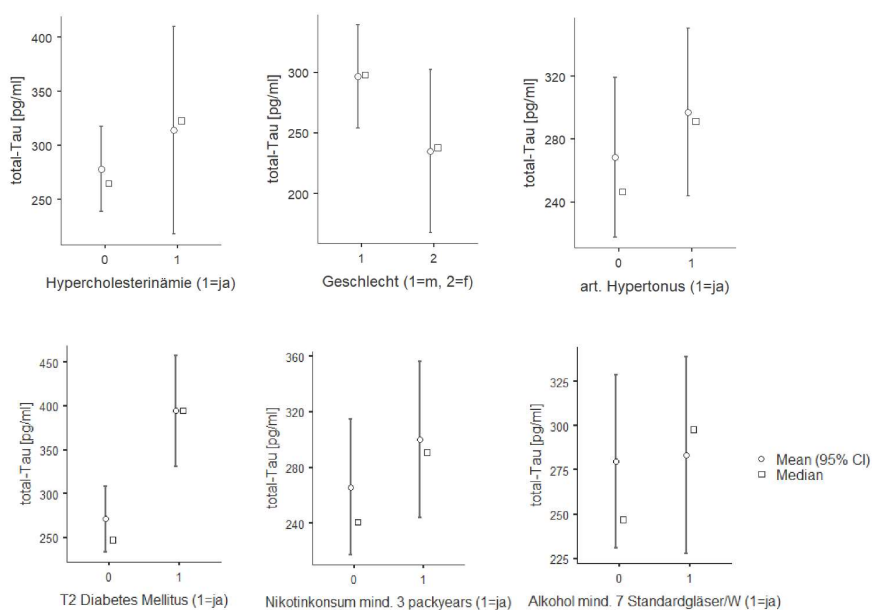


Abb. 8: m=männlich, f=weiblich, W=Wochen.

### 3.1.3 Zusatzanalysen: Alter und t-Tau bei KGK

Um den Einfluss des Alters auf die Konzentration von t-Tau im CSF weiter zu evaluieren, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Alter als kategoriale Variable (Kategorie 1: unter 50 Jahre, Kategorie 2: 50-70 Jahre, Kategorie 3: über 70 Jahre, Einteilung analog zu Sjögren et al., 2001) und t-Tau im CSF als abhängige Variable durchgeführt. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $F [2] = 2.05, p = 0.163$ ) zwischen den einzelnen Alterskategorien. Auf deskriptiver Ebene zeigten sich in Kategorie 1 niedrigere Werte ( $M = 213 \text{ pg/ml}, SD = 71$ ) als in Kategorie 2 und 3 ( $M = 294 \text{ pg/ml}, SD = 127$  bzw.  $M = 290 \text{ pg/ml}, SD = 105$ ).

Weiter wurde der Zusammenhang zwischen Alter und t-Tau unter Einbezug derer Patienten mit ADD berechnet, welche einen MMSE-Score von mindestens 28 Punkten aufwiesen ( $n = 10$ ). Hintergrund war hierbei die Tatsache, dass in verschiedenen Studien Probanden allein auf Basis eines MMSE-Scores von mindestens 28 Punkten als neuropsychiatrisch gesund klassifiziert wurden (s. Kapitel 1.4.3.3). Während sich der oben genannte Zusammenhang innerhalb der mittels ausführlicher neuropsychologischer Testung als kognitiv gesund klassifizierten Kontrollprobanden bei  $r = 0.23$  darstellte, war dieser unter dem genannten Einschlusskriterium und zusätzlich zehn Patienten mit ADD auf  $r = 0.17$  verringert (siehe Abb. 9 zur Darstellung der einzelnen Zusammenhänge); dieser Unterscheid blieb interferenzstatistisch jedoch ohne Signifikanz ( $z = 0.27, p = 0.39$ ).

**Abb. 9:** Gesplittetes Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen Alter und t-Tau bei KGK und Patienten mit ADD (letztere bei einem MMSE-Score von mind. 28)

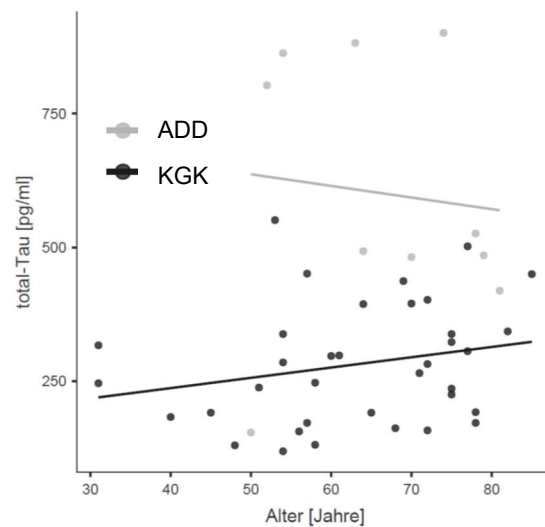


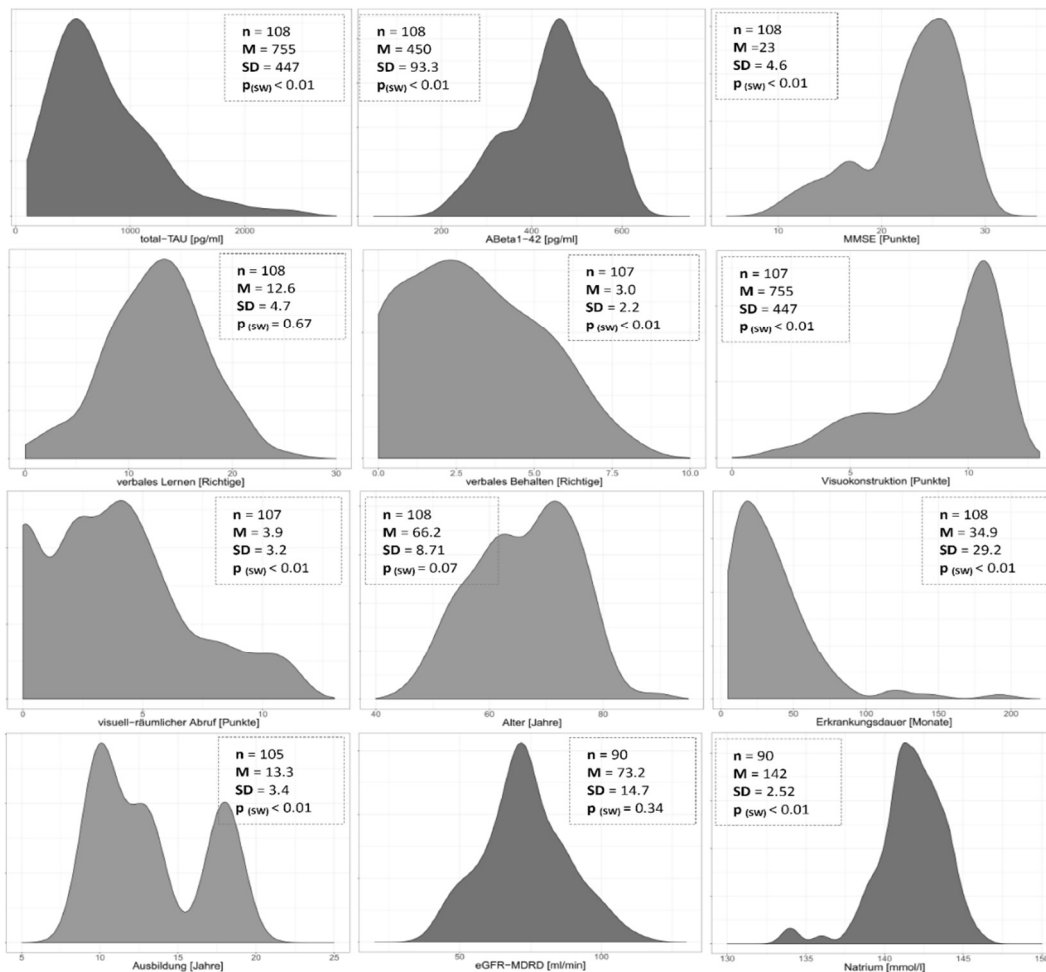
Abb. 9:  $r$  (KGK)=0.23,  $r$  (ADD und KGK)=0.17, Unterschied nicht signifikant.

## 3.2 t-Tau bei Patienten mit ADD

### 3.2.1 CSF-Biomarker, Kognition, Demographie und Laborwerte

In Abbildung 10 sind Dichteverteilungen, deskriptive Angaben und Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung der zentralen erhobenen Variablen bei Patienten mit ADD dargestellt. Tabelle 4 stellt die Verteilungshäufigkeiten kategorialer Variablen dar. Hier soll zudem angemerkt werden, dass für einige CSF-Biomarker und Laborwerte bei manchen Patienten nicht alle Daten zur Verfügung standen und konsequenterweise entsprechende Analysen mit den angegebenen Fallzahlen durchgeführt wurden ( $p_{181}$ -Tau  $n = 84$ ;  $A\beta_{1-40}$   $n = 47$ ; Natrium und eGFR je  $n = 90$ ; Laktat und Glucose im CSF je  $n = 69$ ).

**Abb. 10:** Kerndichteschätzung (Kernel-density plots) und deskriptive Angaben zu CSF-Biomarkern, Laborwerten, kognitiven Testwerten und demografischen Variablen.



**Abb. 10:** n=Anzahl, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p<sub>(sw)</sub>=p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung der Variablen (p-Werte<0.05 ~ Verletzung der Normalverteilung).

**Tab. 4:** Verteilungshäufigkeiten kategorialer Variablen bei Patienten mit ADD

Variable	Ratio	n
<b>Geschlecht</b> (w:m)	56:52	108
<b>Komorbide Depression</b> (j:n)	31:55	86
<b>Arterieller Hypertonus</b> (j:n)	31:55	86
<b>Typ2 Diabetes Mellitus</b> (j:n)	6:80	86
<b>Hypercholesterinämie</b> (j:n)	10:76	86
<b>Hypothyreose</b> (j:n)	10:76	86
<b>Fazekas-Score</b>		
0		18
1		35
2		14
3		4
<b>Bildung</b>		
max. 9 Jahre		44
10-13 Jahre		30
mind. 14 Jahre		31

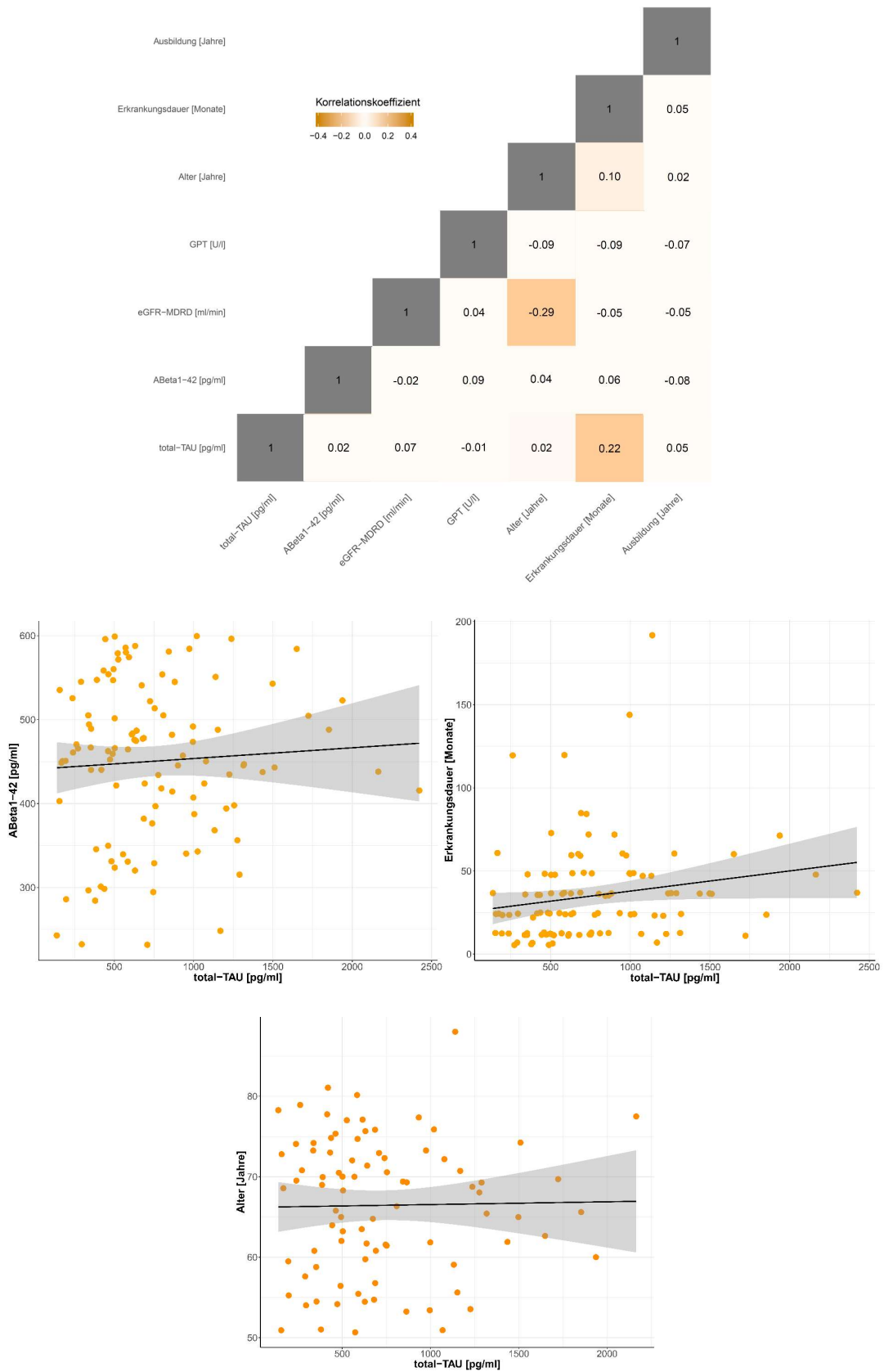
*Anmerkungen:* Für Variablen mit >2 Kategorien („Fazekas-Score“, „Bildung“) Fallzahlen pro Kategorien, w=weiblich, m=männlich, j=ja, n=nein.

### 3.2.2 Zusammenhänge von Kognition, Demographie, Laborwerten und t-Tau

In Abbildung 11 sind Korrelationskoeffizienten und ausgewählte Streudiagramme von CSF-Biomarkern und Laborwerten sowie demographischen Merkmalen bei Patienten mit ADD visualisiert. Hierbei zeigten sich für t-Tau mit  $A\beta_{1-42}$  ( $r_T = 0.02$ ,  $p = 0.720$ ) kein Zusammenhang, mit  $p_{181}$ -Tau ( $r_T = 0.78$ ,  $p < 0.001$ ) und  $A\beta_{1-40}$  ( $r_T = 0.44$ ,  $p < 0.001$ ) jedoch deutliche signifikante Korrelationen. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen t-Tau und der Erkrankungsdauer ( $r_T = 0.22$ ,  $p = 0.002$ ). Keine relevanten Zusammenhänge zeigten sich zwischen t-Tau und GPT bzw. eGFR (*alle  $r$ 's  $< 0.1$ , alle  $p$ 's  $> 0.30$* ). Aus Gründen der Übersichtlichkeit grafisch nicht dargestellt sind vernachlässigbare Zusammenhänge zwischen t-Tau und Natrium, Hämoglobin und Kreatinin (*alle  $r$ 's  $< 0.15$ , alle  $p$ 's  $> 0.1$* ) sowie zwischen t-Tau und Glukose und Laktat im CSF (*alle  $r$ 's  $< 0.1$ , alle  $p$ 's  $> 0.3$* ).

# Einflussfaktoren auf die Tau-Protein-Konzentration im Liquor cerebrospinalis

**Abb. 11:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme von CSF-Biomarkern und laborchemischen sowie demographischen Variablen



**Abb. 11:** Fehlerwolke d. Regressionsgerade in Streudiagrammen: Standardfehler.

In Abbildung 12 sind Korrelationskoeffizienten und Scatterplots von CSF-Biomarkern und kognitiven Testwerten bei Patienten mit ADD visualisiert. Hierbei zeigten sich für t-Tau kleine Zusammenhänge mit den Kernvariablen MMSE ( $r_T = -0.088$ ,  $p = 0.194$ ) sowie mit verbalem Lernen ( $r_T = -0.108$ ,  $p = 0.106$ ) und Behalten ( $r_T = -0.124$ ,  $p = 0.075$ ). Um in Bezug auf kognitive Variablen den Einfluss von Alter und Bildungsgrad zu kontrollieren, wurden für sämtliche kognitive Variablen (s. Tabelle 1) lineare Regressionsmodelle mit den Kovariaten Alter und Bildungsgrad und der Zielvariable t-Tau (nach Box-Cox-Transformation zur Überführung in eine Normalverteilung) durchgeführt. Hierbei zeigte sich für keinen Prädiktor ein signifikanter Einfluss (alle  $p$ 's  $> 0.05$  für einzelne Koeffizienten und jeweilige Gesamtmodelle).

**Abb. 12:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme von CSF-Biomarkern und kognitiven Testwerten

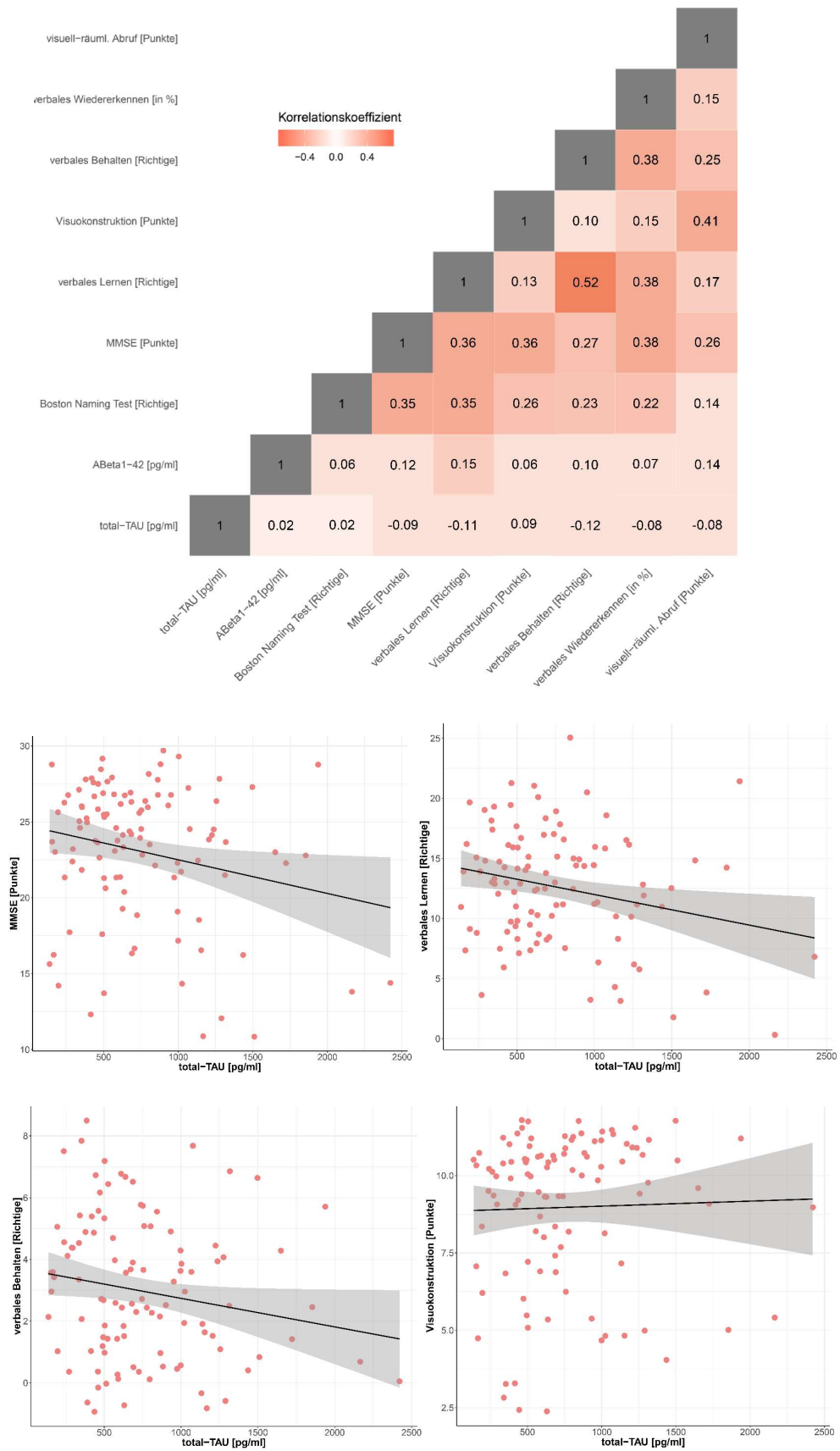
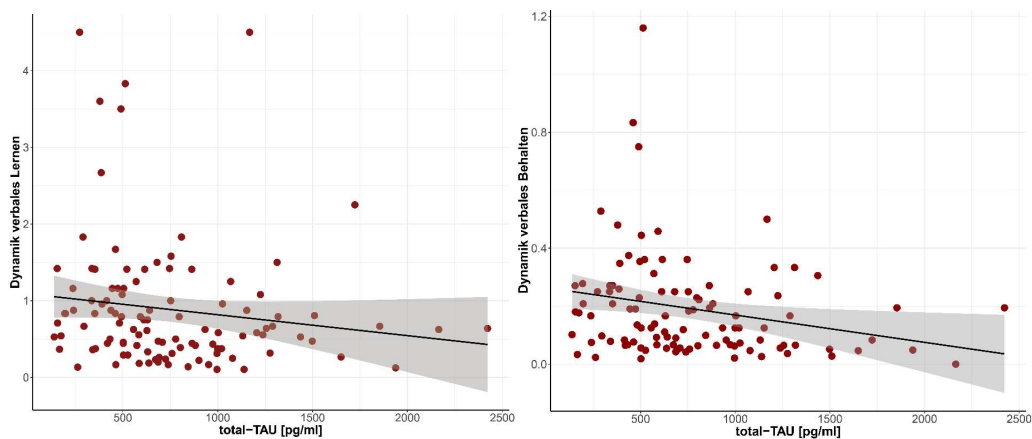


Abb. 12: Fehlerwolke d. Regressionsgerade in Streudiagrammen: Standardfehler.



In Bezug auf die Krankheitsdynamik zeigte sich kein Zusammenhang von t-Tau mit der Variable  $\text{Dynamik}_{\text{MMSE}}$  ( $r_T = 0.104$ ,  $p = 0.116$ ), jedoch zeigten sich signifikante negative Zusammenhänge mit den Variablen  $\text{Dynamik}_{\text{verbales Lernen}}$  ( $r_T = -0.146$ ,  $p = 0.026$ ) und  $\text{Dynamik}_{\text{verbales Behalten}}$  ( $r_T = -0.197$ ,  $p = 0.003$ , s. Abb. 13).

**Abb. 13:** Streudiagramme für t-Tau und signifikant korrelierenden Variablen für die Krankheitsdynamik bei Patienten mit ADD



*Abb. 13:* Fehlerwolke d. Regressionsgerade in Streudiagrammen: Standardfehler.

Um den Einfluss kategorial kodierter Variablen (Geschlecht, Depression, aHT, diagnostizierter T2DM, diagnostizierte Hypercholesterinämie, Hypothyreose) auf t-Tau bei Patienten mit ADD zu überprüfen, wurden t-Tests auf Mittelwertsunterschiede durchgeführt (nach Box-Cox-Transformation bei Verletzung der Normalverteilungsannahme). Hierbei zeigte sich für keine der untersuchten Variablen ein signifikanter Mittelwertsunterschiede bei jedoch relevanten Effektstärken für Depression und T2DM (siehe Tabelle 5, Abb. 14).

**Tabelle 5:** Mann-Whitney-U-Tests auf Mittelwertsunterschiede in t-Tau für kategorial kodierte Variablen bei Patienten mit ADD

Variable	M ( $\pm$ SD) für t-Tau in pg/ml	M ( $\pm$ SD) für t-Tau in pg/ml	p	Cohen's d
<b>Geschlecht (w:m)</b>	809 ( $\pm$ 483)	704 ( $\pm$ 408)	0.375	-0.172
<b>Depression (j:n)</b>	875 ( $\pm$ 599)	678 ( $\pm$ 368)	0.169	-0.312
<b>Typ2 Diabetes Mellitus (j:n)</b>	568 ( $\pm$ 498)	763 ( $\pm$ 469)	0.163	0.596
<b>Arterieller Hypertonus (j:n)</b>	783 ( $\pm$ 586)	730 ( $\pm$ 680)	0.974	-0.001
<b>Hypothyreose (j:n)</b>	825 ( $\pm$ 598)	739 ( $\pm$ 456)	0.715	-0.123

Anmerkungen: w=weiblich, m=männlich, j=ja, n=nein, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

**Abb. 14:** Mittelwerte in t-Tau für kategoriale Variablen bei Patienten mit ADD

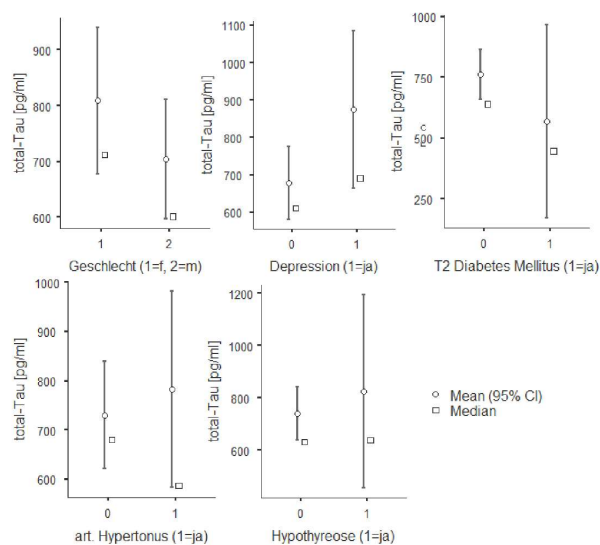


Abb. 14: m = männlich, f = weiblich.

### 3.2.3 Deep White Matter Hyperintensities und CSF-Biomarker

Um den Einfluss von DWMH als Stellvertretermaß für zerebrale mikroangiopathische Schädigungen auf die Konzentration von t-Tau zu untersuchen, wurde bei Verletzung der Normalverteilungsannahme zunächst ein Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede zwischen Patienten ohne relevante DWMH (Fazekas 0) und Patienten mit DWMH (Fazekas 1-3) durchgeführt. Hierbei zeigten sich deutlich höhere t-Tau-Werte bei den Patienten mit DWMH ( $M = 455$  vs.  $M = 776$  pg/ml,  $p < 0.001$ ). Zur weiteren Differenzierung wurde ein Kruskal-Wallis-Test als nonparametrische Alternative zur ANOVA durchgeführt. Hierbei zeigte sich

ein signifikanter Effekt der Fazekas-Kategorie auf t-Tau ( $\chi^2[3] = 12.1, p = 0.007$ ). Alpha-adjustierte paarweise Vergleiche der einzelnen Fazekas-Kategorien nach Dwass-Steel-Crichtlow-Fligner (Douglas und Michael, 1991) wiesen hierbei auf Unterschiede zwischen den Fazekas-Leveln 0 und 1 ( $p = 0.035$ ) hin. Zwischen weiteren Leveln bestanden keine signifikanten Unterschiede (für 0 vs. 2  $p = 0.071$ ; für 0 vs. 3  $p = 0.080$ , alle übrigen  $p$ 's  $> 0.1$ ). Abbildung 15 stellt hierbei die deskriptive Verteilung der einzelnen Messwerte als Streudiagramm dar. Eine analog durchgeführte Analyse mit  $A\beta_{1-42}$  als Zielvariable hingegen zeigte keinen Effekt der Fazekas-Kategorie auf t-Tau ( $\chi^2[3] = 3.39, p = 0.335$ ).

**Abb. 15:** Individuelle Messwerte (t-Tau und  $A\beta_{1-42}$ ) von Patienten mit ADD, nach Fazekas-Kategorie gesplittet

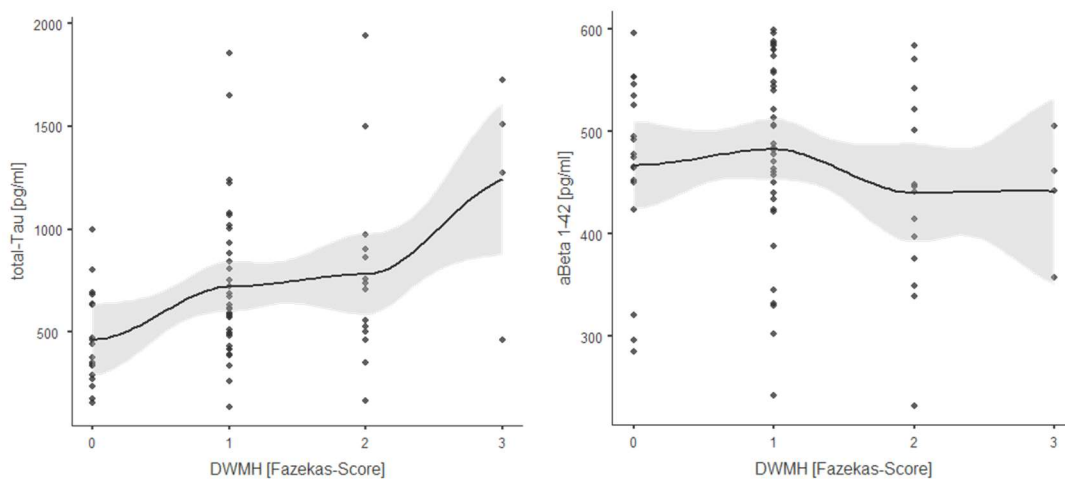


Abb. 15: Fehlerwolken stellen Standardfehler der Mittelwerte dar.

Zur präziseren Einordnung des Einflusses von DWMH auf t-Tau wurde eine lineare Regressionsanalyse mit t-Tau (nach Box-Cox-Transformation bei Verletzung der Normalverteilungsannahme) als Zielvariable durchgeführt. Als Kovariaten wurden hierbei Erkrankungsdauer und MMSE (als Maß für die globale kognitive Leistungsfähigkeit) aufgenommen. In einem ersten Modell wurden Patienten ohne relevante DWMH (Fazekas 0) gegenüber Patienten mit DWMH (Fazekas 1-3) als Faktor eingesetzt, das Vorliegen von DWMH war hier bei signifikantem Gesamtmodell ( $R^2 = 0.142, F [3, 69] = 3.79, p = 0.014$ ) ein

relevanter Prädiktor ( $p = 0.006$ ). Anschließend wurde der Fazekas-Score als kategorial kodiertes Merkmal dummy-kodiert, hierbei wurde im Sinne maximaler inhaltlicher Aussagekraft „Fazekas 1“ als Referenzkategorie gewählt. Hierbei waren bei signifikantem Gesamtmodell ( $R^2 = 0.23$ ,  $F [5,66] = 3.95$ ,  $p = 0.003$ ) die Fazekas-Level 0-1 ( $p > 0.012$ ) und 3-1 ( $p = 0.019$ ) signifikante Prädiktoren (siehe hierzu auch Abb. 15), die genannten Kovariaten erreichten keine Signifikanz ( $p$ 's  $> 0.15$ ). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich für eine analoge Analyse mit  $p_{181}$ -Tau (nach Box-Cox-Transformation) als Zielvariable ( $R^2 = 0.33$ ,  $F [5,53] = 5.32$ ,  $p < 0.001$ ;  $p_{\text{Fazekas } 0-1} = 0.018$ ,  $p_{\text{Fazekas } 3-1} = 0.016$ , bei zusätzlich signifikantem Beitrag der Krankheitsdauer mit  $p_{\text{Krankheitsdauer}} = 0.005$ ). Die Amyloid-Biomarker (jeweils ebenso nach Box-Cox-Transformation)  $A\beta_{1-42}$  ( $R^2 = 0.09$ ,  $F [5,66] = 1.30$ ,  $p = 0.276$ ) und  $A\beta_{1-40}$  ( $R^2 = 0.27$ ,  $F [5,27] = 1.98$ ,  $p = 0.114$ ) konnten hingegen ebenso wenig wie die Ratio  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  ( $R^2 = 0.13$ ,  $F [5,33] = 1.03$ ,  $p = 0.419$ ) in einem signifikanten Modell anhand der genannten Variablen hervorgesagt werden. Exemplarisch sind in Abbildung 16 Patientenfälle mit verschiedenen DWMH-Belastungen und entsprechenden t-Tau-Konzentration dargestellt.

**Abbildung 16:** Exemplarische Patientenfälle zu DWMH, mit entsprechenden t-Tau-CSF-Konzentrationen.

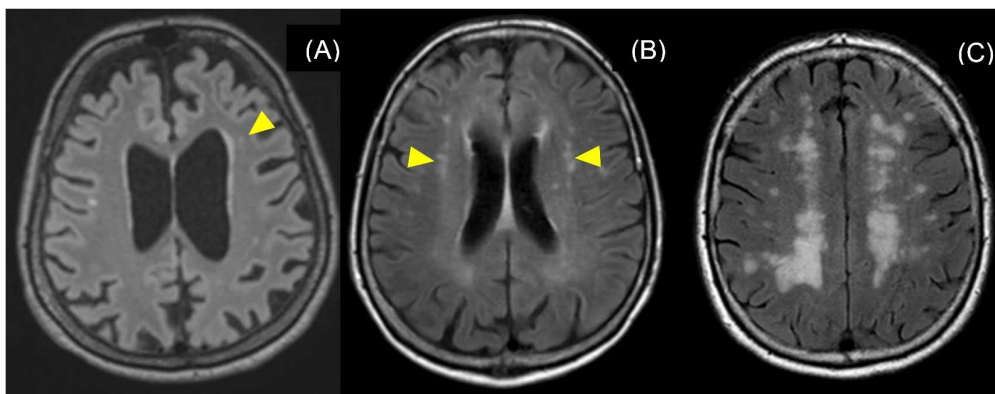


Abb. 16: Alle Schnittbilder FLAIR-Sequenz: (A) Fazekas-Score 1 (punktförmige DWMH), t-Tau 490 pg/ml (B) Fazekas-Score 2 (beginnend konfluierende DWMH), t-Tau 907 pg/ml (C) Fazekas-Score 3 (konfluierende DWMH), t-Tau 1276 pg/ml.

### 3.3 Vergleich zwischen KGK und Patienten mit ADD

Tabelle 6 stellt die Teilkollektive KGK und Patienten mit ADD hinsichtlich zentraler demographischer Variablen, CSF-Biomarkern, Laborchemie und kognitiven Testwerten gegenüber. Neben deutlichen Unterschieden in CSF-Biomarkern und kognitiven Testwerten zeigten sich zudem in der Gruppe der KGK ein höheres Bildungsniveau ( $p = 0.007$ ) sowie niedrigere Serumnatriumwerte ( $p = 0.001$ ) als bei den Patienten mit ADD.

**Tabelle 6:** Stichprobenvergleich zwischen KGK und Patienten mit ADD bezüglich Demographie, CSF-Biomarker-Konzentrationen, Laborwerten und Kognition

	KGK	ADD	$p$	ES
	$M (\pm SD)$	$M (\pm SD)$		
<b>n (f:m)</b>	36 (9:27)	108 (56:52)	-	-
<b>Alter [Jahre]</b>	63.0 ( $\pm 13.6$ )	66.2 ( $\pm 8.7$ )	0.106	0.313 <sup>^</sup>
<b>Ausbildung [Jahre]</b>	15.2 ( $\pm 3.6$ )	13.0 ( $\pm 3.4$ ) <sup>§</sup>	<b>0.007**</b>	<b>-0.230°</b>
<b>Arterieller Hypertonus [%]</b>	44.4	36.0 <sup>§</sup>	0.385 <sup>x</sup>	-
<b>Typ 2 Diabetes Mellitus [%]</b>	7.0	8.3 <sup>§</sup>	0.794 <sup>x</sup>	-
<b>t-Tau [pg/ml]</b>	281.2 ( $\pm 112.4$ )	754.5 ( $\pm 446.7$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>0.772°</b>
<b>P<sub>181</sub>-Tau [pg/ml]</b>	49.1 ( $\pm 46.0$ )	88.8 ( $\pm 80.0$ ) <sup>§</sup>	<b>&lt;0.001***</b>	<b>0.607°</b>
<b>A<math>\beta</math><sub>1-42</sub> [pg/ml]</b>	996.5 ( $\pm 925.0$ )	450.5 ( $\pm 460.0$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.884°</b>
<b>A<math>\beta</math><sub>1-40</sub> [pg/ml]</b>	16293.5 ( $\pm 13948.0$ )	13500.4 ( $\pm 13238.0$ ) <sup>§</sup>	0.182	-0.173°
<b>A<math>\beta</math><sub>1-42</sub> / A<math>\beta</math><sub>1-40</sub></b>	0.066 ( $\pm 0.071$ )	0.036 ( $\pm 0.035$ ) <sup>§</sup>	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.829°</b>
<b>eGFR MDRD [ml/min]</b>	75.9 ( $\pm 14.8$ )	73.2 ( $\pm 14.6$ ) <sup>§</sup>	0.348	-0.186 <sup>^</sup>
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	14.1 ( $\pm 1.4$ )	14.0 ( $\pm 1.2$ ) <sup>§</sup>	0.618	-0.098 <sup>^</sup>
<b>Natrium [mmol/l]</b>	140.4 ( $\pm 2.0$ )	141.53 ( $\pm 2.5$ ) <sup>§</sup>	<b>0.001**</b>	<b>-0.362°</b>
<b>MMSE [Punkte]</b>	29.1 ( $\pm 0.6$ )	23.1 ( $\pm 4.5$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.967°</b>
<b>Verbales Lernen [Richtige]</b>	22.14 ( $\pm 2.1$ )	12.6 ( $\pm 4.7$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.940°</b>
<b>Verbales Behalten [Richtige]</b>	7.3 ( $\pm 1.7$ )	3.0 ( $\pm 2.1$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.879°</b>
<b>Verbales Wiedererkennen [%]</b>	99.4 ( $\pm 1.6$ )	84.6 ( $\pm 13.0$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.773°</b>
<b>Visuell-räumlicher Abruf [Punkte]</b>	9.9 ( $\pm 1.7$ )	3.9 ( $\pm 3.2$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.860°</b>
<b>Sem. Flüssigkeit [Richtige/60 sec.]</b>	24.78 ( $\pm 5.6$ )	12.6 ( $\pm 5.9$ ) <sup>§</sup>	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.876°</b>
<b>Visuokonstruktion [Punkte]</b>	10.8 ( $\pm 0.6$ )	8.9 ( $\pm 2.4$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.523°</b>
<b>Boston Naming Test [Richtige]</b>	14.7 ( $\pm 0.5$ ) <sup>§</sup>	12.5 ( $\pm 2.7$ )	<b>&lt;0.001***</b>	<b>-0.647°</b>

*Anmerkungen:* ES=Effektstärke (Cohen's d bzw. biserielle Rangkorrelation bei nonparametrischen Vergleichen), n=Anzahl, f=weiblich, m=männlich, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, °=Mann-Whitney-U-Test (Verletzung der Normalverteilungsannahme in einer oder beiden Teilstichproben), ^=t-Test für unabhängige Stichproben, x=Chi-Quadrat-Test, §=nicht bei allen Patienten der gekennzeichneten Teilstichprobe erfasst. In der Gruppe KGK wurden weitere neuropsychologische und laborchemische Parameter erhoben, bei den Patienten mit ADD zusätzlich kernspintomographische Analysen durchgeführt.

Tabelle 7 stellt Korrelationsunterschiede zwischen KGK und Patienten mit ADD in Bezug auf Zusammenhänge von t-Tau mit verschiedenen zentralen Variablen dar. Hierbei zeigt sich auf inferenzstatistischer Ebene lediglich im Zusammenhang von t-Tau mit  $A\beta_{1-42}$  ein Unterschied.

**Tabelle 7** Korrelationsunterschiede zwischen KGK und Patienten mit ADD in Bezug auf Zusammenhänge mit t-Tau

Zusammenhang	<i>r</i> (KGK)	<i>r</i> (ADD)	<i>z</i>	<i>p</i>
t-Tau ~ $A\beta_{1-42}$	0.54	0.02	<b>2.92</b>	<b>0.003</b>
t-Tau ~ Alter	0.23	0.02	1.07	0.283
t-Tau ~ verbales Lernen	-0.21	-0.11	-1.02	0.309
t-Tau ~ verbales Behalten	-0.17	-0.12	-0.26	0.798
t-Tau ~ Visuokonstruktion	-0.08	0.09	-0.85	0.393
t-Tau ~ MMSE	-0.24	-0.09	-0.77	0.439

*Anmerkungen:* Unterschiede zwischen Korrelationskoeffizienten für unabhängige Gruppen nach Diederhufen und Musch (2015).

### 3.4 Diskrimination von Patienten mit ADD und KGK

Zur Unterscheidung zwischen Patienten mit ADD und KGK wurde zunächst die Güte einzelner CSF-Biomarker im Sinne einer logistischen Regression und damit einhergehender ROC-Analysen ermittelt, anschließend erfolgten diese Schritte anhand der Kombination einzelner Biomarker als Ratios.

Unter den einzelnen Biomarkern wies  $A\beta_{1-42}$  die beste Trennschärfe zur Unterscheidung zwischen Patienten mit ADD und KGK auf, gefolgt von t-Tau und  $p_{181}$ -Tau (s. Abb. 17 und Tab. 8).  $A\beta_{1-40}$  konnte nicht signifikant unterscheiden (Regressionsmodell *n.s.*;  $p = 0.054$ ). Die Kombination je zweier Biomarker erbrachte entsprechend höhere Trenngenaugigkeiten; die höchste Modellgüte zeigte sich hierbei für den Quotienten von t-Tau und  $A\beta_{1-40}$ , ähnlich gut unterschied die Kombination von t-Tau und  $A\beta_{1-42}$  (s. Abb. 17 und Tab. 8 zu entsprechenden Konfidenzintervallen der jeweiligen AUCs). Statistische Signifikanz erreichten hierbei die Unterschiede (der AUCs) zwischen jeweils t-Tau und  $A\beta_{1-42}$

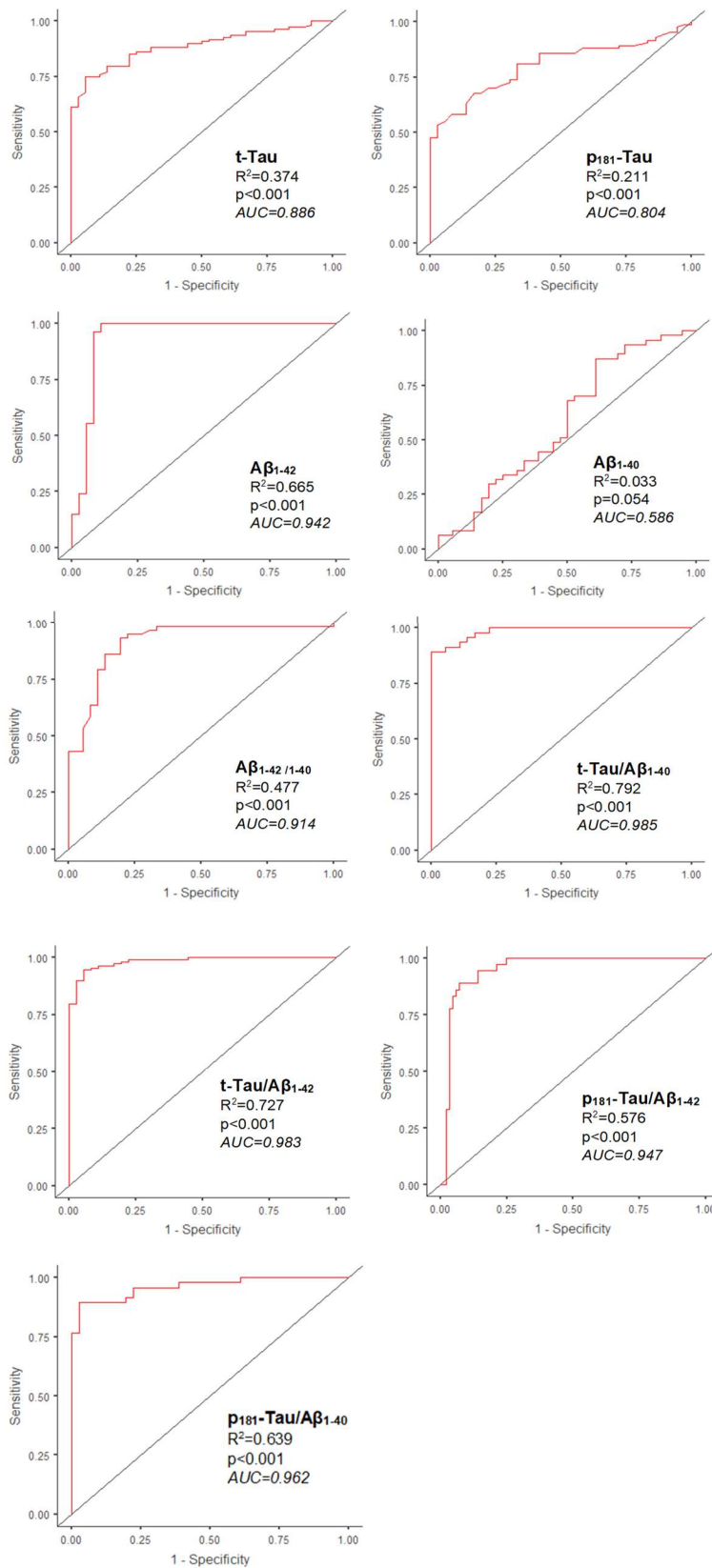
gegenüber jeweils  $p_{181}$ -Tau und  $A\beta_{1-40}$  (alle  $p$ 's < 0.001). T-Tau und  $A\beta_{1-42}$  unterschieden nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0.23$ ). Die deskriptiv am besten trennende Ratio (t-Tau/ $A\beta_{1-40}$ ) verfehlte gegenüber der am schlechtesten trennenden ( $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ) knapp statistische Signifikanz ( $p = 0.058$ ), unterschied jedoch signifikant besser als t-Tau alleine zwischen beiden Gruppen ( $p = 0.012$ ). Die Trennschärfe einzelner und kombinierter Biomarker wurde zusätzlich unter strengeren kognitiven Einschlusskriterien (s. 2.1.1) berechnet. Hierbei zeigten sich nahezu identische AUCs für t-Tau (0.896 [strengerer Einschluss] vs. 0.886),  $A\beta_{1-42}$  (0.935 vs. 0.942),  $p_{181}$ -Tau (0.813 vs. 0.804)  $A\beta_{1-40}$  (0.570 vs. 0.586), gleiches galt für die Ratios  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  (0.906 vs. 0.914), t-Tau/ $A\beta_{1-40}$  (0.987 vs. 0.985), t-Tau/ $A\beta_{1-42}$  (0.982 vs. 0.983),  $p_{181}$ -Tau/ $A\beta_{1-40}$  (0.963 vs. 0.962) und  $p_{181}$ -Tau/ $A\beta_{1-42}$  (0.948 vs. 0.947).

**Tab. 8** Kennwerte der binomialen logistischen Regressionsanalysen zur Diskrimination von KGG und Patienten mit ADD anhand verschiedener CSF-Biomarker und derer Verhältnisse

Prädiktor	Sensitivität	Spezifität	AUC (95%KI)	p
<b>t-Tau</b>	0.889	0.556	<b>0.886</b> (0.833-0.939)	<b>&lt;0.001</b>
<b><math>p_{181}</math>-Tau</b>	0.881	0.417	<b>0.804</b> (0.727-0.881)	<b>&lt;0.001</b>
<b><math>A\beta_{1-42}</math></b>	1.00	0.833	<b>0.942</b> (0.877-1)	<b>&lt;0.001</b>
<b><math>A\beta_{1-40}</math></b>	0.894	0.306	0.586 (0.458-0.715)	0.054
<b><math>A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}</math></b>	0.806	0.931	<b>0.914</b> (0.852-0.977)	<b>&lt;0.001</b>
<b>t-Tau/<math>A\beta_{1-40}</math></b>	0.891	0.944	<b>0.985</b> (0.967-1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>t-Tau/<math>A\beta_{1-42}</math></b>	0.944	0.917	<b>0.983</b> (0.967-0.999)	<b>&lt;0.001</b>
<b><math>p_{181}</math>-Tau/<math>A\beta_{1-40}</math></b>	0.894	0.889	<b>0.962</b> (0.925-0.998)	<b>&lt;0.001</b>
<b><math>p_{181}</math>-Tau/<math>A\beta_{1-42}</math></b>	0.929	0.889	<b>0.947</b> (0.910-0.990)	<b>&lt;0.001</b>

Anmerkungen: AUC=area under the curve, KI=Konfidenzintervall nach deLong et al. (1988).

**Abb. 17:** ROC-Kurven zur Diskrimination von KGK und Patienten mit ADD anhand verschiedener CSF-Biomarker und derer Verhältnisse



**Abb. 17:** AUC=area under the curve.



## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Zusammenhänge mit und Einflussfaktoren auf t-Tau im CSF bei kognitiv Gesunden und Patienten mit ADD untersucht. Zudem wurde die diagnostische Trennschärfe einzelner und kombinierter CSF-Biomarker in Bezug auf diese Gruppen erfasst und verglichen.

Hierbei zeigten sich für die KGK signifikante Korrelationen von t-Tau mit p<sub>181</sub>-Tau, A $\beta$ <sub>1-42</sub>, A $\beta$ <sub>1-40</sub> sowie Laktat im CSF. Nicht signifikant bei kleinem bis mittlerem Effekt waren Glukose im CSF und Kreatinin und Natrium im Serum sowie der Hämoglobin-Wert mit t-Tau assoziiert, gleiches galt für Alter und t-Tau. Auch varianzanalytisch ergab sich kein signifikanter Unterschied in den t-Tau-Konzentrationen zwischen verschiedenen Alterskategorien. Hinsichtlich kognitiver Variablen zeigten sich keine signifikanten, jedoch kleine bis mittlere negative Zusammenhänge für verbales Lernen und Behalten und MMSE sowie eine entsprechend positive Assoziation von kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit mit t-Tau. In Regressionsmodellen unter Kontrolle von Alter und Bildung ergaben sich unter den kognitiven Variablen keine signifikanten Prädiktoren auf die Konzentration von t-Tau. Deutliche Effekte – ohne inferenzstatistische Signifikanz – erbrachten Tests auf Mittelwertsunterschiede zwischen Patienten mit relevanter Raucheranamnese, aHT und vordiagnostizierter Hypercholesterinämie (jeweils höhere t-Tau-Werte), zudem wiesen Männer höhere t-Tau-Werte als Frauen auf.

Für Patienten mit ADD zeigten sich in entsprechenden Analysen signifikante Assoziationen von t-Tau mit p<sub>181</sub>-Tau und A $\beta$ <sub>1-40</sub> und der Erkrankungsdauer. Für die kognitiven Variablen verbales Lernen und Behalten zeigten sich lediglich kleine negative Korrelationen ohne statistische Signifikanz. Keiner der untersuchten kognitiven Parameter erreichte hierbei als Prädiktor in Regressionsmodellen unter Kontrolle von Alter und Bildung statistische Signifikanz. Signifikante negative Assoziationen zeigten sich für die Stellvertretervariablen der Krankheitsdynamik „Dynamik<sub>verbales Lernen</sub>“ und „Dynamik<sub>verbales</sub>

Behalten“. Deutliche Effekte – ohne inferenzstatistische Signifikanz – erbrachten Tests auf Mittelwertsunterschiede zwischen Patienten mit der Komorbidität einer Depression (höhere t-Tau-Werte) und T2DM (niedrigere t-Tau-Werte). Kernspintomographische Analysen zeigten signifikante Effekte des Vorliegens und Ausmaßes von DWMH auf die Konzentration von t-Tau (auch bei statistischer Kontrolle von Erkrankungsdauer und globaler kognitiver Leistungsfähigkeit), nicht jedoch von Amyloidmarkern.

Im Vergleich der genannten Kollektive zeigten sich neben Unterschieden in diversen kognitiven Variablen und CSF-Biomarkern (außer  $A\beta_{1-40}$ ) in der Gruppe der KGK ein höheres Bildungsniveau sowie niedrigere Serum-Natriumwerte. In Bezug auf oben genannte Korrelationsanalysen zeigten sich mit Ausnahme des Zusammenhanges zwischen t-Tau und  $A\beta_{1-42}$  keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit ADD und KGK. ROC-Analysen erbrachten hohe Trennschärfen für einzelne und Kombinationen von CSF-Biomarkern zwischen den genannten Gruppen. Hierbei ergab sich der höchste Wert für die Ratio aus t-Tau und  $A\beta_{1-40}$ , diese unterschied signifikant besser als t-Tau allein zwischen Patienten mit ADD und KGK und verfehlte im Vergleich mit der Ratio aus  $A\beta_{1-42}$  und  $A\beta_{1-40}$  nur knapp statistische Signifikanz.

#### **4.1 Stichprobe und generelle Einschränkungen**

Gegenüber der Stichprobe von Patienten mit ADD, welche 108 Patienten beinhaltete, konnten in die finalen Analysen 36 KGK einbezogen werden (s. Abb. 2). Einzelne inhaltlich relevante Effekte (etwa der Zusammenhang von Alter und t-Tau oder Mittelwertsunterschiede zwischen KGK mit und ohne aHT, T2DM oder relevantem Nikotinkonsum) erreichten hierbei keine statistische Signifikanz. Insofern muss die vergleichsweise geringe Stichprobengröße in genanntem Teilkollektiv als grundsätzliche Einschränkung der vorliegenden Arbeit angeführt werden. Zudem soll angemerkt werden, dass in der statistischen Operationalisierung multifaktorieller Einflüsse auf Biomarker - wie die t-Tau-Konzentration im CSF - Strukturgleichungsmodelle eine geeignete und potente

Option gewesen wären, welche bei der Anzahl der untersuchten Einflussfaktoren jedoch eine deutlich höhere Anzahl untersuchter Patienten erforderlich gemacht hätte (Wolf et al., 2013).

Eine weitere Einschränkung betrifft die abweichende Methodik der Datengewinnung in den Teilstichproben KGK (primäre Erhebung im Rahmen der vorliegenden Arbeit) und Patienten mit ADD (retrospektive Datenbankanalyse), wodurch nicht für alle der insgesamt 144 untersuchten Patienten vollständige Datensätze der untersuchten Variablen vorlagen. So wurden im Falle der KGK keine Kernspintomographien durchgeführt, somit konnte in diesem Kollektiv nicht der Einfluss von DWMH auf die Konzentration von t-Tau untersucht werden. Auch lagen für einen Teil der Patienten mit ADD (s. Kapitel 3.2.1) keine CSF-Daten für p<sub>181</sub>-Tau und A $\beta$ <sub>1-40</sub> vor, wodurch die statistische Power entsprechender Analysen reduziert war. Weiter muss von einer grundsätzlich eingeschränkten Generalisierbarkeit der erhobenen Daten bei monozentrischem Charakter der Studie ausgegangen werden.

Zwischen KGK und Patienten mit ADD zeigten sich deutliche Unterschiede hinsichtlich diverser kognitiver Variablen sowie der untersuchten CSF-Biomarkern mit Ausnahme von A $\beta$ <sub>1-40</sub>, was in dieser Form zu erwarten war und keiner weiteren Diskussion bedarf. Weiter zeigten sich bei Patienten mit ADD höhere Serum-Natrium-Werte, während erniedrigte Natrium-Level im Sinne einer Hyponatriämie als Risikofaktor für kognitiven Abbau und das Auftreten dementieller Erkrankungen diskutiert werden (Chung et al., 2017). Da in der Gruppe der Patienten mit ADD keine suffizient weiterführenden Informationen über Begleiterkrankungen, Laborchemie und Medikation vorlagen, können entsprechende Hintergründe des genannten Befundes nicht abschließend geklärt werden (etwa Serumosmolalität, diuretische Medikation, Blutzuckerspiegel). Unterschiede im Bildungsgrad zwischen KGK (höher) und Patienten mit ADD lassen sich anhand des Studiendesigns nicht erschöpfend anhand der Theorie der kognitiven Reserve erklären (hierzu wären sorgfältig kontrollierte Inzidenz- oder Prävalenzstudien vonnöten; Sharp und Gatz, 2011).

## 4.2 Zusammenhänge mit und Einflüsse auf t-Tau bei KGK

In der Teilpopulation der KGK bestand ein deutlicher positiver Zusammenhang zwischen t-Tau und  $A\beta_{1-42}$ . Dies erscheint vor dem Hintergrund, dass diese Biomarker der AD allenfalls negativ assoziiert erwartet wurden (im Krankheitsfall finden sich erniedrigte Amyloid- neben erhöhten Tau-Markern) zunächst kontraintuitiv. Dieses Ergebnis steht jedoch in Einklang mit den Daten von Sunderland und Kollegen (2003), welche im Rahmen einer größeren Studie für die genannten Biomarker einen Zusammenhang bei 72 kognitiv gesunden Kontrollprobanden feststellten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten Biomarker-unabhängige interindividuelle Unterschiede in der allgemeinen Drainage von CSF-Proteinen aus dem Nervensystem im Gesunden sein. Hierfür spricht die Tatsache, dass im vorliegenden Kollektiv der KGK t-Tau auch mit den übrigen CSF-Biomarkern ( $p_{181}$ -Tau und  $A\beta_{1-40}$ ) deutliche positive Korrelationen ähnlicher Größenordnung aufwies. Ein in der Literatur ebenfalls diskutierter non-linearer Zusammenhang (de Leon et al., 2018) zwischen t-Tau und  $A\beta_{1-42}$  bei gesunden Probanden konnte anhand visueller Inspektion des zugehörigen Streudiagrammes nicht nachvollzogen werden

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der Teilstichprobe der KGK für keine kognitive Domäne – auch unter Kontrolle der Faktoren Alter und Bildungsgrad – ein signifikanter Zusammenhang mit der Konzentration von t-Tau im CSF bei kleinen bis mittleren Effektstärken. Dies deckt sich mit Ergebnissen mehrerer Arbeiten, welche weder für den MMSE als Maß für die globale kognitive Leistungsfähigkeit (Dumurgier et al., 2017) noch für einzelne kognitive Domänen Zusammenhänge mit t-Tau fanden (Stomrud et al., 2010; Vemuri et al., 2011) auch unter Kontrolle von Alter und Bildung (Bos et al., 2018). Dem gegenüber stehen Studien, welche Assoziationen von t-Tau mit visuell-räumlicher Gedächtnisleistung (Pettigrew et al., 2015) oder exekutiven Funktionen (Schott et al., 2010) berichteten. Hierbei soll angemerkt werden, dass in vorliegender Arbeit relevante Effekte (Korrelationen mit mnestischen Funktionen und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit) bei vergleichsweise kleiner Stichprobengröße keine statistische Signifikanz erreichten.

Der erwähnte mittlere signifikante Zusammenhang von t-Tau und Laktat im CSF ist bisher in einer Arbeit in inverser Form bei Patienten mit ADD berichtet worden. Liguori und Kollegen (2015) fanden eine negative Assoziation der genannten Parameter bei 145 ADD-Patienten, in einer Kontrollgruppe (welche allerdings aus neurologischen Patienten ohne klare diagnostische Zuordnung bestand) konnte der Zusammenhang nicht bestätigt werden. Zudem zeigten sich in erwähnter Arbeit höhere Laktat-Werte für ADD-Patienten gegenüber kognitiv gesunden Kontrollen, was sich in den Daten der vorliegenden Arbeit inferenzstatistisch nicht bestätigen ließ ( $M_{ADD} = 1.79$ ,  $SD = 0.26$  vs  $M_{KGK} = 1.70$ ,  $SD = 0.26$ ;  $p = 0.160$  im Mann-Whitney-U-Test bei Verletzung der Normalverteilungsannahme in der Gruppe der Patienten mit ADD), in einer älteren Arbeit an einer kleinen Stichprobe (17 ADD-Patienten und 17 gesunde Kontrollen) jedoch in dieser Form bereits aufgezeigt wurde (Redjems-Bennani et al., 1998). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang neben etwaigen Dysbalancen im zerebralen Energiemetabolismus auch die Infektionshypothese zur Genese der AD. Diese postuliert, dass chronischen oder latenten ZNS-Infektionen (etwa verursacht durch Herpes-Viridae, Chlamydien oder Spirochäten) eine entscheidende Rolle in der Verursachung neuropathologischer Veränderungen in den Gehirnen von Patienten mit ADD zuzuschreiben ist (Fulop et al., 2018; Itzhaki et al., 2016).

Weiter zeigte sich eine kleine bis mittlere Korrelation zwischen t-Tau im CSF und eGFR bzw. Kreatinin (negativer bzw. positiver Zusammenhang, je ohne statistische Signifikanz). Während es deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen chronischer renaler Dysfunktion und kognitivem Abbau gibt (Etgen et al., 2012) und diverse Pathomechanismen für das gehäufte Auftreten von dementiellen Syndromen bei Patienten mit Nierenerkrankungen diskutiert werden (unter anderem renal vermittelte vaskuläre Schädigungen und urämische Neurotoxizität; Zhang et al., 2020), sind keine direkten Zusammenhänge zwischen renaler Funktion und t-Tau im CSF bei kognitiv Gesunden beschrieben.

Zuletzt zeigten sich in der Gruppe der KGK bei Männern deutlich höhere t-Tau-Werte als bei Frauen (Effekt ohne statistische Signifikanz). In der aktuellen Literatur liegen für entsprechende, kognitiv unbeeinträchtigte Stichproben und für Patienten mit MCI oder subjektiven kognitiven Defiziten Hinweise auf höhere t-Tau-Werte bei Frauen vor, wobei dieser Effekt möglicherweise ApoE- $\epsilon$ 4-vermittelt ist (Damoiseaux et al., 2012; Mofrad et al., 2020). Hier soll angemerkt werden, dass in der vorliegenden Stichprobe prädominant Männer untersucht wurden (75%, Rekrutierung mehrheitlich aus Urologie) und zudem keine ApoE-Genotypisierung der Patienten durchgeführt wurde, wodurch Vergleichbarkeit und Generalisierbarkeit der erhobenen Daten in Bezug auf diese Fragestellung eingeschränkt ist.

Auf Gruppenebene zeigten sich zudem deutlich höhere t-Tau-Werte (wenn auch ohne statistische Signifikanz) bei relevanter Nikotinanamnese, aHT und Hypercholesterinämie. Während die genannten Faktoren jeweils als Risikofaktor für die ADD gelten (s. Kapitel 1.1.4), sind die Auswirkungen auf t-Tau im CSF nur sehr eingeschränkt untersucht worden. Eine jüngere Arbeit (Wu et al., 2020) fand hierbei keinen Unterschied in den t-Tau-Leveln im CSF zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern (wobei die entsprechende Kategorisierung unabhängig vom Ausmaß der Raucheranamnese getroffen wurde). Bezüglich aHT zeigten sich in einer Untersuchung an 115 kognitiv Unbeeinträchtigten gleiche Anteile an Patienten mit aHT zwischen einer Gruppe mit höheren gegenüber einer Gruppe mit niedrigeren t-Werten im CSF (Trennwert bei 350 pg/mL; Glodzik et al., 2012). In einem Kollektiv von Patienten mit ADD zeigte sich eine Assoziation erhöhter t-Tau-Werte mit aHT, wobei der Effekt durch ApoE- $\epsilon$ 4 vermittelt war (Kester et al., 2010). Für Auswirkungen einer Hypercholesterinämie auf t-Tau im CSF bei kognitiv Gesunden liegen nach Kenntnis des Verfassers keine Daten vor. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass bei lediglich drei Individuen mit Hypercholesterinämie innerhalb der Teilstichprobe der KGK keine adäquate Schlussfolgerung aus dem genannten Effekt gezogen werden kann. Nikotinkonsum, aHT und Hypercholesterinämie fallen jeweils unter die Gruppe (kardio)vaskulärer Risikofaktoren. Bos und Kollegen (2019) fanden in einer Längsschnittuntersuchung an kognitiv Gesunden

zwar keine Baseline-Zusammenhänge zwischen einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren (u.a. aHT) mit t-Tau im CSF, jedoch konnte ein kumulativer kardiovaskulärer Risiko-Score den Anstieg von t-Tau-Werten (jedoch nicht von Amyloidmarkern) im CSF im zeitlichen Verlauf vorhersagen. Diese Assoziation von vaskulärem Risikoprofil und Tau-Pathologie bei kognitiv Gesunden wird unterstützt durch eine kürzlich veröffentlichte Arbeit, welche mittels Tau-PET die Effekte des kardiovaskulären Risikoprofils auf die zerebrale Tau-Pathologie untersucht und Hinweise auf entsprechende Interaktionen gefunden hat (Rabin et al., 2019). Zusammenfassend weisen Daten aus vorliegender Arbeit und genannten Studien darauf hin, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren, möglicherweise über mikrovaskuläre zerebrale Pathologien und konsekutiv neuronale Schädigungen einzeln oder kumulativ in erhöhten t-Tau-Spiegeln münden.

#### **4.3 Zusammenhänge mit und Einflüsse auf t-Tau bei Patienten mit ADD**

Bei Patienten mit ADD zeigte sich, im Gegensatz zu den KGK, für t-Tau und  $A\beta_{1-42}$  im CSF kein Zusammenhang. Auch dieses Ergebnis ist in Einklang mit der genannten Arbeit von Sunderland und Kollegen, welche neben gesunden Kontrollen (hier ein positiver Zusammenhang) auch 136 Patienten mit ADD untersucht hatten (2011). Dieser Unterschied im Zusammenhang zwischen KGK und Patienten mit ADD kann in der möglicherweise ausgeprägten Heterogenität von Krankheitsdauer und Krankheitsdynamik innerhalb der jeweiligen ADD-Stichproben begründet sein. Tau- und Amyloidpathologie werden im Rahmen der AD als dynamisch verbundene, jedoch zeitlich nicht streng parallele pathophysiologische Prozesse verstanden (Buchhave et al., 2012). Demnach könnten Zusammenhänge zwischen t-Tau und  $A\beta_{1-42}$  bei statistischer Betrachtung von Patienten mit ADD in verschiedenen Krankheitsstadien abgeschwächt oder maskiert werden.

Die genannten schwachen Zusammenhänge von mnestischen Funktionen und der Konzentration von t-Tau im CSF stehen nur teilweise in Einklang mit Befunden aus Arbeiten

zu verwandten Fragestellungen. Während in einer Arbeit an 98 Patienten mit ADD keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen kognitiven Testwerten und t-Tau im CSF festgestellt wurden (unter Kontrolle der Variable Alter; Vemuri et al., 2009), weisen neuere Arbeiten auf eine Assoziation von Tau-Pathologie und kognitiven Defiziten hin. Vemuri und Kollegen fanden in einer jüngeren Arbeit (2011) – ebenfalls unter Kontrolle des Alters der Teilnehmer – schwache, bei hoher Teilnehmerzahl (n=290) jedoch signifikante Zusammenhänge zwischen t-Tau im CSF und MMSE, verbalem Lernen, Benennen und kognitiver Flexibilität. Einschränkend muss angemerkt werden, dass in dieser Stichprobe neben ADD- auch MCI-Patienten einbezogen wurden, die Vergleichbarkeit mit den hier vorliegenden Daten daher eingeschränkt ist. Neuere Daten aus Tau-PET-Studien weisen ebenso auf einen Zusammenhang von mit CSF-t-Tau korrelierter zerebraler Tau-Last und kognitiven Einschränkungen hin (Bejanin et al., 2017; Brier et al., 2016). Im Vergleich zu den Zusammenhängen von Kognition und t-Tau im CSF bei den KGK im Rahmen der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass das Ausmaß des Zusammenhanges mit verbalem Lernen, verbalem Abrufen und dem MMSE als Maß für globale kognitive Leistungsfähigkeit zwar höhere Ausmaße erreicht, bei deutlich geringerer Stichprobengröße jedoch statistische Signifikanz verfehlt. Angemerkt werden soll, dass unter Kontrolle von Alter und Bildungsgrad in keiner Teilstichprobe der vorliegenden Arbeit kognitive Testwerte t-Tau im CSF adäquat vorhersagen konnten. Zusammengenommen weisen Daten aus vorliegender Arbeit und der existierenden Literatur auf einen möglichen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und t-Tau im CSF bei Patienten mit ADD und KGK hin.

Die genannte Korrelation von Krankheitsdauer mit t-Tau im CSF ist in Einklang mit existierender Literatur zu sehen. Während Sunderland und Kollegen in ihrer Studie an 131 Patienten mit ADD keinen Zusammenhang zwischen den erwähnten Parametern fanden (2003) und zudem in einer älteren Arbeit – an lediglich 29 Patienten - in sequentiellen Lumbalpunktionen im Abstand von zwei Jahren stabile t-Tau-Konzentrationen im CSF maßen (Sunderland et al., 1999), finden sich in der jüngeren Literatur Hinweise auf einen



Zusammenhang. Bouwman et al. untersuchten in einem Kollektiv von 50 Patienten mit ADD und 38 Patienten mit MCI ebenfalls in einem Abstand von etwa zwei Jahren die Level von t-Tau im CSF und fanden ein Anstieg über die Zeit (Bouwman et al., 2007). Dies ist in Einklang mit aktuellen PET-Studien zur Akkumulation und Ausbreitung der Tau-Pathologie im menschlichen Gehirn zu sehen (Cho et al., 2016, 2018), welche sich in erhöhter Konzentration im CSF widerspiegeln könnte. Es ist jedoch auf eine eingeschränkte Vergleichbarkeit dieser Messmethoden der Tau-Pathologie hinzuweisen; CSF-Konzentrationen sollten hierbei als dynamischer, PET-Daten als kumulativer Marker betrachtet werden.

Mehrere Arbeiten weisen darauf hin, dass bei der ADD höhere t-Tau-Konzentrationen mit stärkerer Krankheitsaktivität oder -dynamik assoziiert sind. Meist wurde hierbei die Krankheitsaktivität über die Rate des kognitiven Abbaus operationalisiert. So fanden sich unter 142 Patienten mit ADD höhere Abbauraten im MMSE bei denjenigen Teilnehmern, welche zu Beginn der Studie t-Tau Werte im obersten Quartil aufwiesen (Sämgård et al., 2010). In einem vergleichbaren Studiendesign fanden Degerman und Kollegen bei 196 Patienten mit ADD oder MCI ein erhöhtes Risiko für einen deutlichen kognitiven Abbau bei Patienten mit höheren t-Tau-Leveln zu Studienbeginn (2014). Eine jüngere Arbeit fand in einer Stichprobe von 129 Patienten mit ADD eine Assoziation von t-Tau im CSF mit dem Krankheitsprogress über drei Jahre, gemessen mittels kognitiven Abbaus (Wattmo et al., 2020), einschränkend fand sich dieser Zusammenhang jedoch nur bei APOE- $\epsilon$ 4 Trägern. In vorliegender Arbeit nun wurde die Krankheitsdynamik mittels Quotienten aus kognitiven Testwerten (jeweils max. Wert abzüglich erreichter Werte im Sinne des kognitiven Defizits) und Krankheitsdauer operationalisiert (s. Kapitel 2.6). Hierbei sollten höhere Werte in den erstellten Variablen eine höhere Krankheitsdynamik reflektieren. Interessanterweise bestanden negative Assoziationen zu den t-Tau Konzentrationen im CSF. Möglicherweise ist dieser im Vergleich zur aufgeführten Literatur gegensätzliche Effekt auf die Gewichtung der Variable Krankheitsdauer zurückzuführen; diese war im Rahmen der vorliegenden Arbeit

positiv mit t-Tau im CSF korreliert und wurde in der mathematischen Operationalisierung der Krankheitsdynamik im Nenner angeführt.

Während in der Teilstichprobe der KGK kein Teilnehmer eine relevante depressive Symptomatik aufwies, bestand unter den Patienten mit ADD bei etwa einem Drittel der Patienten die komorbide Diagnose einer Depression (die Literatur hierzu gibt Werte zwischen 12.7 und 42% an; Chi et al., 2015). Interessanterweise zeigten sich bei diesem Teil der Patienten mit ADD Hinweise auf höhere t-Tau-Werte (Effekt ohne statistische Signifikanz). Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit zu affektiver Symptomatik und verschiedenen Amyloid- und Tau-Biomarkern im Rahmen der A/T/N-Klassifikation (Jack et al., 2018) bei AD und MCI konnte – gegensätzlich zum genannten Teilergebnis - keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen t-Tau im CSF und Depression feststellen (Banning et al., 2019). Gleichzeitig bestehen aus Tau-PET-Studien Hinweise auf einen Zusammenhang von depressiven Symptomen und Tau-Pathologie (Babulal et al., 2020; Gatchel et al., 2017), sodass in der Zusammenschau der Befunde keine eindeutige Studienlage konstatiert werden kann.

Bezüglich des Vorliegens einer Komorbidität von T2DM bestanden in der Gruppe der Patienten mit ADD höhere t-Tau-Werte (jedoch ohne statistische Signifikanz) bei Nicht-Diabetikern. Dem gegenüber steht der weiter oben dargestellte Befund bei den KGK, wobei hier anzumerken ist, dass bei lediglich 3 aus 36 Teilnehmern der KGK die Diagnose T2DM bestand. Wie eingangs dargestellt, weisen neuere Daten darauf hin, dass bei Patienten mit klinisch möglicher oder wahrscheinlicher AD Zeichen einer Tauopathie (gemessen mittels Tau-PET) mit stärkeren metabolisch-diabetischen Veränderungen assoziiert sind. Die Interpretierbarkeit der Befunde vorliegender Arbeit muss hierbei als deutlich eingeschränkt betrachtet werden, wurden doch keine direkten metabolischen Marker (etwa der HbA1c-Wert) erfasst, sondern lediglich die vorbestehenden Diagnosen der Patienten.

#### 4.4 Alter und t-Tau

Eine Kernfragestellung der Arbeit war die Untersuchung einer möglichen Altersabhängigkeit von t-Tau im CSF. Hierbei zeigte sich ein kleiner bis mittlerer Effekt bei den KGK ( $r = 0.23$ ), eine Stichprobengröße von 146 Patienten wäre hier nach post-hoc Poweranalysen für das Erreichen statistischer Signifikanz notwendig gewesen. Sjögren und Mitarbeiter fanden in ihrer Stichprobe (231 Teilnehmer, 21-90 Jahre, MMSE als Kontrollmaß für kognitive Gesundheit) einen Zusammenhang von  $r = 0.6$ . Shoji und Kollegen (2002) stellten in ihrer Untersuchung an 181 Teilnehmern (keine kognitive Testung im Sinne eines Screening-Verfahrens oder einer neuropsychologischen Untersuchung) mittels Regressionsanalyse einen signifikanten Effekt des Alters auf t-Tau im CSF fest, es wurden jedoch keine beta-Koeffizienten zur quantitativen Einschätzung desselben angegeben. Die visuelle Interpretation des entsprechenden Streudiagramms lässt hierbei auf einen kleinen bis mittleren Zusammenhang schließen. Einen ähnlichen Effekt ( $r = 0.22$ ) wie in der vorliegenden Studie fanden Mattsson et al. (2009) in der Kontrollgruppe ( $n = 304$ ) im Rahmen einer großangelegten Arbeit zu CSF-Biomarkern bei Patienten mit MCI. Hierbei muss einschränkend angemerkt werden, dass ein MMSE von bereits 26 bereits als Einschlusskriterium für kognitive Gesundheit genügte. Dem gegenüber wurde in einer weiteren Arbeit ( $n = 105$ ) kein Zusammenhang der genannten Variablen gefunden (Burkhard et al., 2004), hier wurde kein psychometrisches Maß zur Gewährleistung kognitiver Gesundheit erhoben. Vor dem Hintergrund der genannten Arbeiten erscheint der in den vorliegenden Daten gefundene kleine bis mittlere Zusammenhang von Alter und t-Tau im CSF plausibel; er fällt hierbei tendenziell geringer aus als in den genannten Arbeiten, welche die kognitive Gesundheit mittels kognitiven Screenings kontrolliert hatten. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in den dargestellten Arbeiten möglicherweise auch Patienten eingeschlossen wurden, welche unter einem neurodegenerativen Prozess litten, ohne dass dieser mittels MMSE detektiert werden konnte - sodass ältere und tatsächlich neuropsychiatrisch erkrankte Teilnehmer mit entsprechend höheren t-Tau-Werten

miteingeschlossen wurden. Eine Zusatzanalyse unter Einbezug von zehn ADD-Patienten mit einem MMSE-Wert von mindestens 28 Punkten erbrachte keinen signifikant veränderten Korrelationskoeffizienten, was unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl jedoch nicht eingehend interpretiert werden kann.

In der Teilstichprobe der Patienten mit ADD zeigte sich kein Zusammenhang von Alter und t-Tau im CSF, dies deckt sich mit Ergebnissen von Mattson et al. (2009), welche in einem Kollektiv von 529 Patienten mit ADD keine Assoziation berichteten. In der Zusammenschau von Befunden aus vorliegender Arbeit und dargestellter Literatur bei kognitiv Gesunden und Patienten mit ADD erscheint plausibel, dass auch im normalen Alterungsprozess im Rahmen von glialer Aktivierung mit Entzündungsprozessen, mitochondrialer Dysfunktion oder oxidativen Schäden (Mattson und Arumugam, 2018) über neuronale Schädigung t-Tau-Werte im CSF ansteigen. Im Falle der AD kommt es altersunabhängig pathophysiologisch zu erhöhten Werten, sodass sich etwaige Altersunterschiede womöglich ausgleichen. Zudem ist die AD eine Erkrankung des höheren Lebensalters, sodass sich die Streuung von Altersunterschieden bei Krankheitsbeginn in einem niedrigeren Bereich bewegen dürfte als über die gesamte Lebensspanne betrachtet.

#### **4.5 Deep White Matter Hyperintensities und t-Tau**

Die Rolle von zerebralen mikrovaskulären Schädigungen, bildgebend an DWMH festgemacht, ist Gegenstand jüngerer Diskussionen im Rahmen der Pathogenese der AD. Während diskutiert wird, dass Amyloid-Pathologie und WMH unabhängige, aber additive Faktoren in der Krankheitsentstehung der ADD sind (Roseborough et al., 2017), ist gleichzeitig die Rolle des Tau-Proteins weder in Längs- noch Querschnittsuntersuchungen ausreichend untersucht und verstanden (Soldan et al., 2020). Geht man von neuronalen Schädigungen infolge systemischer oder zerebraler Gefäßpathologien aus, erscheint eine t-Tau-Erhöhung hierbei plausibel. Um einen möglichen Zusammenhang von zerebralen mikrovaskulären Schädigungen und t-Tau zu untersuchen, wurde in vorliegender Arbeit im

Teilkollektiv der Patienten mit ADD die t-Tau-Konzentration in Abhängigkeit von Vorliegen und Ausmaß der DWMH analysiert. Hierbei zeigten sich – auch unter Kontrolle von Erkrankungsdauer und MMSE – höhere t-Tau-Werte bei Vorliegen von DWMH, welche in dieser Form nicht für die Amyloidmarker  $A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{1-40}$  oder deren Ratio replizierbar waren. In einer großen Arbeit an 547 Patienten mit ADD zeigte sich in Regressionsmodellen unter Kontrolle von Alter, Geschlecht und dem Ausmaß der temporalen Atrophie kein Einfluss von WMH auf t-Tau im CSF (Kester et al., 2014). Während sich dieses Ergebnis nicht mit den Daten der vorliegenden Arbeit deckt, bestehen kritische Unterschiede im Untersuchungsdesign. So wurden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich DWMH analysiert, da diesen deutlicher mikroangiopathische Veränderungen zu Grunde liegen, als es bei periventrikulären Läsionen der Fall zu sein scheint (Kim et al., 2008). Zudem wurde in entsprechenden Regressionsmodellen auch die Erkrankungsdauer als Kontrollvariable mit einbezogen, nachdem diese in Korrelationsanalysen mit t-Tau assoziiert war. Übereinstimmend mit vorliegenden Daten zeigte sich in der genannten Arbeit kein Zusammenhang von  $A\beta_{1-42}$  mit WMH. Eine deutlich kleinere Studie ( $n = 78$ ) an einer heterogenen Stichprobe aus gesunden Kontrollen und Patienten mit MCI oder ADD fand bei höheren Fazekas-Scores für DWMH höhere t-Tau-Werte im CSF (Radanovic et al., 2017). Neben der geringen Zahl an Patienten mit ADD ( $n = 14$ ) muss kritisch angemerkt werden, dass dieser Effekt für alle Teilnehmer, unabhängig der Krankheitsentität und ohne Subgruppenanalyse berichtet wird. Jüngere Daten weisen ebenso auf einen Zusammenhang von (vaskulären) Schädigungen der weißen Substanz und Tau-Pathologie hin. So zeigte sich in einer PET-Untersuchung an 59 kognitiv Gesunden und 10 Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen ein Zusammenhang zwischen kortikaler Tau-Last und Schädigungen der weißen Substanz (Strain et al., 2018). In einer weiteren Arbeit an 61 Patienten mit kognitiven Einschränkungen und subkortikalen vaskulären Läsionen (WMH, Lakunen und Mikroblutungen) bestand ebenso ein Zusammenhang im Ausmaß ebendieser Läsionen und der kortikalen Tau-Last (Kim et al., 2018). In der Zusammenschau aus den genannten Ergebnissen zu DWMH und t-Tau sowie den dargestellten Befunden in der Teilstichprobe

der KGK zu kardiovaskulären Risikofaktoren und t-Tau (höhere Konzentrationen bei relevanter Raucheranamnese, aHT und Hypercholesterinämie) erscheint ein Zusammenhang von (mikro)vaskulärer Pathologie als gemeinsame Endstrecke der genannten Faktoren mit t-Tau im Liquor plausibel.

#### **4.6 Trennschärfe der CSF-Biomarker hinsichtlich KGK und Patienten mit ADD**

Auch wenn im klinischen Alltag die Differentialdiagnose der ADD gegenüber anderen Demenzerkrankungen oder auch dem MCI im Vordergrund steht, besitzt die Abgrenzung der ADD gegenüber gesunden Kontrollen in der grundsätzlichen Bewertung liquordiagnostischer Parameter einen kritischen Stellenwert. In diesem Sinne wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die diagnostische Wertigkeit des Tau-Proteins allein und in Relation mit weiteren Biomarkern der AD evaluiert.

Shaw und Kollegen untersuchten die Trennschärfe etablierter Biomarker der AD im CSF bei 56 autopsisch bestätigten ADD-Patienten gegenüber 52 kognitiv gesunden Kontrollen (2009). Hierbei erhielten sie für t-Tau eine AUC von *0.831*. Dies entspricht der Größenordnung der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Kennzahl (*0.889*). Gleiches gilt für  $A\beta_{1-42}$  (*0.913* vs. *0.942*) und p<sub>181</sub>-Tau (*0.753* vs. *0.804*). Geht man davon aus, dass die Autopsie der Goldstandard für die Diagnosesicherheit der ADD darstellt, kann man vor dem Hintergrund der Daten von Shaw et al. eine hohe Güte der diagnostischen Gruppierung und Messgenauigkeit für die vorliegende Arbeit konstatieren. In Einklang mit diesen Ergebnissen steht eine weitere umfangreiche Arbeit, in welcher 150 Patienten mit ADD (klinische Diagnose) 100 gesunden Kontrollen gegenübergestellt wurden (Hulstaert et al., 1999). Hierbei ergab sich für  $A\beta_{1-42}$  eine AUC von *0.847*, für t-Tau von *0.824*. Einschränkend muss hierbei angemerkt werden, dass keine Angaben über Einschlusskriterien der gesunden Kontrollteilnehmer gemacht wurden.

Während  $A\beta_{1-40}$  weder im Rahmen der vorliegenden Daten (kein Gruppenunterschied zwischen Subgruppen, keine signifikante Trennschärfe in ROC-Analysen) noch anhand vorliegender Literatur (Olsson et al., 2016; Shoji et al., 1998) zur Unterscheidung gesunder Kontrollen von Patienten mit ADD geeignet ist, spielt es eine wichtige Rolle in der Interpretation von für die AD relevanten Biomarker. Im Sinne eines Korrektivs für interindividuelle Unterschiede im Amyloid-Metabolismus gilt die Ratio von  $A\beta_{1-42}$  zu  $A\beta_{1-40}$  als etablierter, der Konzentration von  $A\beta_{1-42}$  überlegener Biomarker der AD (Hansson et al., 2019). Interessanterweise zeigte sich in den Daten der vorliegenden Arbeit durch den Einbezug von  $A\beta_{1-40}$  als Ratio von t-Tau/ $A\beta_{1-40}$  die höchste Trennschärfe der einzelnen oder kombinierten Biomarker in der Gegenüberstellung von Patienten mit ADD und KGK. Hierbei bestand nicht nur auf deskriptiver, sondern auch auf inferenzstatistischer Ebene eine Überlegenheit der t-Tau/ $A\beta_{1-40}$ -Ratio gegenüber t-Tau allein. Nach Kenntnis des Verfassers wurden keine Arbeiten zur diagnostischen Wertigkeit dieses Verhältnisses in den genannten Patientengruppen veröffentlicht. Eine mögliche Erklärung für den dargestellten Befund wäre die Interpretation von  $A\beta_{1-40}$  als AD-unspezifischer Drainagemarker in den Liquor, welcher die diagnostische Wertigkeit von einem Neurodegenerationsmarker wie t-Tau erhöhen kann. Auffällig ist die Tatsache, dass in der vorliegenden Stichprobe die Ratio aus  $A\beta_{1-42}$  zu  $A\beta_{1-40}$  nicht besser zwischen Gesunden und Kontrollen unterschied als  $A\beta_{1-42}$  allein. Erklärend dürfe hierbei die bereits exzellente Trennschärfe von  $A\beta_{1-42}$  in dem untersuchten Kollektiv sein; als Einschlusskriterium für die Gruppe der Patienten mit ADD bestand bereits eine  $A\beta_{1-42}$ -Konzentration von  $< 600$  pg/ml.

#### **4.7 Generelle Diskussion & Ausblick**

Die vorliegende Arbeit zeigt verschiedene Zusammenhänge mit und Einflussfaktoren auf die Konzentration von t-Tau im Liquor bei Gesunden und Patienten mit ADD auf, welche in der klinischen Praxis im Rahmen von grenzwertigen Befunden einen wertvollen differentialdiagnostischen Hinweis darstellen können. Hervorzuheben und in zukünftigen Studien weiter herauszuarbeiten sind hierbei insbesondere die Rolle von kardiovaskulären

Risikofaktoren, des Alters sowie der Erkrankungsdauer und des kognitiven Leistungsniveaus. Zudem deuten Ergebnisse aus Diskriminationsanalysen auf eine möglicherweise verbesserte diagnostische Trennschärfe von t-Tau durch statistische Korrektur mittels der Konzentration von A $\beta$ <sub>1-40</sub> hin.

Die Generalisierbarkeit der dargestellten Ergebnisse ist vor dem Hintergrund einer insgesamt 144 Patienten umfassenden, monozentrisch erhobenen Stichprobe eingeschränkt, gerade in der Substichprobe der KGK finden sich lediglich 36 Teilnehmer, sodass weitere Arbeiten die genannten Einflussfaktoren in größeren Stichproben, idealerweise in Längsschnittdesigns, evaluieren sollten. Der Einsatz von Strukturgleichungsmodellen in der Entschlüsselung der multifaktoriellen Genese von t-Tau-Erhöhungen wäre bei entsprechender Stichprobengröße ein geeignetes statistisches Mittel. Als weitere Einschränkung ist die Beschränkung der Analysen auf die Körperflüssigkeit CSF zu nennen, neuere Erkenntnisse deuten auch auf einen diagnostischen Nutzen von t-Tau im peripheren Blut hin (Molinuevo et al., 2018). Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten kernspintomographischen Analysen deuten auf einen Zusammenhang von DWMH als Stellvertretervariable für mikrovaskuläre Schäden und t-Tau hin. Diese Assoziation wurde jedoch nicht bei kognitiv Gesunden, sondern allein an Patienten mit ADD untersucht, sodass in Folgeuntersuchungen eine Evaluation dieses Zusammenhangs in weiteren Kollektiven erfolgen sollte.



## **Publikation**

Daten aus der vorliegenden Schrift sind in folgende Publikation eingegangen:

Zebhauser PT, Berthele A, Franz MS, Goldhardt O, Diehl-Schmid J, Priller J, Ortner M, Grimmer T (2021): Age-dependency of total Tau in the cerebrospinal fluid is corrected by amyloid-beta 1-40: A correlational study in healthy adults. *Journal of Alzheimer's Disease* 83 (2021) 155–162

DOI 10.3233/JAD-210286

## Literatur

- Akoudad, S., Wolters, F.J., Viswanathan, A., de Bruijn, R.F., van der Lugt, A., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Ikram, M.A., und Vernooij, M.W. (2016). Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol* 73, 934–943.
- Alexopoulos, P., Kriett, L., Haller, B., Klupp, E., Gray, K., Grimmer, T., Laskaris, N., Förster, S., Perneczky, R., Kurz, A., et al. (2014). Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 10, 684–689.
- Almeida, O.P., Hankey, G.J., Yeap, B.B., Golledge, J., und Flicker, L. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational Psychiatry* 7, e1117.
- Alzheimer Disease International (2018). World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers.
- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., Orgogozo, J.-M., Stern, Y., und Dartigues, J.-F. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain* 137, 1167–1175.
- Anstey, K.J., Cherbuin, N., Budge, M., und Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 12, e426-437.
- Aschenbrenner, A.J., Gordon, B.A., Benzinger, T.L.S., Morris, J.C., und Hassenstab, J.J. (2018). Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology* 91, 859–866.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., und Lange, K.W. (2000). RWT - Regensburger Wortflüssigkeits-Test (Hogrefe).
- Babulal, G.M., Roe, C.M., Stout, S.H., Rajasekar, G., Wisch, J.K., Benzinger, T.L.S., Morris, J.C., und Ances, B.M. (2020). Depression is Associated with Tau and Not Amyloid Positron Emission Tomography in Cognitively Normal Adults. *J. Alzheimers Dis.* 74, 1045–1055.
- Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A.M., Sabates, J., und Clare, L. (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Banning, L.C.P., Ramakers, I.H.G.B., Deckers, K., Verhey, F.R.J., und Aalten, P. (2019). Affective symptoms and AT(N) biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic literature review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 107, 346–359.
- Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L.S., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C., Marcus, D.S., Cairns, N.J., Xie, X., Blazey, T.M., et al. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 367, 795–804.
- Beck, A.T., Steer, R.A., und Brown, G.K. (2006). Beck Depressions-Inventar II (Hogrefe).
- Behl, P., Bocti, C., Swartz, R.H., Gao, F., Sahlas, D.J., Lanctot, K.L., Streiner, D.L., und Black, S.E. (2007). Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function decline in treated Alzheimer patients. *Arch. Neurol.* 64, 266–272.
- Bejanin, A., Schonhaut, D.R., La Joie, R., Kramer, J.H., Baker, S.L., Sosa, N., Ayakta, N., Cantwell, A., Janabi, M., Lauriola, M., et al. (2017). Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain* 140, 3286–3300.
- Bekris, L.M., Yu, C.-E., Bird, T.D., und Tsuang, D.W. (2010). Genetics of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23, 213–227.
- Berry, D.T.R., Allen, R.S., und Schmitt, F.A. (1991). Rey-Osterrieth complex figure: Psychometric characteristics in a geriatric sample. *Clinical Neuropsychologist* 5, 143–153.
- Bi, C., Bi, S., und Li, B. (2019). Processing of Mutant  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein and the Clinicopathological Features of Familial Alzheimer's Disease. *Aging Dis* 10, 383–403.
- Bilgel, M., An, Y., Lang, A., Prince, J., Ferrucci, L., Jedynak, B., und Resnick, S.M. (2014). Trajectories of Alzheimer disease-related cognitive measures in a longitudinal sample. *Alzheimers Dement* 10, 735-742.e4.

- Birks, J.S., und Harvey, R.J. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Birks, J.S., Chong, L.Y., und Evans, J.G. (2015). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Blennow, K., Dubois, B., Fagan, A.M., Lewczuk, P., de Leon, M.J., und Hampel, H. (2015). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 11, 58–69.
- Bos, I., Vos, S.J.B., Jansen, W.J., Vandenberghe, R., Gabel, S., Estanga, A., Ecaz-Torres, M., Tomassen, J., den Braber, A., Lleó, A., et al. (2018). Amyloid- $\beta$ , Tau, and Cognition in Cognitively Normal Older Individuals: Examining the Necessity to Adjust for Biomarker Status in Normative Data. *Front. Aging Neurosci.* 10.
- Bos, I., Vos, S.J.B., Schindler, S.E., Hassenstab, J., Xiong, C., Grant, E., Verhey, F., Morris, J.C., Visser, P.J., und Fagan, A.M. (2019). Vascular risk factors are associated with longitudinal changes in cerebrospinal fluid tau markers and cognition in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 15, 1149–1159.
- Bouwman, F.H., van der Flier, W.M., Schoonenboom, N.S.M., van Elk, E.J., Kok, A., Rijmen, F., Blankenstein, M.A., und Scheltens, P. (2007). Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology* 69, 1006–1011.
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., und Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 112, 389–404.
- Braak, H., Thal, D.R., Ghebremedhin, E., und Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 70, 960–969.
- Brier, M.R., Gordon, B., Friedrichsen, K., McCarthy, J., Stern, A., Christensen, J., Owen, C., Aldea, P., Su, Y., Hassenstab, J., et al. (2016). Tau and A $\beta$  imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 8.
- Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, A.K., Blennow, K., und Hansson, O. (2012). Cerebrospinal fluid levels of  $\beta$ -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 98–106.
- Burkhard, P.R., Fournier, R., Mermillod, B., Krause, K.-H., Bouras, C., und Irminger, I. (2004). Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 concentrations in healthy subjects: delineation of reference intervals and their limitations. *Clin. Chem. Lab. Med.* 42, 396–407.
- Byers, A.L., und Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 7, 323–331.
- Cai, Z., Qiao, P.-F., Wan, C.-Q., Cai, M., Zhou, N.-K., und Li, Q. (2018). Role of Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 63, 1223–1234.
- Cao, J., Hou, J., Ping, J., und Cai, D. (2018). Advances in developing novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 13, 64.
- Cappa, S.F. (2018). The Quest for an Alzheimer Therapy. *Front Neurol* 9, 108.
- Carroll, J.C., Iba, M., Bangasser, D.A., Valentino, R.J., James, M.J., Brunden, K.R., Lee, V.M.-Y., und Trojanowski, J.Q. (2011). Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. *J. Neurosci.* 31, 14436–14449.
- Cataldo, J.K., Prochaska, J.J., und Glantz, S.A. (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: An analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis* 19, 465–480.
- Chi, S., Wang, C., Jiang, T., Zhu, X.-C., Yu, J.-T., und Tan, L. (2015). The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res* 12, 189–198.

- Cho, H., Choi, J.Y., Hwang, M.S., Kim, Y.J., Lee, H.M., Lee, H.S., Lee, J.H., Ryu, Y.H., Lee, M.S., und Lyoo, C.H. (2016). In vivo cortical spreading pattern of tau and amyloid in the Alzheimer disease spectrum. *Ann. Neurol.* *80*, 247–258.
- Cho, H., Lee, H.S., Choi, J.Y., Lee, J.H., Ryu, Y.H., Lee, M.S., und Lyoo, C.H. (2018). Predicted sequence of cortical tau and amyloid- $\beta$  deposition in Alzheimer disease spectrum. *Neurobiol Aging* *68*, 76–84.
- Chung, M.-C., Yu, T.-M., Shu, K.-H., Wu, M.-J., Chang, C.-H., Muo, C.-H., und Chung, C.-J. (2017). Hyponatremia and increased risk of dementia: A population-based retrospective cohort study. *PLoS One* *12*.
- Ciechanover, A., und Kwon, Y.T. (2015). Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Experimental & Molecular Medicine* *47*, 147.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Psychology Press).
- Congdon, E.E., und Sigurdsson, E.M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* *14*, 399–415.
- Crutch, S.J., Lehmann, M., Schott, J.M., Rabinovici, G.D., Rossor, M.N., und Fox, N.C. (2012). Posterior Cortical Atrophy. *Lancet Neurol* *11*, 170–178.
- Cummings, J., Lee, G., Ritter, A., und Zhong, K. (2018). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimers Dement* *4*, 195–214.
- Cummings, J.L., Morstorf, T., und Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther* *6*, 37.
- Damoiseaux, J.S., Seeley, W.W., Zhou, J., Shiner, W.R., Coppola, G., Karydas, A., Rosen, H.J., Miller, B.L., Kramer, J.H., Greicius, M.D., et al. (2012). Gender modulates the APOE  $\epsilon$ 4 effect in healthy older adults: convergent evidence from functional brain connectivity and spinal fluid tau levels. *J. Neurosci.* *32*, 8254–8262.
- DeCarli C., Fletcher E., Ramey V., Harvey D., und Jagust W. J. (2005). Anatomical Mapping of White Matter Hyperintensities (WMH). *Stroke* *36*, 50–55.
- Degerman Gunnarsson, M., Lannfelt, L., Ingelsson, M., Basun, H., und Kilander, L. (2014). High tau levels in cerebrospinal fluid predict rapid decline and increased dementia mortality in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* *37*, 196–206.
- DeLong, E.R., DeLong, D.M., und Clarke-Pearson, D.L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* *44*, 837–845.
- Diedenhofen, B., und Musch, J. (2015). cocor: A Comprehensive Solution for the Statistical Comparison of Correlations. *PLoS One* *10*.
- Dolan, H., Crain, B., Troncoso, J., Resnick, S.M., Zonderman, A.B., und O'Brien, R.J. (2010). Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann. Neurol.* *68*, 231–240.
- Douglas, C.E., und Michael, F.A. (1991). On distribution-free multiple comparisons in the one-way analysis of variance. *Communications in Statistics - Theory and Methods* *20*, 127–139.
- Dumurgier, J., Hanseeuw, B.J., Hatling, F.B., Judge, K.A., Schultz, A.P., Chhatwal, J.P., Blacker, D., Sperling, R.A., Johnson, K.A., Hyman, B.T., et al. (2017). Alzheimer's Disease Biomarkers and Future Decline in Cognitive Normal Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease* *60*, 1451–1459.
- Durazzo, T.C., Mattsson, N., und Weiner, M.W. (2014). Smoking and increased Alzheimer's disease risk: A review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement* *10*, S122–S145.
- Etgen, T., Chonchol, M., Förstl, H., und Sander, D. (2012). Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Nephrol.* *35*, 474–482.

- Evans, D.A., Funkenstein, H.H., Albert, M.S., Scherr, P.A., Cook, N.R., Chown, M.J., Hebert, L.E., Hennekens, C.H., und Taylor, J.O. (1989). Prevalence of Alzheimer's Disease in a Community Population of Older Persons: Higher Than Previously Reported. *JAMA* 262, 2551–2556.
- Fagan, A.M., Mintun, M.A., Mach, R.H., Lee, S.-Y., Dence, C.S., Shah, A.R., LaRossa, G.N., Spinner, M.L., Klunk, W.E., Mathis, C.A., et al. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.* 59, 512–519.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., und Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods* 41, 1149–1160.
- Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I., und Zimmerman, R.A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 149, 351–356.
- Fillenbaum, G.G., van Belle, G., Morris, J.C., Mohs, R.C., Mirra, S.S., Davis, P.C., Tariot, P.N., Silverman, J.M., Clark, C.M., Welsh-Bohmer, K.A., et al. (2008). CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) The first 20 years. *Alzheimers Dement* 4, 96–109.
- Fitzpatrick, A.L., Kuller, L.H., Lopez, O.L., Diehr, P., O'Meara, E.S., Longstreth, W.T., und Luchsinger, J.A. (2009). Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch. Neurol.* 66, 336–342.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., und McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198.
- Franz, G., Beer, R., Kampfl, A., Engelhardt, K., Schmutzhard, E., Ulmer, H., und Deisenhammer, F. (2003). Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *Neurology* 60, 1457–1461.
- Fulop, T., Witkowski, J.M., Bourgade, K., Khalil, A., Zerif, E., Larbi, A., Hirokawa, K., Pawelec, G., Bocsi, C., Lacombe, G., et al. (2018). Can an Infection Hypothesis Explain the Beta Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease? *Front Aging Neurosci* 10.
- Furukawa, T.A. (2010). Assessment of mood: Guides for clinicians. *Journal of Psychosomatic Research* 68, 581–589.
- Gatchel, J.R., Donovan, N.J., Locascio, J.J., Schultz, A.P., Becker, J.A., Chhatwal, J., Papp, K.V., Amariglio, R.E., Rentz, D.M., Blacker, D., et al. (2017). Depressive Symptoms and Tau Accumulation in the Inferior Temporal Lobe and Entorhinal Cortex in Cognitively Normal Older Adults: A Pilot Study. *J. Alzheimers Dis.* 59, 975–985.
- Gilsanz, P., Mayeda, E.R., Glymour, M.M., Quesenberry, C.P., Mungas, D.M., DeCarli, C., Dean, A., und Whitmer, R.A. (2017). Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. *Neurology* 89, 1886–1893.
- Glodzik, L., Mosconi, L., Tsui, W., de Santi, S., Zinkowski, R., Pirraglia, E., Rich, K.E., McHugh, P., Li, Y., Williams, S., et al. (2012). Alzheimer's disease markers, hypertension and gray matter damage in normal elderly. *Neurobiol Aging* 33, 1215–1227.
- Glodzik, L., Rusinek, H., Pirraglia, E., McHugh, P., Tsui, W., Williams, S., Cummings, M., Li, Y., Rich, K., Randall, C., et al. (2014). Blood pressure decrease correlates with tau pathology and memory decline in hypertensive elderly. *Neurobiol. Aging* 35, 64–71.
- Gonsalvez, I., Baror, R., Fried, P., Santarnecchi, E., und Pascual-Leone, A. (2017). Therapeutic Noninvasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 14, 362–376.
- Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., Decarli, C., Greenberg, S.M., Iadecola, C., Launer, L.J., Laurent, S., Lopez, O.L., Nyenhuis, D., et al. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 42, 2672–2713.
- Gorno-Tempini, M.L., Dronkers, N.F., Rankin, K.P., Ogar, J.M., Phengrasamy, L., Rosen, H.J., Johnson, J.K., Weiner, M.W., und Miller, B.L. (2004). Cognition and Anatomy in Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol* 55, 335–346.

Gottesman, R.F., Albert, M.S., Alonso, A., Coker, L.H., Coresh, J., Davis, S.M., Deal, J.A., McKhann, G.M., Mosley, T.H., Sharrett, A.R., et al. (2017). Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol* 74, 1246–1254.

Graham, W.V., Bonito-Oliva, A., und Sakmar, T.P. (2017). Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annu. Rev. Med.* 68, 413–430.

Graves, A.B., van Duijn, C.M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Heyman, A., Jorm, A.F., Kokmen, E., Kondo, K., Mortimer, J.A., und Rocca, W.A. (1991). Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 20 Suppl 2, 48-57.

Griffanti, L., Jenkinson, M., Suri, S., Zsoldos, E., Mahmood, A., Filippini, N., Sexton, C.E., Topiwala, A., Allan, C., Kivimäki, M., et al. (2018). Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults. *NeuroImage* 170, 174–181.

Grimmer, T., Riemenschneider, M., Förstl, H., Henriksen, G., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Shiga, T., Wester, H.-J., Kurz, A., und Drzezga, A. (2009). Beta Amyloid in Alzheimer's Disease: Increased Deposition in Brain Is Reflected in Reduced Concentration in Cerebrospinal Fluid. *Biol Psychiatry* 65, 927–934.

Haense, C., Buerger, K., Kalbe, E., Drzezga, A., Teipel, S.J., Markiewicz, P., Herholz, K., Heiss, W.D., und Hampel, H. (2008). CSF total and phosphorylated tau protein, regional glucose metabolism and dementia severity in Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 15, 1155–1162.

Hall, B., Mak, E., Cervenka, S., Aigbirhio, F.I., Rowe, J.B., und O'Brien, J.T. (2017). In vivo tau PET imaging in dementia: Pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings. *Ageing Res. Rev.* 36, 50–63.

Hampel, H., Blennow, K., Shaw, L.M., Hoessler, Y.C., Zetterberg, H., und Trojanowski, J.Q. (2010). Total and Phosphorylated Tau Protein as Biological Markers of Alzheimer's Disease. *Exp Gerontol* 45, 30.

Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., und Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy* 11, 34.

Hardy, J.A., und Higgins, G.A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256, 184–185.

Harwood, D.G., Sultzer, D.L., Feil, D., Monserratt, L., Freedman, E., und Mandelkern, M.A. (2005). Frontal lobe hypometabolism and impaired insight in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 13, 934–941.

Helmstaedter, C., Lendt, M., und Lux, S. (2001). VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (Beltz).

Hesse, C., Rosengren, L., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Jensen, C., Davidsson, P., und Blennow, K. (2000). Cerebrospinal Fluid Markers for Alzheimer's Disease Evaluated after Acute Ischemic Stroke. *Journal of Alzheimer's Disease* 2, 199–206.

Hulstaert, F., Blennow, K., Ivanoiu, A., Schoonderwaldt, H.C., Riemenschneider, M., De Deyn, P.P., Bancher, C., Cras, P., Wiltfang, J., Mehta, P.D., et al. (1999). Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52, 1555–1562.

Irwin, D.J. (2016). Tauopathies as Clinicopathological Entities. *Parkinsonism Relat Disord* 22, 29–33.

Itzhaki, R.F., Lathe, R., Balin, B.J., Ball, M.J., Bearer, E.L., Braak, H., Bullido, M.J., Carter, C., Clerici, M., Cosby, S.L., et al. (2016). Microbes and Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 51, 979–984.

Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B., Holtzman, D.M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 14, 535–562.

- Jackson-Koku, G. (2016). Beck Depression Inventory. *Occup Med (Lond)* 66, 174–175.
- Janelidze, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Palmqvist, S., Vanderstichele, H., Lindberg, O., van Westen, D., Stomrud, E., Minthon, L., Blennow, K., et al. (2016). CSF A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42/A $\beta$ 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol* 3, 154–165.
- Jaworski, J., Psujek, M., und Bartosik-Psujek, H. (2009). Total-tau and phospho-tau(181Thr) in cerebrospinal fluid of neurologically intact population increase with age. *Folia Biol.* 55, 126–131.
- JGraph Ltd. (2019). draw.io.
- Ju, Y.-E.S., Lucey, B.P., und Holtzman, D.M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology* 10, 115–119.
- Kester, M.I., van der Flier, W.M., Mandic, G., Blankenstein, M.A., Scheltens, P., und Muller, M. (2010). Joint effect of hypertension and APOE genotype on CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 20, 1083–1090.
- Kester, M.I., Goos, J.D.C., Teunissen, C.E., Benedictus, M.R., Bouwman, F.H., Wattjes, M.P., Barkhof, F., Scheltens, P., und van der Flier, W.M. (2014). Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers. *JAMA Neurol* 71, 855–862.
- Khan, S.S., und Bloom, G.S. (2016). Tau: The Center of a Signaling Nexus in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 10.
- Kim, H.J., Park, S., Cho, H., Jang, Y.K., San Lee, J., Jang, H., Kim, Y., Kim, K.W., Ryu, Y.H., Choi, J.Y., et al. (2018). Assessment of Extent and Role of Tau in Subcortical Vascular Cognitive Impairment Using 18F-AV1451 Positron Emission Tomography Imaging. *JAMA Neurol* 75, 999–1007.
- Kim, J., Basak, J.M., und Holtzman, D.M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 63, 287–303.
- Kim, K.W., MacFall, J.R., und Payne, M.E. (2008). Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. *Biol Psychiatry* 64, 273–280.
- Kimura, N. (2016). Diabetes Mellitus Induces Alzheimer's Disease Pathology: Histopathological Evidence from Animal Models. *Int J Mol Sci* 17, 503.
- Kivipelto, M., Helkala, E.-L., Laakso, M.P., Hänninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Iivonen, S., Mannermaa, A., Tuomilehto, J., Nissinen, A., et al. (2002). Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann. Intern. Med.* 137, 149–155.
- LaFerla, F.M. (2010). Pathways linking Abeta and tau pathologies. *Biochem. Soc. Trans.* 38, 993–995.
- Larson, E.B., Shadlen, M.-F., Wang, L., McCormick, W.C., Bowen, J.D., Teri, L., und Kukull, W.A. (2004). Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann. Intern. Med.* 140, 501–509.
- Lee, P.N. (1994). Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 13, 131–144.
- Lee, G., und Leugers, C.J. (2012). Tau and Tauopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci* 107, 263–293.
- de Leeuw, F.-E., Korf, E., Barkhof, F., und Scheltens, P. (2006). White matter lesions are associated with progression of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer disease. *Stroke* 37, 2248–2252.
- de Leon, M.J., Pirraglia, E., Osorio, R.S., Glodzik, L., Saint-Louis, L., Kim, H.-J., Fortea, J., Fossati, S., Laska, E., Siegel, C., et al. (2018). The nonlinear relationship between cerebrospinal fluid A $\beta$ 42 and tau in preclinical Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 13, e0191240.
- Lesuis, S.L., Maurin, H., Borghgraef, P., Lucassen, P.J., Leuven, F.V., und Krugers, H.J. (2016). Positive and negative early life experiences differentially modulate long term survival and amyloid protein levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *Oncotarget* 7, 39118–39135.

Li, G., Mayer, C.L., Morelli, D., Millard, S.P., Raskind, W.H., Petrie, E.C., Cherrier, M., Fagan, A.M., Raskind, M.A., und Peskind, E.R. (2017). Effect of simvastatin on CSF Alzheimer disease biomarkers in cognitively normal adults. *Neurology* 89, 1251–1255.

Liguori, C., Stefani, A., Sancesario, G., Sancesario, G.M., Marciani, M.G., und Pierantozzi, M. (2015). CSF lactate levels,  $\tau$  proteins, cognitive decline: a dynamic relationship in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 655–659.

Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., und Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol* 9, 106–118.

Liu, W., Wong, A., Law, A.C.K., und Mok, V.C.T. (2015). Cerebrovascular disease, amyloid plaques, and dementia. *Stroke* 46, 1402–1407.

Llibre-Guerra, J.J., Li, Y., Schindler, S.E., Gordon, B.A., Fagan, A.M., Morris, J.C., Benzinger, T.L.S., Hassenstab, J., Wang, G., Allegri, R., et al. (2019). Association of Longitudinal Changes in Cerebrospinal Fluid Total Tau and Phosphorylated Tau 181 and Brain Atrophy With Disease Progression in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Netw Open* 2(12).

Lutz, W., Sanderson, W., und Scherbov, S. (2008). The coming acceleration of global population ageing. *Nature* 451, 716–719.

Lyketsos, C.G., Carrillo, M.C., Ryan, J.M., Khachaturian, A.S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., und Miller, D.S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7, 532–539.

MacLeod, R., Hillert, E.-K., Cameron, R.T., und Baillie, G.S. (2015). The role and therapeutic targeting of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretase in Alzheimer's disease. *Future Sci OA* 1.

Malhotra, P.A. (2018). Impairments of attention in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychol* 29, 41–48.

Matsushita, S., Miyakawa, T., Maesato, H., Matsui, T., Yokoyama, A., Arai, H., Higuchi, S., und Kashima, H. (2008). Elevated cerebrospinal fluid tau protein levels in Wernicke's encephalopathy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 32, 1091–1095.

Mattson, M.P., und Arumugam, T.V. (2018). Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab* 27, 1176–1199.

Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreason, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S.-K., van der Flier, W.M., Blankenstein, M.A., Ewers, M., et al. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 302, 385–393.

McAleese, K.E., Walker, L., Erskine, D., Thomas, A.J., McKeith, I.G., und Attems, J. (2017). TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and ageing. *Brain Pathol.* 27, 472–479.

McGrath, E.R., Beiser, A.S., DeCarli, C., Plourde, K.L., Vasan, R.S., Greenberg, S.M., und Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 89, 2447–2454.

McKee, A.C., Cairns, N.J., Dickson, D.W., Folkerth, R.D., Dirk Keene, C., Litvan, I., Perl, D.P., Stein, T.D., Vonsattel, J.-P., Stewart, W., et al. (2016). The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol* 131, 75–86.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., und 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, 939–944.

McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., 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. *Alzheimers Dement* 7, 263–269.



McShane, R., Westby, M.J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L.E., Maayan, N., Ware, J., und Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews.

Mirra, S.S. (1997). Neuropathological assessment of Alzheimer's disease: the experience of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *International Psychogeriatrics*, 1997 263–268.

Mitchell, A.J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 43, 411–431.

Mofrad, R.B., Tijms, B.M., Scheltens, P., Barkhof, F., van der Flier, W.M., AM Sikkes, S., und Teunissen, C.E. (2020). Sex differences in CSF biomarkers vary by Alzheimer's disease stage and APOE  $\epsilon$ 4 genotype. *Neurology* 95(17).

Molinuevo, J.L., Ayton, S., Batrla, R., Bednar, M.M., Bittner, T., Cummings, J., Fagan, A.M., Hampel, H., Mielke, M.M., Mikulskis, A., et al. (2018). Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol* 136, 821–853.

Montagne, A., Zhao, Z., und Zlokovic, B.V. (2017). Alzheimer's disease: A matter of blood–brain barrier dysfunction? *The Journal of Experimental Medicine* 214, 3151–3169.

Montgomery, S.A., und Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134, 382–389.

Montine, T.J., Phelps, C.H., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Dickson, D.W., Duyckaerts, C., Frosch, M.P., Masliah, E., Mirra, S.S., et al. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol* 123, 1–11.

Morikawa, Y., Arai, H., Matsushita, S., Kato, M., Higuchi, S., Miura, M., Kawakami, H., Higuchi, M., Okamura, N., Tashiro, M., et al. (1999). Cerebrospinal fluid tau protein levels in demented and nondemented alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 23, 575–577.

Morris, G.P., Clark, I.A., und Vissel, B. (2018). Questions concerning the role of amyloid- $\beta$  in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 136, 663–689.

Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., Van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., und Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1159–1165.

Motter, R., Vigo-Pelfrey, C., Kholodenko, D., Barbour, R., Johnson-Wood, K., Galasko, D., Chang, L., Miller, B., Clark, C., und Green, R. (1995). Reduction of beta-amyloid peptide<sub>42</sub> in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 38, 643–648.

O'Bryant, S.E., Humphreys, J.D., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Graff-Radford, N.R., Petersen, R.C., und Lucas, J.A. (2008). Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch. Neurol.* 65, 963–967.

Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., et al. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 15, 673–684.

Olsson, B., Portelius, E., Cullen, N.C., Sandelius, Å., Zetterberg, H., Andreasson, U., Höglund, K., Irwin, D.J., Grossman, M., Weintraub, D., et al. (2018). Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels With Cognition in Patients With Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurol* 76(3), 318–325.

Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y.A.L., Perry, D.C., Cohn-Sheehy, B.I., Scheltens, N.M.E., Vogel, J.W., Kramer, J.H., van der Vlies, A.E., Joie, R.L., Rosen, H.J., et al. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 138, 2732–2749.

Parnetti, L., Lanari, A., Amici, S., Gallai, V., Vanmechelen, E., Hulstaert, F. for the Phospho-Tau International Study Group (2001). CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies. Phospho-Tau International Study Group. *Neurol. Sci.* 22, 77–78.

Pettigrew, C., Soldan, A., Moghekar, A., Wang, M.-C., Gross, A.L., O'Brien, R., und Albert, M. (2015). Relationship between cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease and cognition in cognitively normal older adults. *Neuropsychologia* 78, 63–72.

Piazza-Gardner, A.K., Gaffud, T.J.B., und Barry, A.E. (2013). The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health* 17, 133–146.

van de Pol, L.A., Hensel, A., Barkhof, F., Gertz, H.J., Scheltens, P., und van der Flier, W.M. (2006). Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 66, 236–238.

Portelius, E., Westman-Brinkmalm, A., Zetterberg, H., und Blennow, K. (2006). Determination of beta-amyloid peptide signatures in cerebrospinal fluid using immunoprecipitation-mass spectrometry. *J. Proteome Res.* 5, 1010–1016.

Portelius, E., Zetterberg, H., Skillbäck, T., Törnqvist, U., Andreasson, U., Trojanowski, J.Q., Weiner, M.W., Shaw, L.M., Mattsson, N., Blennow, K., et al. (2015). Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain* 138, 3373–3385.

Profenno, L.A., Porsteinsson, A.P., und Faraone, S.V. (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol. Psychiatry* 67, 505–512.

Pukelsheim, F. (1994). The Three Sigma Rule. *The American Statistician* 48, 88–91.

R Core Team (2018). R: A Language and Environment for statistical computing.

Rabin, J.S., Yang, H.-S., Schultz, A.P., Hanseeuw, B.J., Hedden, T., Viswanathan, A., Gatchel, J.R., Marshall, G.A., Kilpatrick, E., Klein, H., et al. (2019). Vascular Risk and  $\beta$ -Amyloid Are Synergistically Associated with Cortical Tau. *Ann. Neurol.* 85, 272–279.

Radanovic, M., Stella, F., Silva, L.G., Talib, L.L., und Forlenza, O.V. (2017). Increased CSF levels of total Tau in patients with subcortical cerebrovascular pathology and cognitive impairment. *Dementia & Neuropsychologia* 11, 419–425.

Rapcsak, S.Z., Crowell, S.C., und Rubens, A.B. (1989). Apraxia in Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 664–668.

Ray, B., Gaskins, D.L., Sajdyk, T.J., Spence, J.P., Fitz, S.D., Shekhar, A., und Lahiri, D.K. (2011). Restraint stress and repeated corticotrophin-releasing factor receptor activation in the amygdala both increase amyloid- $\beta$  precursor protein and amyloid- $\beta$  peptide but have divergent effects on brain-derived neurotrophic factor and pre-synaptic proteins in the prefrontal cortex of rats. *Neuroscience* 184, 139–150.

Redjems-Bennani, N., Jeandel, C., Lefebvre, E., Blain, H., Vidailhet, M., und Guéant, J.L. (1998). Abnormal substrate levels that depend upon mitochondrial function in cerebrospinal fluid from Alzheimer patients. *Gerontology* 44, 300–304.

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique (Les problems.). *Archives de Psychologie* 28, 215–285.

Ribe, E.M., und Lovestone, S. (2016). Insulin signalling in Alzheimer's disease and diabetes: from epidemiology to molecular links. *J. Intern. Med.* 280, 430–442.

Riekse, R.G., Li, G., Petrie, E.C., Leverenz, J.B., Vavrek, D., Vuletic, S., Albers, J.J., Montine, T.J., Lee, V.M.-Y., Lee, M., et al. (2006). Effect of statins on Alzheimer's disease biomarkers in cerebrospinal fluid. *J. Alzheimers Dis.* 10, 399–406.

Robinson, S.R., Bishop, G.M., Lee, H.-G., und Münch, G. (2004). Lessons from the AN 1792 Alzheimer vaccine: lest we forget. *Neurobiol. Aging* 25, 609–615.

Roher, A.E., Esh, C., Rahman, A., Kokjohn, T.A., und Beach, T.G. (2004). Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer disease. *Stroke* 35, 2623–2627.

Roseborough, A., Ramirez, J., Black, S.E., und Edwards, J.D. (2017). Associations between amyloid  $\beta$  and white matter hyperintensities: A systematic review. *Alzheimers Dement* 13, 1154–1167.

Rusanen, M., Rovio, S., Ngandu, T., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H., und Kivipelto, M. (2010). Midlife smoking, apolipoprotein E and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based cardiovascular risk factors, aging and dementia study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30, 277–284.

Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C.P., Zhou, J., und Whitmer, R.A. (2011). Heavy Smoking in Midlife and Long-term Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Intern Med* 171, 333–339.

Salmon, D.P., und Bondi, M.W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol* 60, 257–282.

Sämgård, K., Zetterberg, H., Blennow, K., Hansson, O., Minthon, L., und Londos, E. (2010). Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry* 25, 403–410.

Sayre, L.M., Perry, G., und Smith, M.A. (2008). Oxidative stress and neurotoxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 172–188.

Schott, J.M., Bartlett, J.W., Fox, N.C., Barnes, J., und Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators (2010). Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A $\beta$ 1-42. *Ann Neurol* 68, 825–834.

Schulz, E., Gori, T., und Münzel, T. (2011). Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens. Res.* 34, 665–673.

Seeburger, J.L., Holder, D.J., Combrinck, M., Joachim, C., Laterza, O., Tanen, M., Dallob, A., Chappell, D., Snyder, K., Flynn, M., et al. (2015). Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort. *J. Alzheimers Dis.* 44, 525–539.

Selkoe, D.J., und Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8, 595–608.

Setiadi, A., Korim, W.S., Elsaafien, K., und Yao, S.T. (2018). The role of the blood-brain barrier in hypertension. *Exp. Physiol.* 103, 337–342.

Sharp, E.S., und Gatz, M. (2011). The Relationship between Education and Dementia An Updated Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 25, 289–304.

Shaw, L.M., Vanderstichele, H., Knapiak-Czajka, M., Clark, C.M., Aisen, P.S., Petersen, R.C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., et al. (2009). Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 65, 403–413.

Shepardson, N.E., Shankar, G.M., und Selkoe, D.J. (2011). Cholesterol Level and Statin Use in Alzheimer Disease: I. Review of Epidemiological and Preclinical Studies. *Arch Neurol* 68, 1239–1244.

Shoji, M., Matsubara, E., Kanai, M., Watanabe, M., Nakamura, T., Tomidokoro, Y., Shizuka, M., Wakabayashi, K., Igeta, Y., Ikeda, Y., et al. (1998). Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 158, 134–140.

Shoji, M., Matsubara, E., Murakami, T., Manabe, Y., Abe, K., Kanai, M., Ikeda, M., Tomidokoro, Y., Shizuka, M., Watanabe, M., et al. (2002). Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol. Aging* 23, 363–370.

Sjögren, M., Vanderstichele, H., Agren, H., Zachrisson, O., Edsbacke, M., Wikkelso, C., Skoog, I., Wallin, A., Wahlund, L.O., Marcusson, J., et al. (2001). Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin. Chem.* 47, 1776–1781.

Skillbäck, T., Rosén, C., Asztely, F., Mattsson, N., Blennow, K., und Zetterberg, H. (2014). Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol* 71, 476–483.

Skoog, I., und Gustafson, D. (2006). Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol. Res.* 28, 605–611.

Skoog, I., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L.A., Nilsson, L., Persson, G., Odén, A., und Svanborg, A. (1996). 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 347, 1141–1145.

Smith, C.J., und Giacobini, E. (1992). Nicotine, Parkinson's and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 3, 25–44.

Smits, L.L., van Harten, A.C., Pijnenburg, Y. a. L., Koedam, E.L.G.E., Bouwman, F.H., Sistermans, N., Reuling, I.E.W., Prins, N.D., Lemstra, A.W., Scheltens, P., et al. (2015). Trajectories of cognitive decline in different types of dementia. *Psychol Med* 45, 1051–1059.

Soldan, A., Pettigrew, C., Zhu, Y., Wang, M.-C., Moghekar, A., Gottesman, R.F., Singh, B., Martinez, O., Fletcher, E., DeCarli, C., et al. (2020). White matter hyperintensities and CSF Alzheimer disease biomarkers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 94, 950–960.

Solé-Padullés, C., Lladó, A., Bartrés-Faz, D., Fortea, J., Sánchez-Valle, R., Bosch, B., Antonell, A., Molinuevo, J.L., und Rami, L. (2011). Association between cerebrospinal fluid tau and brain atrophy is not related to clinical severity in the Alzheimer's disease continuum. *Psychiatry Res* 192, 140–146.

Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 11, 1006–1012.

Stomrud, E., Hansson, O., Zetterberg, H., Blennow, K., Minthon, L., und Londos, E. (2010). Correlation of Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarkers With Cognitive Decline in Healthy Older Adults. *Arch Neurol* 67.

Strain, J.F., Smith, R.X., Beaumont, H., Roe, C.M., Gordon, B.A., Mishra, S., Adeyemo, B., Christensen, J.J., Su, Y., Morris, J.C., et al. (2018). Loss of white matter integrity reflects tau accumulation in Alzheimer disease defined regions. *Neurology* 91, 313–318.

Strozyk, D., Blennow, K., White, L.R., und Launer, L.J. (2003). CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 60, 652–656.

Sunderland, T., Wolozin, B., Galasko, D., Levy, J., Dukoff, R., Bahro, M., Lasser, R., Motter, R., Lehtimäki, T., und Seubert, P. (1999). Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. *Biol. Psychiatry* 46, 750–755.

Sunderland, T., Linker, G., Mirza, N., Putnam, K.T., Friedman, D.L., Kimmel, L.H., Bergeson, J., Manetti, G.J., Zimmermann, M., Tang, B., et al. (2003). Decreased  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> and Increased Tau Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients With Alzheimer Disease. *JAMA* 289.

Takenoshita, N., Shimizu, S., Kanetaka, H., Sakurai, H., Suzuki, R., Miwa, T., Odawara, M., Ishii, K., Shimada, H., Higuchi, M., et al. (2019). Classification of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease Associated with Diabetes Based on Amyloid and Tau PET Results. *J. Alzheimers Dis.* 71, 261–271.

Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., und Pirttilä, T. (2009). Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch. Neurol.* 66, 382–389.

Thal, D.R., Rüb, U., Orantes, M., und Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58, 1791–1800.

Thal, D.R., Griffin, W.S.T., de Vos, R.A.I., und Ghebremedhin, E. (2008). Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 115, 599–609.

Thalman, B., Monsch, A.U., Bernasconi, F., Berres, M., Schneitter, M., Ermini-Fünfschilling, D., Spiegel, R., und Stähelin, H.B. (1997). CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Battery - deutsche Fassung (Basel-Memory Clinic).

The jamovi project (2019). jamovi.

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., und van Berckel, B.N.M. (2009). Relationship of cerebrospinal fluid markers to 11C-PiB and 18F-FDDNP binding. *J. Nucl. Med.* 50, 1464–1470.

Tombaugh, T.N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 19, 203–214.

Uchikado, H., Lin, W.-L., DeLucia, M.W., und Dickson, D.W. (2006). Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 65, 685–697.

- Vagelatos, N.T., und Eslick, G.D. (2013). Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev* 35, 152–160.
- Vemuri, P., Wiste, H.J., Weigand, S.D., Shaw, L.M., Trojanowski, J.Q., Weiner, M.W., Knopman, D.S., Petersen, R.C., und Jack, C.R. (2009). MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects. *Neurology* 73, 287–293.
- Vemuri, P., Weigand, S.D., Przybelski, S.A., Knopman, D.S., Smith, G.E., Trojanowski, J.Q., Shaw, L.M., Decarli, C.S., Carmichael, O., Bernstein, M.A., et al. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain* 134, 1479–1492.
- Venkataraman, A., Kalk, N., Sewell, G., W Ritchie, C., und Lingford-Hughes, A. (2017). Alcohol and Alzheimer's Disease-Does Alcohol Dependence Contribute to Beta-Amyloid Deposition, Neuroinflammation and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease? *Alcohol and Alcoholism*. 52, 158.
- Vitali, C., Wellington, C.L., und Calabresi, L. (2014). HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovasc Res* 103, 405–413.
- Vos, S.J.B., Gordon, B.A., Su, Y., Visser, P.J., Holtzman, D.M., Morris, J.C., Fagan, A.M., und Benzinger, T.L.S. (2016). NIA-AA staging of preclinical Alzheimer disease: discordance and concordance of CSF and imaging biomarkers. *Neurobiol. Aging* 44, 1–8.
- Wardlaw, J.M., Valdés Hernández, M.C., und Muñoz-Maniega, S. (2015). What are White Matter Hyperintensities made of? *J Am Heart Assoc* 4.
- Wattmo, C., Blennow, K., und Hansson, O. (2020). Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 20, 10.
- Weintraub, S., Wicklund, A.H., und Salmon, D.P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2.
- Whitmer, R.A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S.C., und Yaffe, K. (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 64, 277–281.
- Whitwell, J.L., Jack, C.R., Kantarci, K., Weigand, S.D., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Drubach, D.A., Tang-Wai, D.F., Petersen, R.C., und Josephs, K.A. (2007). Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiol. Aging* 28, 1051–1061.
- Whitwell, J.L., Dickson, D.W., Murray, M.E., Weigand, S.D., Tosakulwong, N., Senjem, M.L., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Parisi, J.E., Petersen, R.C., et al. (2012). Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 11, 868–877.
- Wilson, H., Pagano, G., und Politis, M. (2019). Dementia spectrum disorders: lessons learnt from decades with PET research. *J Neural Transm (Vienna)* 126, 233–251.
- Wiseman, F.K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V.L.J., Fisher, E.M.C., und Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 564–574.
- Wolf, E.J., Harrington, K.M., Clark, S.L., und Miller, M.W. (2013). Sample Size Requirements for Structural Equation Models: An Evaluation of Power, Bias, and Solution Propriety. *Educ Psychol Meas* 76, 913–934.
- World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194.
- Wu, P., Li, W., Cai, X., Yan, H. und Chen, M. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). Associations of cigarette smoking with memory decline and neurodegeneration among cognitively normal older individuals. *Neurosci. Lett.* 714, 134563.
- Xu, J., Zhang, Y., Qiu, C., und Cheng, F. (2017). Global and regional economic costs of dementia: a systematic review. *The Lancet* 390, 47.
- Xu, W.L., von Strauss, E., Qiu, C.X., Winblad, B., und Fratiglioni, L. (2009). Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 52, 1031–1039.

Yarchoan, M., Xie, S.X., Kling, M.A., Toledo, J.B., Wolk, D.A., Lee, E.B., Van Deerlin, V., Lee, V.M.-Y., Trojanowski, J.Q., und Arnold, S.E. (2012). Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain* 135, 3749–3756.

Zetterberg, H. (2017). Review: Tau in biofluids - relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 43, 194–199.

Zetterberg, H. (2019). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease-An update. *J. Neurosci. Methods* 319, 2–6.

Zhang, C.-Y., He, F.-F., Su, H., Zhang, C., und Meng, X.-F. (2020). Association between chronic kidney disease and Alzheimer's disease: an update. *Metab Brain Dis* 35, 883–894.

Zilkens, R.R., Bruce, D.G., Duke, J., Spilsbury, K., und Semmens, J.B. (2014). Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late- life (age 65-84 years): a population based case-control study. *Curr Alzheimer Res* 11, 681–693.

Zlokovic, B.V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 723–738.

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Entwicklung der diagnostischen Kernmerkmale der AD und Stellenwert entsprechender Biomarker
- Abb. 2:** Flussdiagramm zur Rekrutierung der kognitiv gesunden Kontrollen
- Abb. 3:** Hyperintensitäten in der tiefen weißen Substanz gemäß Fazekas-Skala 1-3
- Abb. 4:** Kerndichteschätzung (Kernel-density plots) und deskriptive Angaben zu CSF-Biomarkern, Demographie, Kognition und Laborwerten bei KGK
- Abb. 5:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme zu CSF-Biomarkern und laborchemischen Variablen
- Abb. 6:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramm zu CSF-Biomarkern und demographischen Variablen
- Abb. 7:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme zu CSF-Biomarkern und kognitiven Testwerten
- Abb. 8:** Mittelwerte in t-Tau für kategoriale Variablen bei KGK
- Abb. 9:** Gesplittetes Streudiagramm für den Zusammenhang zwischen Alter und t-Tau bei KGK und Patienten mit ADD (letztere bei einem MMSE-Score von mind. 28)
- Abb. 10:** Kerndichteschätzung (Kernel-density plots) und deskriptive Angaben zu CSF-Biomarkern, Laborwerten, kognitiven Testwerten und demografischen Variablen.
- Abb. 11:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme von CSF-Biomarkern und laborchemischen sowie demographischen Variablen
- Abb. 12:** Korrelationskoeffizienten und Streudiagramme von CSF-Biomarkern und kognitiven Testwerten
- Abb. 13:** Streudiagramme für t-Tau und signifikant korrelierenden Variablen für die Krankheitsdynamik bei Patienten mit ADD
- Abb. 14:** Mittelwerte in t-Tau für kategoriale Variablen bei Patienten mit ADD
- Abb. 15:** Individuelle Messwerte (t-Tau und A $\beta$ 1-42) von Patienten mit ADD, nach Fazekas-Kategorie gesplittet
- Abb. 16:** Exemplarische Patientenfälle zu DWMH, mit entsprechenden t-Tau-CSF-Konzentrationen
- Abb. 17:** ROC-Kurven zur Diskrimination von KGK und Patienten mit ADD anhand verschiedener CSF-Biomarker und derer Verhältnisse

## Tabellenverzeichnis

**Tab. 1:** Übersicht verwendeter neuropsychologischer Testverfahren und verwendeter Testparameter

**Tab. 2:** Verteilungshäufigkeiten kategorialer Variablen bei kognitiv gesunden Kontrollen

**Tab. 3:** t-Tests auf Mittelwertsunterschiede in t-Tau bei KGK für kategorial kodierte Variablen

**Tab. 4:** Verteilungshäufigkeiten kategorialer Variablen bei Patienten mit ADD

**Tab. 5:** Mann-Whitney-U-Tests auf Mittelwertsunterschiede in t-Tau für kategorial kodierte Variablen bei Patienten mit ADD

**Tab. 6:** Stichprobenvergleich zwischen KGK und Patienten mit ADD bezüglich Demographie, CSF-Biomarker-Konzentrationen, Laborwerten und Kognition

**Tab. 7:** Korrelationsunterschiede zwischen KGK und Patienten mit ADD in Bezug auf Zusammenhänge mit t-Tau

**Tab. 8:** Kennwerte der binomialen logistischen Regressionsanalysen zur Diskrimination von KGK und Patienten mit ADD anhand verschiedener CSF-Biomarker und derer Verhältnisse



## **Danksagung**

Herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater („Betreuer“) Prof. Dr. Timo Grimmer und meiner „Mentorin“ Dr. Marion Ortner für die Überlassung des Themas und die zuverlässige und stets freundlich-angenehme Unterstützung über die zurückliegenden Jahre. Auch möchte ich allen Patienten für ihre Studienteilnahme sowie Tamara Eisele für ihre umfangreiche Unterstützung in den laborchemischen Analysen danken.

## Lebenslauf

### Klinische, wissenschaftliche und Lehrtätigkeit

- seit 2020 **Assistenzarzt**, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar der TU, München
- 2016-2019 **Wiss. Hilfskraft**, Arbeitsgruppe Neuropsychologie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
- 2013-2014 **Dozent für Neuropsychologie**, Zentrum Seniorenstudium, LMU München
- 2013 **Wiss. Hilfskraft**, Lehrstuhl für Neuropsychologie, LMU München

### Ausbildung

- 2013-2019 **Studium Humanmedizin**, Technische Universität (TU) und Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München
1. *Tertial des Praktischen Jahres*: Kliniken für Neurochirurgie und Unfallchirurgie, Klinikum rechts der Isar der TU, München
2. *Tertial des Praktischen Jahres*: Klinik für Innere Medizin, Barmherzige Brüder München
3. *Tertial des Praktischen Jahres*: Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar der TU, München
- 2007-2012 **Studium Psychologie**, LMU München
- 2006-2007 **Zivildienst**, Bayerische Landesschule für Körperbehinderte, München

### Praktika, Famulaturen

- 2018 **Famulatur**: Zentrum für kognitive Störungen und kognitive Rehabilitation, Klinikum rechts der Isar der TU, München
- 2017 **Famulatur**: Med. Nothilfe, Klinikum rechts der Isar der TU, München
- 2017 **Famulatur**: Substitutionspraxis Concept, München
- 2016 **Famulatur**: Kardiologie, Klinikum Bogenhausen, München
- 2011 **Psychologisches Praktikum**: Arbeitsgruppe Neuropsychologie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
- 2011 **Psychologisches Praktikum**: Easy Contact House, Condrops e.V., München