

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Charakteristika von Dropouts in einer prospektiven
longitudinalen Kohorten-Studie zur Früherkennung von
Neurodegeneration**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sünkel, Ulrike Beate

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg
2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Schuh-Hofer
3. Berichterstatter: Professor Dr. L. Tönges

Tag der Disputation: 25.04.2022

*“I've been dreaming of dropping out
will it matter if I'm around?”*

(„Dream Machines“ von Big Deal)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Die Demenz und ihre Prodromalphase	2
1.2 Das Parkinson-Syndrom und seine Prodromalphase	14
1.3 Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen	21
1.4 Kohortenstudien zur Früherkennung von Neurodegeneration.....	22
1.5 Das Phänomen “Dropout” und seine Implikationen.....	24
1.6 Fragestellung.....	40
2 MATERIAL UND METHODEN.....	43
2.1 Die TREND-Studie.....	43
2.2 Beschreibung der verwendeten Methoden, Tests und Fragebögen	54
2.3 Statistik	66
3 ERGEBNISSE	69
3.1 Deskriptive Statistik.....	69
3.2 Gruppen-Vergleiche und Analyse von Einfluss-Faktoren auf Dropout	84
3.3 Demographie.....	86
3.4 Kognition	94
3.5 Motorische Auffälligkeiten.....	112
3.6 Risikofaktoren.....	115
3.7 Prodromal-Symptome	126
3.8 Depressivität	136
3.9 Gesundheitszustand	139
3.10 Funktionelle Mobilität	142
3.11 Persönlichkeit.....	149
3.12 Motivation.....	151
3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse der Querschnittsanalysen.....	154
3.14 Gesamtmodelle	157
4 DISKUSSION	161
4.1 Fragestellung 1.....	161
4.2 Fragestellung 2.....	163
4.3 Fragestellung 3.....	166
4.4 Vergleich der Ergebnisse mit einer früheren Arbeit zu TREND.....	189
4.5 Schlussfolgerungen.....	190
4.6 Limitationen.....	192
4.7 Ausblick.....	194
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	199
6 LITERATURVERZEICHNIS	201
7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	223

8	VERÖFFENTLICHUNGEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER DISSERTATION	225
9	ANHANG	229
	Verzeichnis der Anhänge.....	229
	zusätzliche Ergebnistabellen.....	230
	DANKSAGUNG	241
	LEBENS LAUF	243

Abkürzungsverzeichnis

-2LL	-2 LogLikelihood
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ANOVA	analysis of variance
aMCI	amnesic MCI
ApoE	Apolipoprotein E
B	Regressionskoeffizient
BDI	Beck's Depression Inventory
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
df	degrees of freedom (= Freiheitsgrade)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FU1	Follow-Up 1 (analog: FU2 = Follow-Up 2 etc.)
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HNO-Arzt	Hals-Nasen-Ohren-Arzt
HR	Hazard Ratio
HRV	heart rate variability
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
KI	Konfidenzintervall
M	mean (Mittelwert)
MAPT	microtubule-associated protein tau
MAR	missing at random
MCAR	missing completely at random
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDI	Major Depression Inventory
MDS	Movement Disorder Society
MMST	Minimal Mental Status Test
MNAR	missing not at random

MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MPS	Mild Parkinsonian Signs
MS	Multiple Sklerose
naMCI	non-amnestic MCI
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
naMCI	non-amnestic MCI
OR	Odds Ratio
PD	Parkinson's Disease (Parkinson-Syndrom)
RBD	REM-Schlaf-Verhaltensstörung
RBDSQ	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid-Eye-Movement
Sig. niv.	Signifikanzniveau
SCD	Subjective cognitive Decline
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SE	standard error (Standardfehler)
SMI	Subjective Memory Impairment
TCS	Transcranielle Sonographie
TMT	Trail Making Test
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
V1	Visite 1 (analog: V2 = Visite 2 etc.)
WMS-R	Wechsler Memory Scale - Revised Edition

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Braak-Stadien der Alzheimer-Demenz bzw. Ausbreitungsmuster der neurofibrillären Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen	6
Abbildung 2: Flow-Chart zur Bestimmung der Subtypen eines MCI.....	8
Abbildung 3: Modell der Veränderungen während der Progression vom normalen Altern über MCI bis zur Demenz	9
Abbildung 4: Prodromalphase der frühen neurodegenerativen Veränderungen in den Jahren oder Dekaden vor der Diagnose eines Parkinson-Syndroms	17
Abbildung 5: Gemeinsamkeiten Risikofaktoren und Prodromalmarker bei Parkinson und Demenz.....	21
Abbildung 6: Jahre bis zur Diagnose für verschiedene Prodromalmarker (Parkinson-Syndrom)	22
Abbildung 7: Grafische Darstellung der erwarteten Entwicklung des Anteils der vier Dropout-Mechanismen über die Zeit.....	26
Abbildung 8: Random Dropout (zufällig)	29
Abbildung 9: Non-Random Dropout (nicht-zufällig).....	29
Abbildung 10: Sub-Kohorten innerhalb der TREND-Studie & Einschluss-Zeitpunkte	46
Abbildung 11: zeitlicher Ablauf der Erhebungsrounds der TREND-Studie.....	46
Abbildung 12: TREND-Logo (2009 bis 2011)	50
Abbildung 13: TREND-Logo (ab 2012)	50
Abbildung 14: Dropout-Rate pro Visite	70
Abbildung 15: Dropout-Rate relativ zur jeweiligen Erhebung (ohne Konvertierer).....	71
Abbildung 16: Dropout-Kategorien und -Gründe in TREND.....	73
Abbildung 17: Dropout-Gründe in TREND im Verlauf	77
Abbildung 18: Dropout-Gründe und Alter bei Dropout.....	78
Abbildung 19: Dropout-Gründe und Bildungsjahre.....	79
Abbildung 20: Dropout-Gründe und Geschlecht	80
Abbildung 21: Alter bei Dropout und Geschlecht.....	81
Abbildung 22: Remainer- und Dropout-Anteile in den Kohorten.....	82
Abbildung 23: Dropout-Gründe in den Kohorten	83
Abbildung 24: Ausschlüsse für Datenanalysen	84
Abbildung 25: Alter im Verlauf	86
Abbildung 26: Alter im Querschnitt (Visiten).....	87
Abbildung 27: Geschlecht (Remainer vs. Dropouts).....	88
Abbildung 28: Geschlecht (Remainer vs. jede Dropout-Gruppe)	88
Abbildung 29: Bildungsjahre (Remainer vs. Dropouts).....	89
Abbildung 30: höchster Schulabschluss (Remainer vs. Dropouts)	90
Abbildung 31: höchste Berufsausbildung (Remainer vs. Dropouts).....	91
Abbildung 32: Familienstand	92
Abbildung 33: Demographie – Veränderung des Dropout-Hazards	93
Abbildung 34: memory domain im Verlauf	94
Abbildung 35: memory domain im Querschnitt (Visiten).....	95
Abbildung 36: language domain im Verlauf	96
Abbildung 37: language domain im Querschnitt (Visiten)	97
Abbildung 38: executive function domain im Verlauf.....	98
Abbildung 39: executive function domain im Querschnitt (Visiten)	99
Abbildung 40: visuo-spatial domain im Verlauf	100

Abbildung 41: visuo-spatial domain im Querschnitt (Visiten)	101
Abbildung 42: CERAD Summenscore im Verlauf	102
Abbildung 43: CERAD Summenscore im Querschnitt (Visiten).....	103
Abbildung 44: amnestic MCI (aMCI)	104
Abbildung 45: MCI-Form (Remainer vs. Dropout-Gruppen).....	105
Abbildung 46: Subjective Memory Impairment (Remainer- vs. Dropout-Gruppen)...	107
Abbildung 47: Kognitive Domänen – Veränderung des Dropout-Hazards	108
Abbildung 48: amnestic MCI – Veränderung des Dropout-Hazards	109
Abbildung 49: MCI-Form – Veränderung des Dropout-Hazards	110
Abbildung 50: SMI – Veränderung des Dropout-Hazards.....	111
Abbildung 51: UPDRS III	112
Abbildung 52: Mild Parkinsonian Signs (MPS).....	113
Abbildung 53: UPDRS III – Veränderung des Dropout-Hazards	114
Abbildung 54: Familienanamnese Parkinson- und Demenz-Erkrankungen	115
Abbildung 55: Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+)	116
Abbildung 56: ApoE4-Träger-Status	117
Abbildung 57: MAP-Haplotyp	117
Abbildung 58: Raucher-Status (Remainer vs. Dropout-Gruppen)	118
Abbildung 59: Sportliche Aktivität (Remainer- vs. Dropout-Gruppen).....	119
Abbildung 60: Körpergewicht (Remainer vs. Dropout-Gruppen)	121
Abbildung 61: Lifestyle – Veränderung des Dropout-Hazards.....	123
Abbildung 62: Familienanamnese, Genetik und SN+ – Veränderung des Dropout- Hazards	125
Abbildung 63: Anzahl der Prodromalmarker	128
Abbildung 64: Prodromal PD Probability im Querschnitt (Visiten).....	130
Abbildung 65: Art der Prodromalmarker – Veränderung des Dropout-Hazards	132
Abbildung 66: Anzahl der Prodromalmarker – Veränderung des Dropout-Hazards ...	133
Abbildung 67: Prodromalmarker-Gruppen – Veränderung des Dropout-Hazards	134
Abbildung 68: Prodromal PD Probability – Veränderung des Dropout-Hazards	135
Abbildung 69: GDS im Verlauf	136
Abbildung 70: GDS im Querschnitt (Visiten).....	137
Abbildung 71: Depressivität – Veränderung des Dropout-Hazards.....	138
Abbildung 72: Anzahl der Medikamente (Remainer vs. Dropout-Gruppen).....	139
Abbildung 73: Medikamente – Veränderung des Dropout-Hazards.....	140
Abbildung 74: Timed Up and Go im Verlauf	142
Abbildung 75: Timed Up and Go im Querschnitt (alle Visiten).....	143
Abbildung 76: Gehgeschwindigkeit (selbstgewähltes Tempo) im Verlauf	144
Abbildung 77: Gehgeschwindigkeit (selbstgewähltes Tempo) im Querschnitt (alle Visiten)	145
Abbildung 78: Funktionelle Reichweite im Verlauf	146
Abbildung 79: Funktionelle Reichweite im Querschnitt (alle Visiten).....	147
Abbildung 80: Funktionelle Mobilität – Veränderung des Dropout-Hazards.....	148
Abbildung 81: Big-5 Dimensionen (Boxplots Remainer- vs. Dropout-Gruppe)	149
Abbildung 82: Persönlichkeit – Veränderung des Dropout-Hazards	150
Abbildung 83: Motivation zur Studienteilnahme (Remainer vs. Dropout-Gruppe).....	151
Abbildung 84: Teilnahme-Motivation – Veränderung des Dropout-Hazards.....	153
Abbildung 85: Gesamtmodell 1 (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten)....	158
Abbildung 86: Gesamtmodell 2 (binär-logistische Regression)	160

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gründe/Ursachen für Dropout nach Laurie <i>et al.</i> (1999)	25
Tabelle 2: Übersicht über Retentionsstrategien aus der Literatur	35
Tabelle 3: data shifting (Erhebungen/Visiten).....	67
Tabelle 4: Probandenzahlen (Remainer und Dropouts nach Visite Nr.)	70
Tabelle 5: Probandenzahlen (Remainer und Dropouts nach Erhebung)	71
Tabelle 6: Follow-Up- und Dropout-Raten in TREND (nach Chen und Xue)	72
Tabelle 7: Dropout-Gründe in TREND (Erläuterungen).....	72
Tabelle 8: Dropout-Gründe in TREND (Statistik)	73
Tabelle 9: Dropout-Gründe in TREND im Verlauf	76
Tabelle 10: Follow-Up- und Dropout-Raten in den Kohorten	82
Tabelle 11: Übersichtstabelle Probandenzahlen.....	85
Tabelle 12: Alter – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)	86
Tabelle 13: Geschlecht (Remainer- vs. Dropouts)	88
Tabelle 14: Geschlecht (Remainer vs. jede Dropout-Gruppen)	88
Tabelle 15: höchster Schulabschluss	90
Tabelle 16: höchste Berufsausbildung.....	91
Tabelle 17: Familienstand	92
Tabelle 18: Demographie – Einfluss auf den Dropout-Hazard	93
Tabelle 19: memory domain – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)	94
Tabelle 20: language domain – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten) ...	96
Tabelle 21: executive function domain – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten).....	98
Tabelle 22: visuo-spatial domain – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)	100
Tabelle 23: CERAD Summenscore – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten).....	102
Tabelle 24: amnesic MCI (aMCI)	104
Tabelle 25: MCI-Form (≤ -1 SD)	106
Tabelle 26: Subjective Memory Impairment (SMI).....	107
Tabelle 27: Kognitive Domänen – Einfluss auf den Dropout-Hazard	108
Tabelle 28: amnesic MCI – Einfluss auf den Dropout-Hazard	109
Tabelle 29: MCI-Form – Einfluss auf den Dropout-Hazard	110
Tabelle 30: SMI – Einfluss auf den Dropout-Hazard.....	111
Tabelle 31: UPDRS III – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten).....	112
Tabelle 32: Mild Parkinsonian Signs (MPS).....	113
Tabelle 33: UPDRS III – Einfluss auf den Dropout-Hazard	114
Tabelle 34: Familienanamnese Parkinson- und Demenz-Erkrankungen	115
Tabelle 35: Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+).....	116
Tabelle 36: ApoE4-Träger-Status.....	117
Tabelle 37: MAPT-Haplotyp.....	117
Tabelle 38: Raucher-Status.....	118
Tabelle 39: Sportliche Aktivität	120
Tabelle 40: Körpergewicht	121
Tabelle 41: Lifestyle – Einfluss auf den Dropout-Hazard.....	122
Tabelle 42: Risikofaktoren – Einfluss auf den Dropout-Hazard	124
Tabelle 43: Prodromalmarker Depression	126

Tabelle 44: Prodromalmarker Hyposmie	127
Tabelle 45: Prodromalmarker RBD.....	127
Tabelle 46: Anzahl der Prodromalmarker	129
Tabelle 47: Prodromal PD Probability – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten).....	130
Tabelle 48: Art der Prodromalmarker – Einfluss auf den Dropout-Hazard	132
Tabelle 49: Anzahl der Prodromalmarker - Einfluss auf den Dropout-Hazard.....	133
Tabelle 50: Prodromalmarker-Gruppe - Einfluss auf den Dropout-Hazard.....	134
Tabelle 51: Prodromal PD Probability – Einfluss auf den Dropout-Hazard.....	135
Tabelle 52: GDS – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten).....	136
Tabelle 53: Depressivität - Einfluss auf den Dropout-Hazard	138
Tabelle 54: Anzahl der Medikamente	139
Tabelle 55: Medikamente – Einfluss auf den Dropout-Hazard.....	140
Tabelle 56: Einfluss verschiedener Medikamentengruppen auf Dropout	141
Tabelle 57: Timed Up and Go – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)	142
Tabelle 58: Gehgeschwindigkeit (normales Tempo) – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)	144
Tabelle 59: Funktionelle Reichweite – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten).....	146
Tabelle 60: Funktionelle Mobilität - Einfluss auf den Dropout-Hazard	148
Tabelle 61: Big-5 Dimensionen.....	149
Tabelle 62: Persönlichkeit – Einfluss auf den Dropout-Hazard.....	150
Tabelle 63: Motivation zur Studienteilnahme	152
Tabelle 64: Teilnahme-Motivation – Einfluss auf den Dropout-Hazard.....	153
Tabelle 65: Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts auf Querschnittsebene	154
Tabelle 66: verfügbare Fälle für Gesamtmodelle (Regressionen).....	157

1 Einleitung

Neurodegenerative Erkrankungen nehmen in einer älter werdenden Gesellschaft zu. Dies beeinträchtigt die Lebensqualität der betroffenen Menschen und ihrer Angehörigen und führt zu einer steigenden ökonomischen Belastung für die Gesellschaft. Die Früherkennung von Neurodegeneration und die Entwicklung präventiv wirksamer Interventionen könnten die Zahl der Erkrankungen senken oder den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Um frühe Anzeichen (Prodromal-Marker) und Risikofaktoren für Neurodegeneration zu finden und zu erforschen, sind longitudinale (Kohorten-)Studien notwendig, durch die Unterschiede zwischen erkrankten und nicht erkrankten Personen analysiert werden können. Studien, die Probanden über einen Zeitraum von mehreren Jahren oder Jahrzehnten untersuchen, sind damit konfrontiert, dass nicht alle Probanden bis zum Studienendpunkt teilnehmen, sondern aus verschiedenen Gründen vorzeitig aus der Studie ausscheiden; dies wird in der Literatur als „*attrition*“ (auf Deutsch am ehesten „Schwund“) bezeichnet und die vorzeitig ausgeschiedenen Probanden als „*Dropouts*“. Dropouts können zufällig sein und sich von den in der Studie verbleibenden Probanden („*Remainer*“) nicht wesentlich unterscheiden, z. B. was Alter, Geschlecht, Bildung und Vorerkrankungen angeht – jedoch können Dropouts auch signifikante Unterschiede zu den verbleibenden Studienteilnehmern aufweisen, was das Risiko eines Bias in sich birgt bzw. die Studienergebnisse verzerrt.

In dieser Arbeit soll anhand von Daten einer prospektiven longitudinalen Kohorten-Studie zur Früherkennung von Neurodegeneration (TREND-Studie) gezeigt werden, aus welchen Gründen Probanden vorzeitig aus der Studie ausscheiden, sowie ob und welche Unterschiede zwischen Dropouts und Remainern hinsichtlich Risikofaktoren und Prodromalmarkern für die Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung sowie kognitiven und motorischen Leistungen bestehen, bzw. inwieweit diese Merkmale als Prädiktoren zu Dropout beitragen.

1.1 Die Demenz und ihre Prodromalphase

Als Alois Alzheimer 1906 in Tübingen auf der Konferenz südwestdeutscher Irrenärzte den Fall der Auguste D. vorstellte, einer 51-jährigen Patientin mit früh auftretenden Demenz-Symptomen und „*einer eigenartigen Erkrankung der Hirnrinde*“, schien das Krankheitsbild den Anwesenden so uninteressant, dass zum Bedauern von Alzheimer keine Diskussion entstand (Alzheimer Forschung Initiative e. V., 2020). Heute kaum vorstellbar – denn über 100 Jahre nach diesem Vortrag hat nahezu jeder bereits etwas über die „Alzheimer-Erkrankung“ gehört; durch die extrem gestiegenen Prävalenz-Zahlen ist die Demenz nicht nur für die Betroffenen selbst, sondern für die ganze Gesellschaft ein großes und bisher ungelöstes Problem geworden.

Die Demenz ist laut ICD-10 „*ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen*“, wobei das Bewusstsein ungetrübt ist und begleitend „*Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens und der Motivation*“ auftreten. Die Beeinträchtigungen müssen seit mindestens 6 Monaten bestehen (World Health Organisation, 1994).

Demenzen können nach unterschiedlichen Systemen klassifiziert werden; die wichtigsten Formen und ihre Häufigkeiten werden im Folgenden aufgeführt (angelehnt an Ebert & Löw, 2003; Mahlberg & Gutzmann, 2005; Kopf & Rösler, 2013):

- **neurodegenerative Demenzen (ca. 50-70 %):**
 - Morbus Alzheimer (AD)
 - fronto-temporale Demenz (FTLD)
 - **im Rahmen einer anderen Erkrankung**, z. B. Parkinson-Demenz (PDD), Lewy Body-Demenz (DLB), Demenz bei Chorea Huntington, Demenz bei Progressiver Supranukleärer Parese (PSP)
- **Vaskuläre Demenzen (15-20 %)** aufgrund von Mikroangiopathien und Infarkten, „Multi-Infarkt-Demenz“
- **Mischformen (10-25 %)** aus vaskulärer und neurodegenerativer Demenz

- **andere Formen, z. T. heilbar (5-10 %)** im Zusammenhang mit metabolischen Erkrankungen (z. B. Morbus Wilson), Mangelzuständen (z. B. Vitamin B12), chronischen Intoxikationen (z. B. Alkohol, Drogen), Infektionen (z. B. AIDS, Creutzfeld-Jacob-Krankheit) oder und mechanischen Traumata

1.1.1 Epidemiologie

Von der häufigsten Form der Demenz-Erkrankung, der Alzheimer-Demenz, waren im Jahr 2001 weltweit ca. 24,3 Millionen (Ferri *et al.*, 2005) und im Jahr 2015 bereits 46,8 Millionen Menschen betroffen (Prince *et al.*, 2015); nach Schätzungen des „World Alzheimer Reports 2015“ ist im Jahr 2030 mit 74,7 und im Jahr 2050 mit 131,5 Millionen Erkrankten zu rechnen, wobei der Anstieg v. a. Länder mit geringem oder mittlerem pro-Kopf-Einkommen (LMIC) betrifft. Die Inzidenzraten steigen mit zunehmendem Alter und verdoppeln sich alle ca. 6 Jahre (Prince *et al.*, 2015). Demenz-Erkrankungen verursachen in Europa im Jahr 2010 geschätzte Kosten von 106 Millionen Euro (Gustavsson *et al.*, 2011). Wenn es gelänge, den Beginn und das Fortschreiten der Erkrankung durch Prävention oder Intervention auch nur um ein Jahr hinauszuzögern, könnte man die Zahl der Erkrankten im Jahr 2050 um 9,2 Millionen senken (Brookmeyer *et al.*, 2007).

1.1.2 Symptome

Die häufigste Form der Demenz ist die **Alzheimer-Demenz**. Die Erkrankung verläuft in Stadien mit fließenden Übergängen: Im *Frühstadium* der Erkrankung ist v. a. das Kurzzeitgedächtnis betroffen. Namen und Termine werden vergessen und es fällt den Betroffenen schwerer, Gesprächen zu folgen sowie Fremdwörter und abstrakte Begriffe zu verstehen und zu verwenden. Dazu kommen Orientierungsstörungen in unbekannter Umgebung und Einschränkungen im Urteilsvermögen. Dieses Stadium erleben die Betroffenen bewusst und empfinden oft Angst, Frustration, Scham und Wut. Im *mittleren Stadium* ist auch das Langzeitgedächtnis mitbetroffen und die Patienten benötigen Unterstützung im Alltag, u. a. beim Waschen, Anziehen und Essen. Selbst vertraute Personen zu erkennen und sich in bekannter Umgebung zurecht zu finden, wird schwieriger. In dieser Phase kann es auch zu Stimmungsschwankungen, Aggressionen, einer Umkehr des Tag-Nach-Rhythmus sowie Harn- und Stuhl-Inkontinenz kommen. Im *Spätstadium* sind die Betroffenen vollumfänglich auf Hilfe angewiesen. Sie können selbst Angehörige nicht mehr erkennen und verlieren zunehmend die Sprachfähigkeit und die Kontrolle über ihren

Körper. Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Wahnvorstellungen können auftreten („Alzheimer.de,” 2020).

Bei der zweithäufigsten Form der Demenz, der **vaskulären Demenz**, sind im Vergleich zur Alzheimer-Demenz nicht in erster Linie Gedächtnisstörungen, sondern eine Denkverlangsamung, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen typisch. Später im Verlauf kommen Verhaltensänderungen, Stimmungsschwankungen, Gedächtnisstörungen, der Verlust sprachlicher Fähigkeiten und körperliche Schwäche hinzu. Die Erkrankung beginnt insbesondere bei der Multi-Infarkt-Demenz eher plötzlich und verläuft häufig schubweise. Der weitere Verlauf ähnelt dem einer Alzheimer-Demenz mit Verlust von Selbständigkeit, Alltagsfähigkeiten und Pflegebedürftigkeit (O'Brien & Thomas, 2015).

Mischformen von Alzheimer- und vaskulärer Demenz sind häufig.

Bei der **fronto-temporalen Demenz (FTD)** stehen zunächst sich schleichend entwickelnde Wesensveränderungen im Vordergrund (Distanzlosigkeit, Enthemmung, Geiztheit/aggressives Verhalten, emotionale Abflachung, mangelnde persönliche Hygiene) sowie Störungen der exekutiven Funktionen (Handlungsplanung, geistige Flexibilität), der Aufmerksamkeit (leichte Ablenkbarkeit) und der sprachlichen Fähigkeiten (Wortfindungsstörungen, Aphasie). Im fortgeschrittenen Stadium ähneln die Symptome denen einer Alzheimer-Demenz; es kommt zum Verlust der Alltagsfähigkeiten und der Selbständigkeit sowie häufig auch zu Bewegungs- und Schluckstörungen, Inkontinenz und einem Verlust der Sprache.

1.1.3 Diagnostik

Die **Diagnostik der Demenz** nach der S3-Leitlinie „Demenz“ (DGPPN and DGN, 2015) umfasst folgende Schritte:

- Eine sorgfältige *Selbst- und Fremdanamnese* dient zur Erfassung des Beginns und bisherigen Verlaufs der Symptome, der aktuell bestehenden Funktionseinschränkungen und weiterer Erkrankungen, die die Symptome erklären könnten (z. B. Depression).
- Eine *neurologisch-internistische Untersuchung* ist essentiell, um Hinweise auf behandelbare andere Erkrankungen, die Ursache für die Symptomatik sein könnten, nicht zu übersehen.

- Es folgen *neuropsychologische Screening- und Testverfahren*: zunächst erfolgt ein kurzes orientierendes Screening (z. B. MMST, DemTect) und bei Weiterbestehen des Verdachts auf eine kognitive Leistungsminderung ausführlichere Test-Batterien zur Objektivierung einer kognitiven Leistungsstörung. Da je nach Demenz-Form die kognitiven Domänen unterschiedlich stark betroffen sind, gilt es, hier eine passende Auswahl der Tests zu treffen; im Falle eines Verdachts auf eine Alzheimer-Erkrankung wäre das geeignetste Instrument die CERAD-plus Test-batterie, auf die im Rahmen dieser Arbeit später noch ausführlicher eingegangen wird.
- Eine *Labordiagnostik* wird v. a. zum Ausschluss reversibler Ursachen (ca. 9 % der Fälle) empfohlen, mit Blutbild, Elektrolyten, Nüchtern-Blutzucker, TSH, CRP, GOT/ γ GT, Kreatinin, Harnstoff und Vitamin B12. Je nach Ergebnis sollten weitere Parameter bestimmt werden, z. B. fT3/fT4 bei v. a. eine Hypothyreose. Bisher gibt es keine diagnostischen Blutmarker für primäre Demenzerkrankungen.
- Bei Vorliegen objektiver kognitiver Defizite sollte eine *Bildgebung* mittels cCT oder cMRT erfolgen, die v. a. dazu dient, behandelbare Ursachen für die Symptomatik zu erkennen (5% der Fälle). Die Spezifität eines strukturellen MRTs ist trotz vorhandener visueller Skalen z. B. zur Hippocampus-Atrophie zu gering, um zwischen verschiedenen primären Demenzformen unterscheiden zu können oder alleine beweisend für eine Alzheimer-Demenz zu sein, und kann nur Teil einer Gesamtschau aller vorhandenen Befunde sein (Krueger *et al.*, 2010).
- Empfohlen wird des Weiteren eine *Liquor-Untersuchung*, in der man bei einer Alzheimer-Demenz typischerweise erniedrigte Konzentrationen von A β 42 und erhöhte Konzentrationen von pTau und Gesamt-Tau findet. Jedoch ist eine Liquor-Untersuchung auch zum Ausschluss von Entzündungsprozessen wichtig.

1.1.4 Pathogenese und Histopathologie

Typische histopathologische Kennzeichen einer **Alzheimer-Erkrankung** sind extrazelluläre β -Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Bündel. Hauptbestandteil der β -Amyloid-Plaques sind A β 40 und A β 42, durch β - und γ -Sekretasen erzeugte pathologische Spaltprodukte des Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP), das ein integraler Membranbestandteil ist. A β 40 und A β 42 aggregieren außerhalb der Zelle v. a. im synaptischen Spalt und

behindern so die Kommunikation zwischen den Nervenzellen; um sie herum findet man aktivierte Mikroglia und Astrozyten als Zeichen einer lokalen Entzündung. Die neurofibrillären Bündel bestehen aus Tau-Protein, einem Mikrotubuli-Bestandteil, das durch die bei der Alzheimer-Erkrankung übermäßig stattfindende Phosphorylierung instabil wird und sich außerhalb und innerhalb der Nervenzellen als paarige helikale Neurofibrillen abgelagert. Dadurch wird das Zytoskelett destabilisiert und der axonale Transport unterbrochen; die Folge ist ein Untergang der Neuronen und die Ausschwemmung von Tau-Protein in den Liquor (Hardy & Higgins, 1992; Hardy & Selkoe, 2002; Selkoe & Hardy, 2016).

Bereits 1991 veröffentlichten Braak & Braak eine Stadien-Einteilung anhand des Ausbreitungsmusters der neurofibrillären Bündel in verschiedenen Gehirnregionen und beschrieben die Ausbreitung der Neuropathologie ausgehend vom entorhinalen Kortex über das limbische System zum Isocortex, die analog zum Verlust von Gedächtnis- und Alltagsfunktionen verläuft:

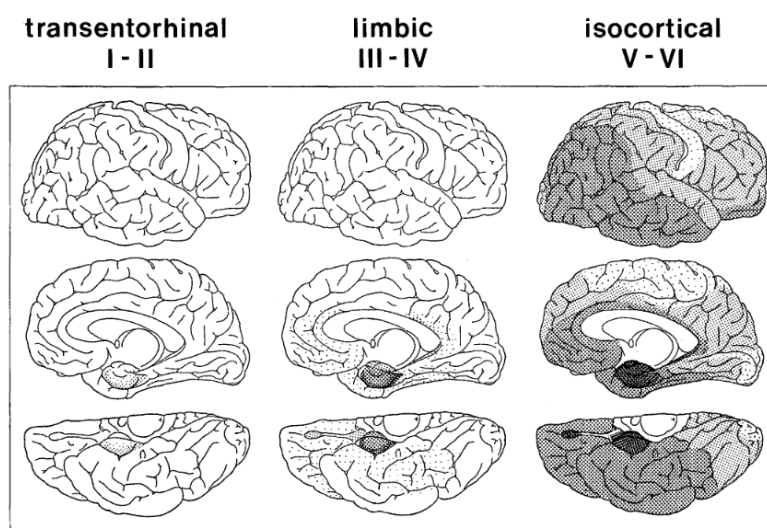


Abbildung 1: Braak-Stadien der Alzheimer-Demenz bzw. Ausbreitungsmuster der neurofibrillären Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen
Quelle: Braak & Braak (1991)

Ein solches Ausbreitungsmuster findet sich bei den β -Amyloid-Plaques nicht, jedoch gibt es Hinweise, dass die Veränderungen im Hirnstamm im Nucleus coeruleus beginnen und sich von dort aus möglicherweise anterograd an den Axonen entlang von Zelle zu Zelle ausbreiten (Bondareff *et al.*, 1987; Braak & Del Tredici, 2015).

Die Zusammenhänge zwischen A β - und Tau-Pathologie sind unklar; ob und wie beide Prozesse voneinander abhängig oder welcher pathologische Prozess den anderen auslöst,

wird in der Literatur kontrovers diskutiert und bedarf weiterer Forschung (Attems & Jellinger, 2013; Mann & Hardy, 2013).

Bei der Alzheimer-Erkrankung werden „*early onset*“-Formen (EOAD) mit einem Beginn vor dem 65. Lebensjahr und „*late onset*“ (LOAD)-Formen (Beginn > 65 Jahre) unterschieden. Während die LOAD v. a. die sporadischen Fälle umfasst, ist eine EOAD oft familiär-hereditär bedingt, wobei die bisher bekannten Gene (APP, Präsenilin 1 und 2) nur etwa 7-13 % der Krankheitsfälle erklären (Lautenschlager *et al.*, 1999).

Ursache einer **vaskulären Demenz** sind in der Regel Schädigungen der kleinen Gefäße im Gehirn, aus denen Durchblutungsstörungen und nachfolgend der Untergang von Neuronen folgen (lakunäre Infarkte, kortikale und subkortikale Mikroinfarkte, Marklager-schädigungen). Bekannte Risikofaktoren sind Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie sowie Lebensstil-Faktoren (Rauchen, Inaktivität, Übergewicht) (Kalaria, 2018).

Die Ursachen der **FTD (fronto-temporalen Demenz)** sind noch nicht vollständig geklärt. Bei etwa 40 % der Fälle besteht eine familiäre Häufung, wobei die häufigsten bereits bekannten genetischen Ursachen autosomal-dominant sind, und zwar Mutationen des MAPT-Gens, des GRN-Gens (Progranulin) oder des C9ORF72-Gens; letzteres kann auch zu einer ALS-Erkrankung oder einer Kombination beider Erkrankungen führen (Marogianni *et al.*, 2019).

1.1.5 Prodromalphase

1.1.5.1 Mild cognitive Impairment (MCI)

Als mögliches Prodromalstadium einer Demenz gilt das sog. „**Mild cognitive impairment**“ (MCI), was eine subjektive und/oder objektive Verschlechterung kognitiver Leistungen bei erhaltener Alltagskompetenz beschreibt.

Die aktuellen Diagnose-Kriterien beruhen auf einer ab 2003 entwickelten Revision der bis dahin geltenden MCI-Kriterien (Petersen *et al.*, 1999) durch eine internationale Expertengruppe (Winblad *et al.*, 2004):

1. Die Person darf weder normal noch dement sein.
2. Es liegt eine objektive Gedächtnisstörung oder -verschlechterung vor, oder: Die betroffene Person oder Angehörige berichten eine subjektive Gedächtnisstörung

oder -verschlechterung im Zusammenhang mit einer objektiven Störung/Verschlechterung.

3. Die Alltagsfunktionen sind unbeeinträchtigt und komplexe instrumentelle Funktionen sind intakt oder nur minimal beeinträchtigt.

Diese Definition entspricht auch den formalen Kriterien einer „*mild neurocognitive disorder*“ (mild NCD) in DSM-5 (Stokin *et al.*, 2015).

Es lassen sich abhängig von den betroffenen kognitiven Domänen (z. B. Gedächtnis, Sprache, Exekutiv-Funktionen) verschiedene **klinische Subtypen einer MCI** unterscheiden, wie Abbildung 2 zeigt:

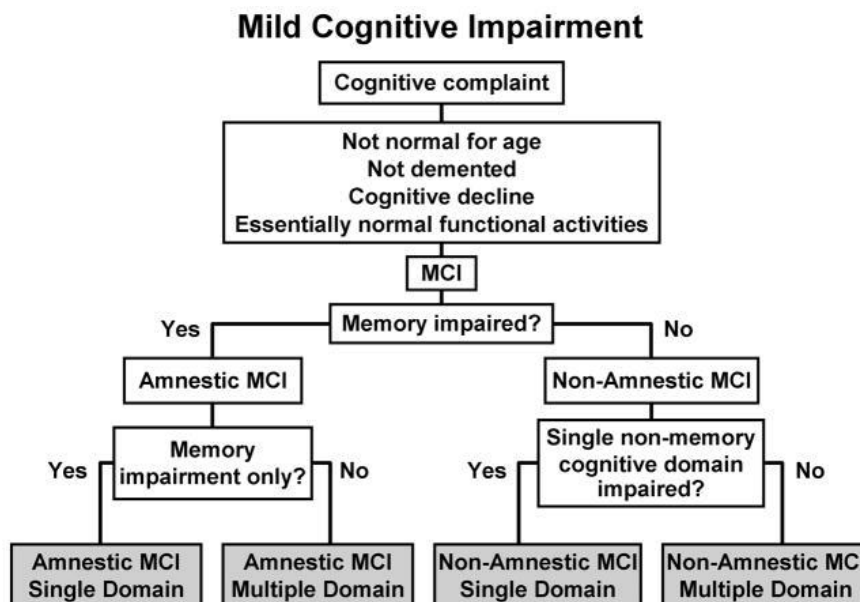


Abbildung 2: Flow-Chart zur Bestimmung der Subtypen eines MCI
Quelle: Petersen *et al.* (2011)

Es wird vermutet, dass v. a. ein amnestic MCI (aMCI), bei dem Defizite in der Gedächtnis-Domäne (memory impairment) vorliegen, in eine Alzheimer-Demenz mündet (differentialdiagnostisch ist eine Depression in Erwägung zu ziehen), und non-amnestic MCI-Subtypen eher hinweisend auf eine vaskuläre Demenz, eine fronto-temporale Demenz oder eine Lewy-Body-Demenz sind (Petersen, 2004; Petersen *et al.*, 2011).

MCI kann im Verlauf stark fluktuieren und muss nicht zwangsläufig in eine Demenz münden (Korczyn, 2016). Zwei systematische Reviews finden jährliche Konversionsraten („*annual conversion rates*“ = ACR) von 2-31 % pro Jahr mit einer mittleren ACR von

10,2 % in 17 Studien (Bruscoli & Lovestone, 2004), und 5,4-16,5 % mit einer mittleren ACR von 8,9 % in 14 Studien (Ward *et al.*, 2013). Die Konversionsraten sind in klinischen Inanspruchnahme-Populationen erheblich höher als in bevölkerungsbasierten Studien (ACR von 7,5-16 % vs. 5,4-11,5 %) (Ward *et al.*, 2013). Gegenüber der erwarteten Inzidenz in den untersuchten Altersgruppen war das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, bei Patienten mit MCI auf das Fünffache erhöht.

Metaanalysen konnten zeigen, dass die **Prävalenz von MCI** in der Allgemeinbevölkerung bei Menschen ≥ 60 Jahren bei ca. 14-16 % und in Inanspruchnahme-Populationen von Gedächtnisambulanzen bei ca. 16-19 % liegt (Petersen *et al.*, 2014, 2018; Hu *et al.*, 2017).

Der Verlust der kognitiven Funktionen verläuft schleichend. Da im Frühstadium Gedächtnis- oder Wortfindungsstörungen noch kompensiert werden können, wird die Erkrankung oft erst dann erkannt, wenn es zu Problemen bei der Alltagsbewältigung und Orientierung kommt. Zu diesem Zeitpunkt ist es jedoch längst zu Schäden auf neuronaler Ebene und an der Gehirnstruktur gekommen (Jack *et al.*, 2010), wie Abbildung 3 zeigt:

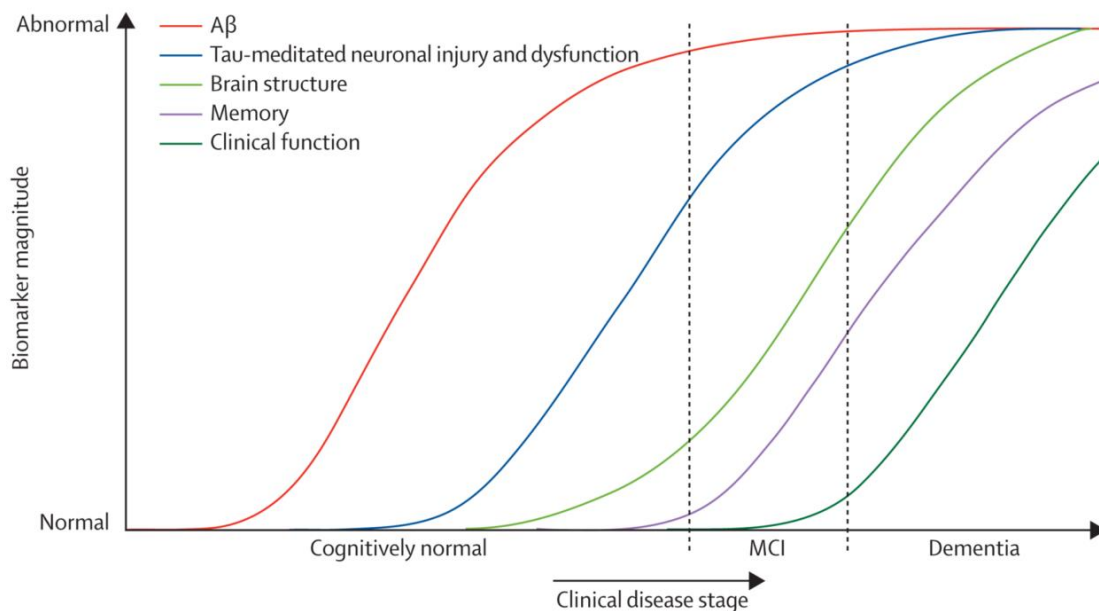


Abbildung 3: Modell der Veränderungen während der Progression vom normalen Altern über MCI bis zur Demenz

Quelle: Jack *et al.* (2010)

1.1.5.2 Subjektive Gedächtnisstörung (SMI)

Bei älteren Menschen berichten etwa 33-50 % über subjektive Beeinträchtigungen des Gedächtnisses bzw. der kognitiven Fähigkeiten (Holmen *et al.*, 2013; Pond *et al.*, 2013; Mewton *et al.*, 2014).

Es ist seit langem bekannt, dass subjektiv empfundene kognitive Störungen ein Prädiktor für kognitiven Abbau sind, die einer objektiv messbaren Verschlechterung um viele Jahre vorausgehen können, wobei die Befunde aus Studien mangels einheitlicher Definitionen inkonsistent sind (Jonker *et al.*, 2000; Reid & MacLulich, 2006; Cheng *et al.*, 2017).

In der Literatur existieren verschiedene Konzepte und Bezeichnungen zur Beschreibung von subjektiven kognitiven Störungen (Reid & MacLulich, 2006; Studart Neto & Nitri, 2016). So können subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite unabhängig von den Ergebnissen einer Testleistung beschrieben werden, was berücksichtigt, dass eine Diskrepanz zwischen subjektiv wahrgenommenen und objektiven Beeinträchtigungen in beide Richtungen bestehen kann (Clare, 2003; Campbell *et al.*, 2008; Rickenbach *et al.*, 2015). Das Konzept des „*Subjective cognitive decline (SCD)*“ definiert SCD jedoch als subjektive Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit *ohne* objektiven Befund (Jessen, Amariglio, *et al.*, 2014).

Ein systematisches Review berichtet jährliche Konversionsraten von 6,6 % zu Mild Cognitive Impairment (MCI) und 2,3 % zu Demenz, während die Rate bei Personen ohne SMI nur bei 1% liegt. Bei Studien mit einer Dauer von 4 Jahren wurden Konversionsraten von 24,4 % zu MCI und 10,9 % zu Demenz beobachtet (Mitchell *et al.*, 2014).

Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer „*SMI with concerns*“, also einer subjektiv empfundene Gedächtnisstörung, über die sie sich Sorgen machen, ein zweifach erhöhtes Risiko haben, an einer Demenz zu erkranken, im Vergleich zu Patienten, die sich keine Sorgen machen (Jessen *et al.*, 2010). Es gibt Hinweise darauf, dass nur „*SMI with concerns*“ prädiktiv im Hinblick auf die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung ist und „*SMI without concerns*“ möglicherweise nur den normalen altersabhängigen kognitiven Abbau widerspiegelt (Jessen, Wolfsgruber, *et al.*, 2014).

SMI und speziell „*SMI with concerns*“ muss somit als Prodromalmarker oder Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz angesehen werden.

1.1.5.3 weitere Prodromal-Symptome

Eine **Riechstörung (Hyposmie oder Anosmie)** kann ein erstes Zeichen einer beginnenden Demenzerkrankung sein. Die Prävalenz ist bei Menschen mit einer amnestische MCI deutlich erhöht; eine Hyposmie hat sich als prädiktiv hinsichtlich der Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung erwiesen (Roberts *et al.*, 2016; Park *et al.*, 2018; Jung *et al.*, 2019). Tests zur Geruchsidentifikation waren anderen Geruchstests überlegen (Jung *et al.*, 2019).

Ein weiteres gut belegtes Prodromalsymptom, aber auch ein Risikofaktor, eine Begleiterkrankung oder Folge einer Demenz, kann eine **Depression** sein; sie ist mit einem 2 bis 5-fach erhöhten Risiko assoziiert, an einer Demenz zu erkranken. Dies betrifft zum einen depressive Episoden, die vor dem 65. Lebensjahr auftreten („*early-onset*“), insbesondere dann, wenn sie rezidivierend sind, als auch eine erst spät im Leben entwickelte depressive Episode („*late-onset*“) (Ownby *et al.*, 2006; Byers & Yaffe, 2011; Diniz *et al.*, 2013; Bennett & Thomas, 2014; Gutzmann & Qazi, 2015). Wie Depression und Demenz pathophysiologisch zusammenhängen, konnte bislang nicht geklärt werden, auch wenn es Hypothesen gibt, die von einer teilweise gleichen Ätiologie ausgehen.

1.1.6 Risikofaktoren

Der mit Abstand wichtigste Risikofaktor für eine Alzheimer-Erkrankung ist das *Alter*. In der Altersgruppe 65-69 Jahre liegt die Prävalenzrate bei 1,6%, während sie in der Gruppe 75-79 Jahre bereits auf 7,31 % und bei den 85-89jährigen auf 26,11 % ansteigt; bei den über 90jährigen sind 40 % betroffen. Betrachtet man alle über 65-jährigen, ist jeder elfte Mensch betroffen, wobei Frauen häufiger erkranken als Männer (Prävalenzraten > 65 Jahre: Männer 6,87 %, Frauen 10,77 %) (Bickel, 2009).

Des Weiteren spielen *kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen* (Rauchen, Übergewicht bereits im mittleren Lebensalter, Bewegungsmangel, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus und Schlaganfälle) eine große Rolle (Alonso *et al.*, 2009).

Auch ein *niedriges Bildungsniveau und geringe geistige Aktivität* sind mit einer höheren Erkrankungswahrscheinlichkeit assoziiert – jedoch ist hier unklar, ob dies nicht allein an der größeren „kognitiven Reserve“ höher gebildeter und geistig aktiverer Menschen liegt, durch die Defizite länger kompensiert werden können (Geerlings *et al.*, 1999; Matthews *et al.*, 2013).

Eine *positive Familienanamnese* erhöht ebenfalls das Risiko, selbst an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken: Angehörige 1. Grades (Geschwister und Kinder von Betroffenen) haben ein Lebenszeitrisiko von 19 %; Angehörige 2. Grades (Großeltern, Onkel und Tanten) eines von 10 %, während das Risiko in der Allgemeinbevölkerung nur bei 5 % liegt. Auch die Anzahl der erkrankten Blutsverwandten spielt eine Rolle: Falls nur ein Verwandter 1. Grades betroffen ist, steigt das Risiko auf das 2,6-fache, bei mehr als zwei Angehörigen 1. Grades bereits auf das 7,5-fache im Vergleich zur Bevölkerung (Lautenschlager *et al.*, 1999).

Der wichtigste bisher bekannte genetische Risikofaktor ist das *Apolipoprotein-E-Gen*. Apolipoprotein E (ApoE) spielt eine Rolle im Transport von Cholesterol und Triglyceriden in die Lymph- und dann in die Blutbahn; es wird im Gegensatz zu anderen Lipoproteinen nicht nur in der Leber, sondern auch in Astro- und Oligodendrozyten im Gehirn exprimiert. Das ApoE-Gen liegt beim Menschen in einem Polymorphismus mit 3 verschiedenen Allel-Varianten vor: E2, E3 und E4, so dass 3 homozygote und 3 heterozygote Allel-Kombinationen möglich sind, die mit unterschiedlicher Häufigkeit in der Bevölkerung vorkommen. E3 ist die häufigste Variante in der Bevölkerung; E4 ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Im Vergleich zu E3/E3-Trägern haben heterozygote E3/E4-Träger ein 3-fach erhöhtes Lebenszeitrisiko, eine Alzheimer-Erkrankung zu entwickeln, während homozygote Träger E4/E4 sogar ein bis zu 10-fach erhöhtes Risiko haben. Träger mit den Kombinationen E2/E2 und E2/E3 haben ein geringeres Erkrankungsrisiko (Bertram & Tanzi, 2008; Genin *et al.*, 2011).

Das Genprodukt von E4 hat eine große Affinität zu A β , so dass vermutet wird, dass es zu den A β -Aggregationen im Gehirn beiträgt (St Clair *et al.*, 1995), während das Genprodukt von E3 eine Rolle bei Reparatur- und Regenerationsprozessen in Nervenzellen spielt und Personen ohne E3-Allel diesbezüglich ein Defizit aufweisen (Poirier, 2005). Eine neuere Studie konnte einen Dosiseffekt von E4 (homo- oder heterozygot) auf die Hippocampus-Atrophie zeigen (Li *et al.*, 2016).

Ein weiterer genetischer Risikofaktor ist *MAPT (Microtubuli-assoziiertes Protein Tau)*, von dem zwei Haplotypen (H1 und H2) existieren (Pittman *et al.*, 2006). Das Tau-Protein bindet an Bestandteile des Zytoskeletts (Mikrotubuli). Es wurde gezeigt, dass der H1-Haplotyp mit einem erhöhten Risiko für Alzheimer-Erkrankungen vom late-onset-Typ assoziiert ist (Myers *et al.*, 2007; Abraham *et al.*, 2009), während der H2-Haplotyp eher

zu einem geringeren Risiko führt (Allen *et al.*, 2014); zusätzlich gibt es Hinweise auf einen additiven Effekt von ApoE4 und dem MAPT Haplotyp H1/H1 (Samaranch *et al.*, 2010).

Neuere Studien zeigen, dass das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, in den letzten Jahrzehnten gesunken ist; dies wird v. a. auf ein höheres Bildungsniveau und die bessere Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen zurückgeführt, jedoch erklären diese Faktoren diese Beobachtung nicht vollständig (Matthews *et al.*, 2013; Biessels, 2014; Satizabal *et al.*, 2016).

1.1.7 Therapie

Bisher gibt es keine Möglichkeit, eine Alzheimer-Demenz zu heilen, jedoch gibt es Medikamente, mit denen man den Verlauf der Erkrankung verlangsamen kann; hier sind v.a. Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und NMDA-Antagonisten (Memantine) zu nennen. Für andere Wirkstoffe, die unter dem Begriff „Nootropica“ zusammengefasst werden (z. B. Gingko, Piracetam, Pyritinol, Nicergolin, Nimodipin und weitere), gibt es keine wissenschaftliche Evidenz.

In den letzten 10-15 Jahren gab es Versuche mit einer aktiven oder passiven Immunisierung gegen β -Amyloid, die im Tierversuch vielversprechend waren, jedoch beim Menschen bisher zu keinem Durchbruch in der Behandlung führten. Eine Studie musste aufgrund schwerer Nebenwirkungen (Meningitis, Enzephalitis, schwere Hirnblutungen) abgebrochen werden (Yang & Xiao, 2015). Eine 2016 in Nature veröffentlichte Studie mit einem neuen monoklonalen Antikörper gegen β -Amyloid (Aducanumab) konnte bei prodromalen oder frühen Alzheimer-Erkrankungen dosisabhängig nicht nur die A β -Ablagerungen signifikant reduzieren, sondern auch den klinischen Verlauf signifikant verlangsamen (CDR-Score, MMST-Score) (Sevigny *et al.*, 2016). Eine darauf aufbauende Phase-3-Studie musste jedoch abgebrochen werden, weil es zu keiner Stabilisierung des Gedächtnisses kam (Haass & Levin, 2019). Es wird vermutet, dass die Therapieversuche zwar an den richtigen Zielen ansetzen (v. a. β -Amyloid), sie jedoch um Jahre zu spät kommen, um für die Betroffenen von Nutzen zu sein. Dies macht deutlich, wie wichtig es ist, mittels Langzeit-Beobachtungsstudien prodromale und frühe Stadien der Alzheimer-Demenz weiter zu erforschen, u. a. mit dem Ziel, Screening-Methoden zu finden, um noch vor dem Eintreten irreversibler neuronaler Schäden intervenieren zu können.

1.2 Das Parkinson-Syndrom und seine Prodromalphase

Vor 200 Jahren wurde die Krankheit von James Parkinson, der die von ihm beobachteten Symptome als „Schüttellähmung“ bezeichnete, erstbeschrieben (Parkinson, 1817).

Inzwischen gilt das Parkinson-Syndrom als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Reeve *et al.*, 2014). Man unterscheidet primäre und sekundäre Parkinson-Syndrome, wobei das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) mit ca. 75 % am häufigsten vorkommt. Sekundäre Parkinson-Syndrome können inflammatorisch, medikamenten-induziert, metabolisch, posttraumatisch, toxininduziert oder vaskulär bedingt sein. Zu nennen sind des Weiteren atypische Parkinson-Syndrome wie die Multisystematrophie (MSA), die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), die Lewy-Körper-Demenz (DLB) und die corticobasale Degeneration.

1.2.1 Epidemiologie

Ein systematisches Review berichtet, dass im Jahr 2016 ca. 6,1 Millionen Menschen weltweit an Parkinson erkrankt waren, während es im Jahr 1990 nur ca. 1,5 Millionen waren; dies entspricht einer altersstandardisierten Zunahme der Prävalenzrate um 21,7 % (Ray Dorsey *et al.*, 2018). Für Europa berichtet eine Übersichtsarbeit, basierend auf qualitativ hochwertigen Studien, Prävalenzraten zwischen 108 und 257/100000 und Inzidenzraten zwischen 11 und 19/100000 pro Jahr, wobei Inzidenz und Prävalenz mit zunehmendem Alter deutlich ansteigen; bei Menschen über 60 Jahre sind sie erheblich höher (1280 bis 1599/100000 und 346/100000 pro Jahr) (von Campenhausen *et al.*, 2005). Neuere Daten für Deutschland berichten Heinzl *et al.* (2018), die basierend auf Daten einer großen deutschen Krankenkasse bei Menschen ≥ 50 Jahren eine standardisierte Prävalenz von 797-961/100000 für die Jahre 2004 und 2007 und Inzidenz von 192-229/100000 Person-jahren (2004 bis 2010) gefunden haben. Allein in Europa verursacht die Erkrankung bei ca. 1,2 Millionen Betroffenen (Stand 2010) geschätzte direkte und indirekte Kosten von ca. 13,9 Millionen Euro (Gustavsson *et al.*, 2011; DGN, 2016).

1.2.2 Symptome

Charakteristisch für ein Parkinson-Syndrom ist eine Trias aus Hypo-/Bradykinese (Verringerung der Amplitude oder Bewegungsverlangsamung), Rigor (geschwindigkeitsunabhängige Steigerung des Muskeltonus) und Ruhetremor (4-6 Hertz). Die Symptomatik beginnt häufig einseitig.

Es können *drei Subtypen* unterschieden werden: tremor-dominanter Typ, akinetisch-rigider Typ und Äquivalenz-Typ.

Nachdem lange Zeit nur die bereits genannten motorischen Symptome Beachtung fanden, hat sich inzwischen die Erkenntnis durchgesetzt, dass auch eine ganze Reihe *nicht-motorischer Symptome* auftreten, häufig bereits viele Jahre bevor sich die ersten motorischen Symptome zeigen. Hier sind v. a. Obstipation, orthostatische Hypotension, Inkontinenz, erektile Dysfunktion, Hyposmie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Depression und kognitive Beeinträchtigungen zu nennen (Berg *et al.*, 2015; Sauerbier *et al.*, 2016).

1.2.3 Diagnostik

Die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist eine klinische Diagnose gemäß den neuen Kriterien der MDS (Postuma, Berg, *et al.*, 2015): Obligatorisches Kriterium ist die Hypo-/Bradykinese zusammen mit mindestens einem der Symptome Rigor oder Ruhetremor.

Die S3-Leitlinie (DGN, 2016) empfiehlt eine ausführliche Anamnese und neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Brady-/Hypokinese, Rigor, (Ruhe-)Tremor, Posturaler Instabilität sowie Störungen der Okulomotorik, frontalen, zerebellären und Pyramidenbahnzeichen. Auf Symptome kognitiver Leistungsbeeinträchtigungen, psychische Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen sowie Apraxie ist zu achten. Ein Schellong-Test sollte zur Diagnostik einer orthostatischen Hypotonie durchgeführt werden.

Zum Ausschluss anderer Erkrankungen, die die Symptomatik erklären könnten, sollte eine Bildgebung mittels cCT oder MRT erfolgen.

Eine wichtige Zusatzuntersuchung ist eine Dopamintransporter-Szintigraphie (DATscan), mit der durch radioaktiv-markiertes Jod-123-Ioflupan eine verringerte Dichte der von präsynaptischen Dopamintransportern im Striatum nachgewiesen werden kann. Ein negativer DATScan schließt ein Parkinson-Syndrom sicher aus.

Ein L-Dopa-Test, also die Verabreichung von L-Dopa und einem peripheren Decarboxylasehemmer, was bei Vorliegen eines Parkinson-Syndroms zu einer Symptomverbesserung führt, kann die Diagnose eines Parkinson-Syndroms stützen, jedoch nicht beweisen.

Eine Stadieneinteilung kann mittels einer Skala nach Hoehn und Yahr erfolgen (Hoehn & Yahr, 1967; Goetz *et al.*, 2004). Für die Erfassung und Einschätzung der motorischen und

nicht-motorischen Symptome kann die „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (MDS-UPDRS) verwendet werden (Goetz, Tilley, *et al.*, 2008), ausführlich beschrieben in Kapitel 2.2.4.1.

1.2.4 Pathogenese und Histopathologie

Die Parkinson-Erkrankung ist eine α -Synuclein-assoziierte Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems bzw. der Basalganglien.

Ursache der Erkrankung ist wahrscheinlich ein Untergang melanin-haltiger dopaminerger Neurone in der Substantia nigra durch Ablagerung von α -Synuclein („Lewy-Körperchen“) (Funke *et al.*, 2013; Pringsheim *et al.*, 2014). Diese Neurone produzieren Dopamin und hemmen das cholinerge System des Striatums. Durch das Fehlen von Dopamin und den Überschuss an Acetylcholin sowie sekundäre Veränderungen im Serotonin- und Noradrenalin-System gerät der Neurotransmitter-Haushalt aus dem Gleichgewicht, was motorische Störungen hervorruft, aber auch Auswirkungen auf sensorische, vegetative und psychische Funktionen hat.

Ähnlich wie bei der Alzheimer-Demenz wurde von Braak eine Ausbreitung der α -Synucleinopathie in sechs Stadien über das ZNS beschrieben, beginnend im dorsalen motorischen Vagus-Kern über den Locus coeruleus, die Substantia Nigra und die Amygdala über den Meso- zum Neocortex (Braak *et al.*, 2003; Braak & Del Tredici, 2006), wobei die ersten pathologischen Veränderungen möglicherweise bereits im enterischen Nervensystem auftreten.

Bei nur ca. 5 % der Erkrankungsfälle ist die Ursache monogenetisch; hier sind bei den autosomal-dominant vererbten Erkrankungen v. a. PARK-SNCA und PARK-LRKK2 zu nennen, bei den autosomal-rezessiven PARK-Parkin und PARK-PINK1. Die überwiegende Mehrheit der Erkrankungen wird jedoch durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen, Umwelt- und Lifestyle-Faktoren verursacht (Lill & Klein, 2017).

1.2.5 Prodromalphase

Wie Abbildung 4 zeigt, kommt es mit zunehmender schleichender Neurodegeneration in den Jahrzehnten vor der Diagnose zunächst zu nicht-motorischen Symptomen; motorische Symptome zeigen sich erst sehr spät und die Diagnose kann oft erst dann gestellt werden, wenn bereits mehr als 50 % der Neurone untergegangen sind:

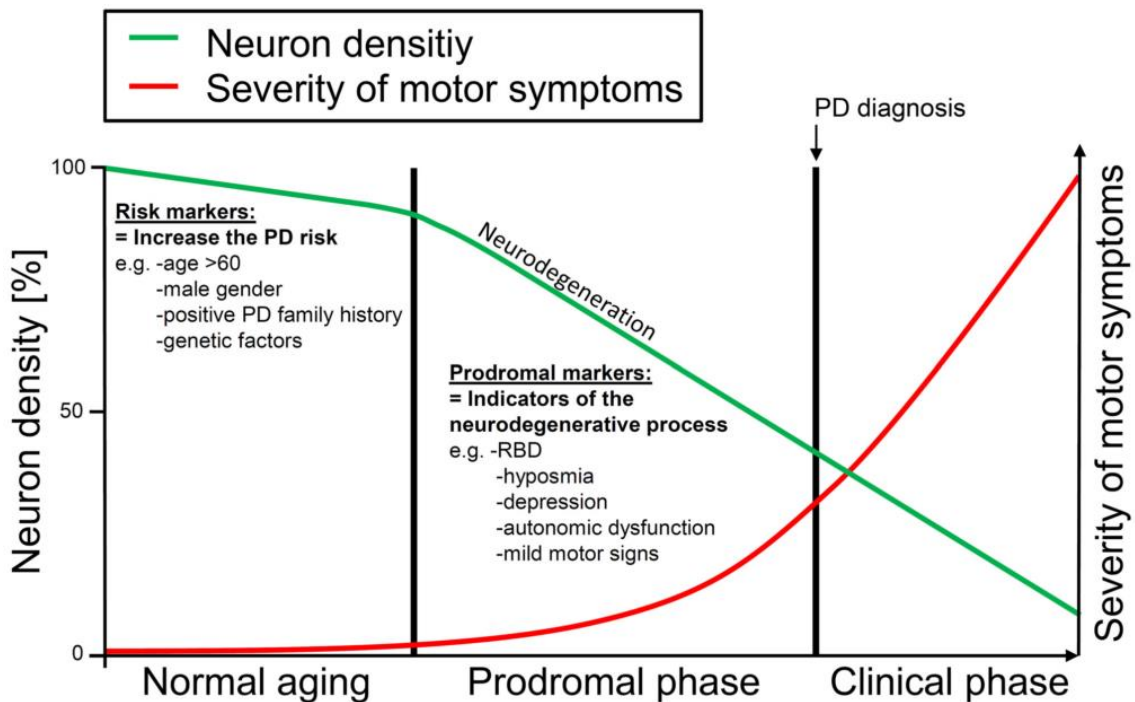


Abbildung 4: Prodromalphase der frühen neurodegenerativen Veränderungen in den Jahren oder Dekaden vor der Diagnose eines Parkinson-Syndroms

Quelle: aus Heinzl *et al.* (2016)

Es wurde vielfach nachgewiesen, dass bei Vorliegen einer **Hyposmie** die Wahrscheinlichkeit sehr hoch ist, im Verlauf an Parkinson zu erkranken (Ross *et al.*, 2008; Haehner *et al.*, 2009; Ponsen *et al.*, 2010; Postuma *et al.*, 2011; Sui *et al.*, 2019). In der Prodromalphase der Parkinson-Erkrankung beträgt die Prävalenz einer Hyposmie ca. 75 % (Haehner *et al.*, 2009). Als einziger Prodromalmarker fand die Hyp- bzw. Anosmie inzwischen auch als sog. „unterstützendes Kriterium“ Eingang in die neuen Diagnose-Kriterien der MDS (Postuma, Berg, *et al.*, 2015; Zach *et al.*, 2017).

Autopsie-Studien legen nahe, dass eine alpha-Synucleinopathie als eines der ersten Systeme das olfaktorische System betrifft und sich von der Peripherie (Bulbus olfactorius) weiter ins ZNS ausbreitet (Del Tredici *et al.*, 2002; Sengoku *et al.*, 2008).

Ein weiterer gut belegter Prodromalmarker ist eine **idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)** (Boeve *et al.*, 2013; Schenck *et al.*, 2013; Iranzo *et al.*, 2014; Postuma, Gagnon, *et al.*, 2015). Bei dieser Art der Schlafstörung werden im REM-Schlaf Träume ausgelebt, z. B. durch Sprechen, Laufbewegungen, Schlagen. Bei Vorliegen einer RBD ist das Risiko für Parkinson-typische Auffälligkeiten (motorische Auffälligkeiten,

Hyposmie, Obstipation, orthostatische Hypotension, Depression, Angst, kognitive Beeinträchtigungen) deutlich erhöht (Barber *et al.*, 2017). Bis zu 90,9 % der Betroffenen entwickeln im Verlauf eine neurodegenerative Erkrankung im Sinne einer alpha-Synucleinopathie (St Louis & Boeve, 2017).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen **Depression** und der späteren Entwicklung eines Parkinson-Syndroms gibt (Ishihara-Paul *et al.*, 2008; Fang *et al.*, 2010; Shen *et al.*, 2013; Gustafsson *et al.*, 2015; Walter *et al.*, 2015).

Weitere nicht-motorische Prodromalsymptome wie **Obstipation, orthostatische Hypotonie, erektile Dysfunktion und kognitive Auffälligkeiten** können motorischen Auffälligkeiten bzw. der Diagnose eines Parkinson-Syndroms z. T. um viele Jahre vorausgehen (Gaenslen *et al.*, 2011; Berg, Godau, *et al.*, 2013; Plouvier *et al.*, 2014; Schrag *et al.*, 2015).

1.2.6 Risikofaktoren

Mit *zunehmendem Alter* steigt das Risiko, an einem Parkinson-Syndrom zu erkranken (Elbaz *et al.*, 2002; Stern & Siderowf, 2010). *Männer* haben im Vergleich zu Frauen ein um das 1,5-fache erhöhtes Erkrankungsrisiko (Schweitzer *et al.*, 2007; Siderowf *et al.*, 2012).

Eine Meta-Analyse (Noyce *et al.*, 2012) untersuchte über 40 mögliche Risikofaktoren und fand eine signifikante Erhöhung des Erkrankungsrisikos für folgende Faktoren:

- *an Parkinson erkrankte Verwandte* ersten Grades oder erkrankte Verwandte allgemein
- *Nicht-Rauchen*, wobei bei Menschen, die nie geraucht haben, das Risiko im Vergleich zu aktuellen und ehemaligen Rauchern erhöht ist
- *fehlender Konsum von Koffein oder Alkohol*
- *Pestizid- oder Lösungsmittel-Exposition*
- *Kopfverletzungen*
- *kein Vorliegen von Bluthochdruck*
- *Leben auf dem Land und berufliche Tätigkeit auf einem Bauernhof*
- *Einnahme von beta-Blockern*

- *kein Gebrauch von nicht-steroidalen Antiphlogistika und Calcium-Kanal-Blockern*
- *Trinken von Brunnenwasser*

Eine neuere Übersichtsarbeit von Heinzel *et al.* (2019) nennt außerdem noch Diabetes mellitus, körperliche Inaktivität und bei Männern niedrige Harnsäure-Werte im Plasma als neue Risikofaktoren.

Der kausale Zusammenhang vieler dieser Faktoren mit einer Parkinson-Erkrankung ist bisher nicht geklärt.

Über 90 % der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom weisen eine durch transkraniale Sonographie (TCS) darstellbare *Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+)* auf, womit dies einen wichtigen Risikofaktor für die Erkrankung darstellt (Behnke *et al.*, 2010; Berg *et al.*, 2011; Liepelt *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2012).

Durch genetischen Assoziationsstudien ist inzwischen bekannt, dass der H1-Haplotyp des *MAPT-Gens (microtubule associated protein tau)* das Erkrankungsrisiko erhöht, was insbesondere für die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die Corticobasale Degeneration (CBD) gilt (Pittman *et al.*, 2005; Rademakers *et al.*, 2005; Höglinger *et al.*, 2012).

Ein weiteres mit einem gehäuften Auftreten von Parkinson-Erkrankungen assoziiertes Gen ist *GBA* (kodiert für die alpha-Glukozerebrosidase), das bei homozygotem Vorliegen Morbus Gaucher verursacht und bei heterozygotem Vorliegen, v. a. in der Mutationsform N370S, das Risiko für die Entwicklung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms um das 3,5-fache erhöht (Lill *et al.*, 2012).

Bestimmte ***Persönlichkeitseigenschaften***, insbesondere Ängstlichkeit und Pessimismus, die dem Neurotizismus zugeordnet werden können, scheinen das Risiko für eine Parkinson-Erkrankung zu erhöhen (Bower *et al.*, 2010), wobei es hierzu widersprüchliche Studienergebnisse gibt (Ishihara-Paul *et al.*, 2008; Postuma, Gagnon, *et al.*, 2015). Es ist auch nicht ganz klar ist, ob diese Eigenschaften als Risikofaktoren oder Prodromalsymptome angesehen werden müssen.

1.2.7 Therapie

Parkinson-Erkrankung lassen sich bisher nur symptomatisch, aber nicht ursächlich behandeln.

Es wird ein multimodales Vorgehen mit einer Kombination aus medikamentösen und nicht-medikamentösen Strategien empfohlen.

Die meisten Medikamente, die aktuell zur Verfügung stehen, versuchen, das dopaminerge Defizit auszugleichen, entweder indem sie die Verfügbarkeit von Dopamin direkt erhöhen oder den Abbau von Dopamin hemmen (L-Dopa, DOPA-Decarboxylase-Hemmer, Dopaminagonisten, MAO-B- und COMT-Hemmer). Des Weiteren stehen NMDA-Antagonisten zur Verfügung, deren Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist.

Da es insbesondere bei L-Dopa nach einigen Jahren Therapie häufig zu Wirkungsschwankungen („On-Off-Fluktuationen“) und Dyskinesien kommt, müssen Dosierung und Einnahmefrequenz laufend angepasst werden oder im Verlauf eine L-Dopa- oder Apomorphin-Pumpe erwogen werden, mit der eine kontinuierlichere Applikation möglich ist. Letzteres wird in Deutschland bislang eher selten angewandt (Stangl *et al.*, 2020).

Sollten im Lauf der Therapie Medikamente zur Behandlung nicht mehr ausreichen, kann mit einer Tiefen Hirnstimulation (DBS) noch eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden.

Einen großen Stellenwert haben auch nicht-medikamentöse unterstützende Behandlungsstrategien wie Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie.

Seit einiger Zeit werden in Studien auch neue Behandlungsansätze versucht, die auf α -Synuclein abzielen, z. B. indem die Aggregation von α -Synuclein verringert oder verhindert, die Autophagie von α -Synuclein verbessert oder durch aktive oder passive Immuntherapie eine Immunität gegen α -Synuclein hergestellt werden soll. Überprüft wird aktuell auch die Wirksamkeit einer Eisen-Chelat-Therapie, da Eisen die Toxizität von α -Synuclein erhöht (Zeuner *et al.*, 2019).

1.3 Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen

Parkinson- und Demenzerkrankungen haben Gemeinsamkeiten, was Risikofaktoren und Prodromal-Symptome/-Marker betrifft:

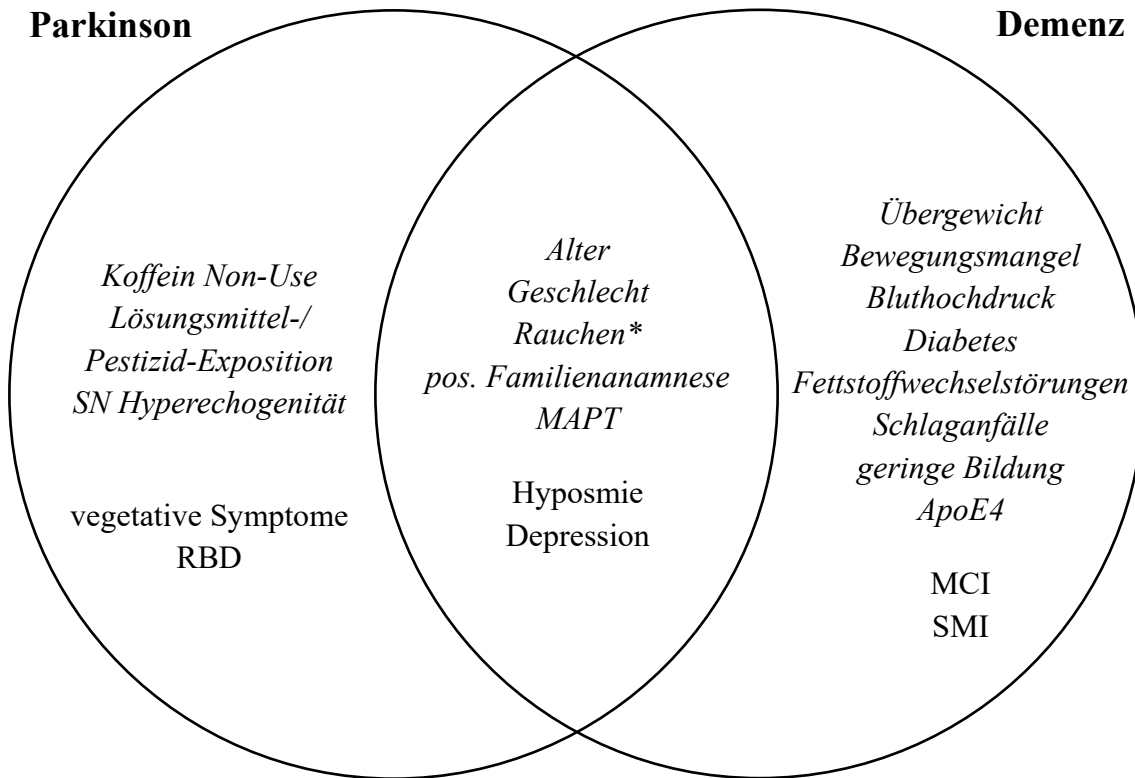


Abbildung 5: Gemeinsamkeiten Risikofaktoren und Prodromalmarker bei Parkinson und Demenz

kursiv: Risikofaktoren, normal: Prodromalsymptome/-marker

* Rauchen ist ein Risikofaktor für Demenz, schützt jedoch vor Parkinson

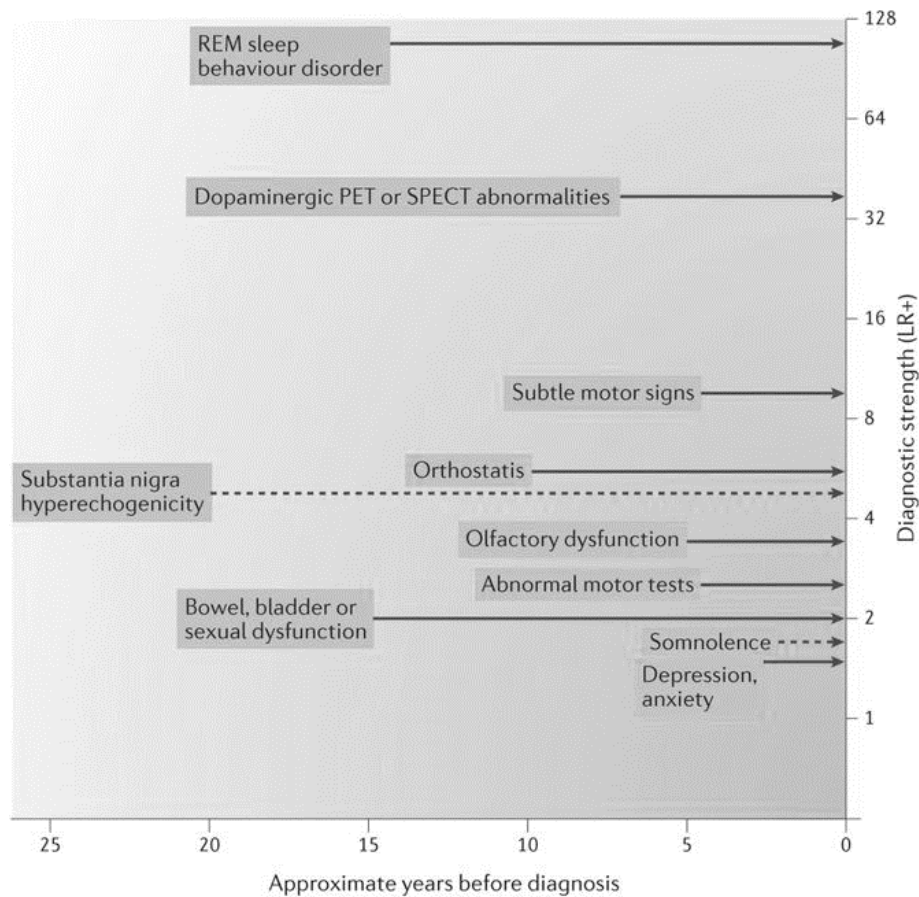
Quelle: eigene Abbildung

Auch aus ätiologischer Sicht gibt es sowohl bei der Alzheimer-Erkrankung als auch bei der Parkinson-Erkrankung inzwischen zunehmende Evidenz für eine Ausbreitung, wie sie von Prionen-Erkrankungen bekannt ist, mit einem Beginn u. a. im peripheren olfaktorischen System, weshalb bei beiden Erkrankungen eine Hyposmie eines der ersten Prodromalsymptome sein kann (Ubeda-Bañon *et al.*, 2020).

1.4 Kohortenstudien zur Früherkennung von Neurodegeneration

Um Risikofaktoren und Prodromalmarker für Parkinson- und Demenz-Erkrankungen zu untersuchen, gibt es zwei Studientypen: Zum einen bevölkerungsrepräsentative Studien („*population based*“) und zum anderen Studien mit Hochrisiko-Kohorten („*enriched risk cohorts*“ oder „*at risk cohorts*“) (Postuma & Berg, 2016). Probanden für letzteren Studientyp werden gezielt so rekrutiert, dass sie einen oder mehrere bekannte Risikofaktoren und/oder Prodromalmarker für die zu untersuchenden Erkrankungen aufweisen. Dadurch kann man mit größerer Wahrscheinlichkeit Probanden untersuchen, die sich bereits im präklinischen Stadium der Erkrankung befinden, womit sich die durch die Studie abzudeckende Zeit bis zur Erkrankung („*Konversion*“) verkürzen lässt.

Abbildung 6 zeigt dies exemplarisch für die Prodromalphase der Parkinson-Erkrankung:



Nature Reviews | Neurology

Abbildung 6: Jahre bis zur Diagnose für verschiedene Prodromalmarker (Parkinson-Syndrom)
 Quelle: Postuma & Berg (2016)

Weltweit wurde in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl großer bevölkerungsrepräsentative Kohortenstudien zur Erforschung des Alterns durchgeführt; allein für Europa zeigt ein Review 37 solcher Studien mit Schwerpunkt auf der Erforschung der Prävalenz von Demenz-Erkrankungen (Brayne *et al.*, 2011). Die bekanntesten dieser Studien sind in Deutschland die „Bonn Longitudinal Study of Aging (BOLSA)“, die „Berlin Ageing Study (BASE und BASE-II)“, der „The German Aging Survey“, die „Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+)“ und die „Rheinland-Studie“ in Bonn.

Wichtige „*at risk*“- oder „*enriched risk*“-Kohorten im Bereich der Parkinson-Erkrankungen führen Berg *et al.* (2012) auf: Hier sind v. a. die „Parkinson Associated Risk Study (PARS)“, die Studie „Progression Markers in the Pre-motor Phase (PMPP)“ sowie die „Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration (TREND)“ zu nennen.

1.5 Das Phänomen „Dropout“ und seine Implikationen

1.5.1 Begriffe und Definitionen

Als sog. „Dropouts“ werden in Studien Teilnehmer bezeichnet, die vorzeitig, also vor dem Erreichen des Studienendpunkts, aus einer Studie ausscheiden.

In der Literatur existiert keine einheitliche Definition für den Begriff „Dropout“. Segen's Dictionary of Modern Medicine (Segen, 2011) und auch das Glossar des CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium, 2017) definieren den Begriff „Dropout“ z. B. wie folgt: *“A term of art for a subject in a clinical trial who for any reason fails to continue in the trial until the last visit or observation, as required of him or her by the study protocol.”*, also als Bezeichnung für einen Studienteilnehmer, der aus irgendwelchen Gründen nicht bis zur letzten Visite oder zum letzten Beobachtungszeitpunkt an einer Studie teilnimmt, wie das Studienprotokoll dies eigentlich vorsehen würde.

Die Bezeichnung für Probanden, die vorzeitig aus Studien ausscheiden, ist in der Literatur uneinheitlich. Die am häufigsten verwendeten Bezeichnungen sind „Dropout“, „Lost to Follow-Up“, „Leaver“, „Terminator“, „Non-Responder“ sowie „Non-Returner“; das Phänomen des vorzeitigen Ausscheidens von Studienteilnehmern wird in der englischsprachigen Literatur meist „attrition“ genannt (auf Deutsch am ehesten mit „Schwund“ übersetzbar) (Ribisl *et al.*, 1996; Chatfield *et al.*, 2005).

1.5.2 Gründe für Dropout

Die Ursachen bzw. Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus einer Longitudinalstudie sind vielfältig und können auf verschiedene Arten in Gruppen unterteilt werden.

So berichten z. B. Laurie *et al.* (1999) aus ihren Erfahrungen in der „British Household Panel Study“ (BHPS) Gründe/Ursachen, die zum einen mit der Studie selbst als auch mit den Probanden und ihrer Lebenssituation zusammenhängen:

Tabelle 1: Gründe/Ursachen für Dropout nach Laurie *et al.* (1999)

Grund/Ursache	Details
Studie	keine Lust (mehr) Bedenken bezüglich Vertraulichkeit/Datenschutz Studie geht zu lang Studie ist Zeitverschwendung/es hat sich nichts geändert
Proband	zu beschäftigt/selten zu Hause zu krank/alt/gebrechlich belastende familiäre Situation/Pflege von Familienangehörigen Angehöriger möchte keine Teilnahme sprachliche Probleme
sonstiges	andere Gründe keine Nennung von Gründen

Die Gründe und Ursachen für das Ausscheiden aus der Studie können endgültig oder vorübergehend sein (z. B. Überspringen einer Erhebungsrunde aufgrund eines Umzugs, Unfalls, zeitlich begrenzter schwerer Krankheit, Pflege von Angehörigen).

Lemay (2009) beschreibt in seiner Arbeit vier verschiedene Mechanismen von Dropout, die dadurch charakterisiert sind, dass sie typischerweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf einer Langzeitstudie auftreten (s. auch Laurie *et al.*, 1999; Lugtig, 2014):

- **Mangel an Engagement („commitment“)**
Dies betrifft v. a. Probanden, die bereits zu Beginn der Studie eigentlich keine Lust auf die Teilnahme hatten und deshalb häufig bereits nach der 1. oder 2. Visite aus der Studie aussteigen.
- **fehlende Entwicklung einer Gewohnheit („habit“)**
Diese Hypothese besagt, dass sich die Studienteilnahme bei den Probanden üblicherweise zu einer Gewohnheit entwickelt, so dass die weitere Studienteilnahme ab der zweiten oder dritten Visite keinen aktiven Entscheidungsprozess mehr erfordert. Probanden, bei denen diese Entwicklung nicht stattfindet, verlassen die Studie häufig nach der 1. oder 2. Visite.
- **Studienmüdigkeit („fatigue“)**
Dieser Begriff beschreibt die Tatsache, dass Probanden nach einer langjährigen Studienteilnahme das Gefühl haben, ihre Pflicht erfüllt zu haben. Ab einem indi-

viduell unterschiedlichen Punkt übersteigen die subjektiv für die Studie aufzuwendenden Anstrengungen und die empfundene Belastung durch die Studienteilnahme schleichend das Maß dessen, was die Probanden bereit sind, aufzuwenden, bzw. den bis dahin empfundenen Nutzen der Studie.

- **Veränderung der Lebensumstände oder negative Ereignisse im Studienkontext („shock“)**

Hier führen entweder eine (plötzliche) Veränderung der Lebensumstände (z. B. ein Umzug, eine schwere Erkrankung bis hin zum Tod, Erkrankung/Pflegebedürftigkeit/Tod eines nahen Angehörigen) oder negative Erfahrungen im Kontext der Studie (z. B. schlecht zusammengestellter Fragebögen, Ansprechen unangenehmer Themen, Verletzung des Datengeheimnisses) zur Beendigung der Studienteilnahme.

Abbildung 7 stellt die vier Hypothesen grafisch dar:

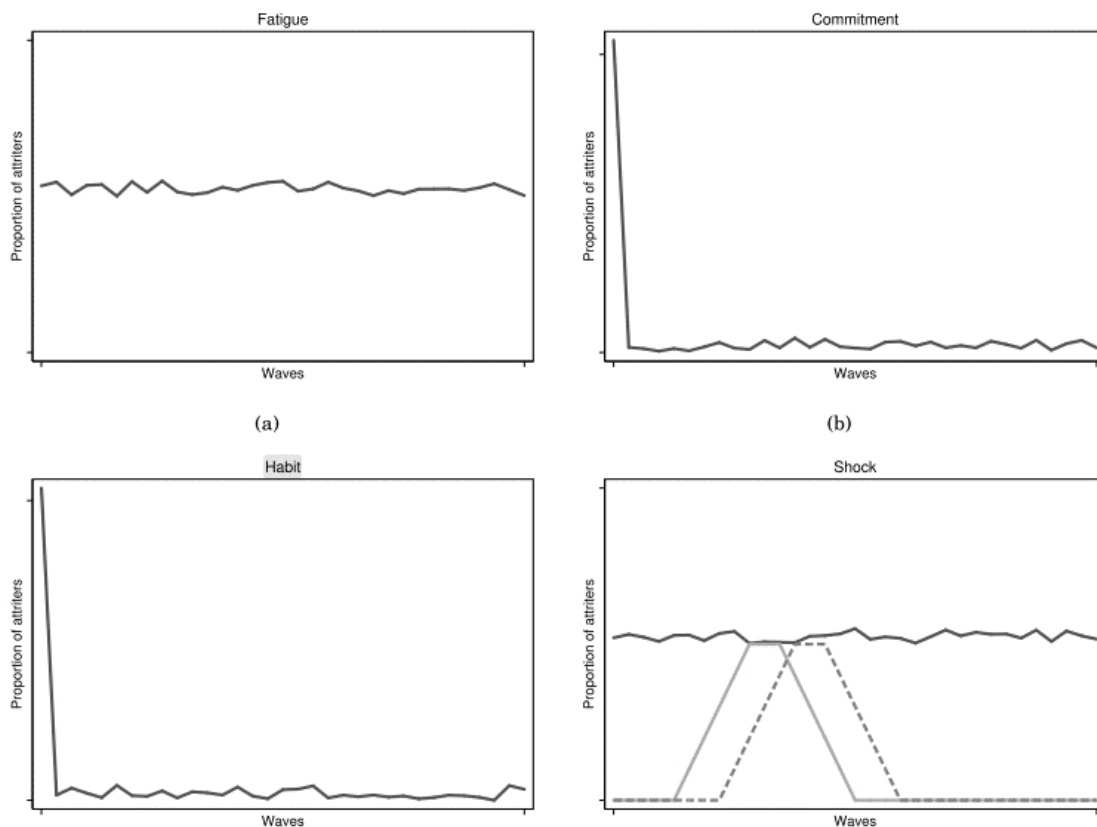


Abbildung 7: Grafische Darstellung der erwarteten Entwicklung des Anteils der vier Dropout-Mechanismen über die Zeit
Quelle: Lemay (2009)

Passend zu den Hypothesen von Lemay (2009) ist, dass Wooden (2001) in einer Übersichtsarbeit in sechs großen Panel-Studien zeigen konnte, dass die Dropout-Rate nach der ersten Erhebungsrunde in jeder Studie am höchsten war, um dann abzunehmen und sich auf einem niedrigen Niveau zu stabilisieren.

Eine weitere Klassifikation von Kelfve *et al.* (2017) aus einer longitudinalen Kohortenstudie unterscheidet folgende Dropout-Ursachen:

- Mortalität
- fehlende Auffindbar- oder Kontaktierbarkeit
- Migration
- „*Non-Response*“ aufgrund von
 - Ablehnung/Verweigerung einer weiteren Studienteilnahme
 - Unmöglichkeit der weiteren Studienteilnahme (z. B. aufgrund eines schlechten Gesundheitszustands)

Norris (1985) beschreibt in einer Studie mit älteren Probanden vier verschiedene Typen:

- „*the deceased*“ (verstorben)
- „*the disabled*“ (weitere Teilnahme nicht möglich aufgrund von Krankheit oder Hospitalisierung)
- „*the disinterested*“ (keine Lust/fehlende Motivation, aus unterschiedlichen Gründen)
- „*the hard to find*“ (nicht mehr auffind- oder erreichbar)

Ebenfalls für eine Studie mit älteren Probanden verwendeten Vega *et al.* (2010) eine Unterteilung in

- Verstorbene
- „*the movers*“ (keine Teilnahme mehr aufgrund eines Umzug)
- „*the unreachable*“ (nicht mehr erreichbar)
- „*the refusers*“ (alle sonstigen).

1.5.3 Bedeutung von Dropouts für das Ergebnis von Studien

Dropouts stellen generell ein Problem für die Aussagekraft von Studien dar, da sie den Stichprobenumfang reduzieren und somit auch die statistische Power (Rothman *et al.*, 2008).

Ein besonderes Problem entsteht dadurch, dass Dropouts sowohl zufällig („*missing at random*“, kurz: *MAR* oder „*missing completely at random*“, kurz: *MCAR*) als auch nicht-zufällig („*missing not at random*“, kurz: *MNAR*) sein können. Zufällige Dropouts unterscheiden sich in ihren Merkmalen nicht signifikant von den in der Studie verbleibenden Teilnehmern, während sich bei nicht-zufälligen Dropouts Unterschiede finden, z. B. hinsichtlich demographischer Merkmale, Persönlichkeitseigenschaften und Testergebnissen (Hardy *et al.*, 2009). Dadurch wird die interne und externe Validität von Studien gefährdet: Die *interne Validität* v. a. bei experimentellen Studien, da die Veränderung der abhängigen Variable nicht nur durch den unabhängigen Faktor, sondern auch durch selektiven Dropout in einer der Gruppen erzeugt worden sein kann; die *externe Validität*, weil die Ergebnisse der Studie durch selektiven Dropout nicht mehr generalisiert werden können, z. B. wenn in einer Beobachtungsstudie nur noch gesunde junge Probanden übrig bleiben (Ribisl *et al.*, 1996; Barry, 2005; Kelfve *et al.*, 2017); dies wird auch als „*healthy survivor effect*“ bezeichnet (Murphy *et al.*, 2011). Zajacova & Burgard (2013) untersuchten die Auswirkungen von selektiver Mortalität in zwei Kohorten mit über 14000 Teilnehmern und stellten über den Verlauf gravierende Veränderungen in der Verteilung aller untersuchten Merkmale fest – resultierend in einer Kohorte, die „*Healthier, Wealthier, and Wiser*“ (also gesünder, wohlhabender und gebildeter) erschien als die Ausgangskohorte. Dieser Effekt wird v. a. in Studien mit älteren Menschen oder Studien zur Untersuchung des Alterns zum Problem.

Insbesondere bei Studien, in denen es um Aussagen hinsichtlich der Erkrankungswahrscheinlichkeit von Probanden mit besonderen (Risiko-)Merkmalen geht, liegt die Gefahr von nicht-zufälligen Dropouts (*MNAR*) in der Stichproben-Verzerrung bzw. der Erzeugung eines Bias, was die folgenden Grafiken mit fiktiven Zahlen veranschaulichen sollen (Abbildung 8 und Abbildung 9):

Random Dropout (zufällig)

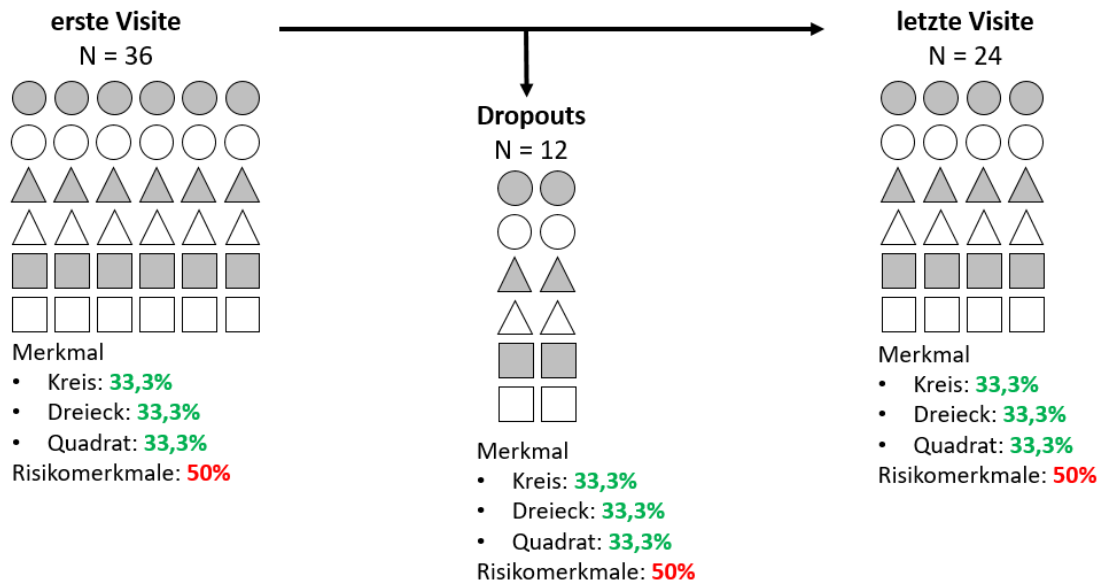


Abbildung 8: Random Dropout (zufällig)
Quelle: eigene Abbildung

Non-Random Dropout (nicht-zufällig)

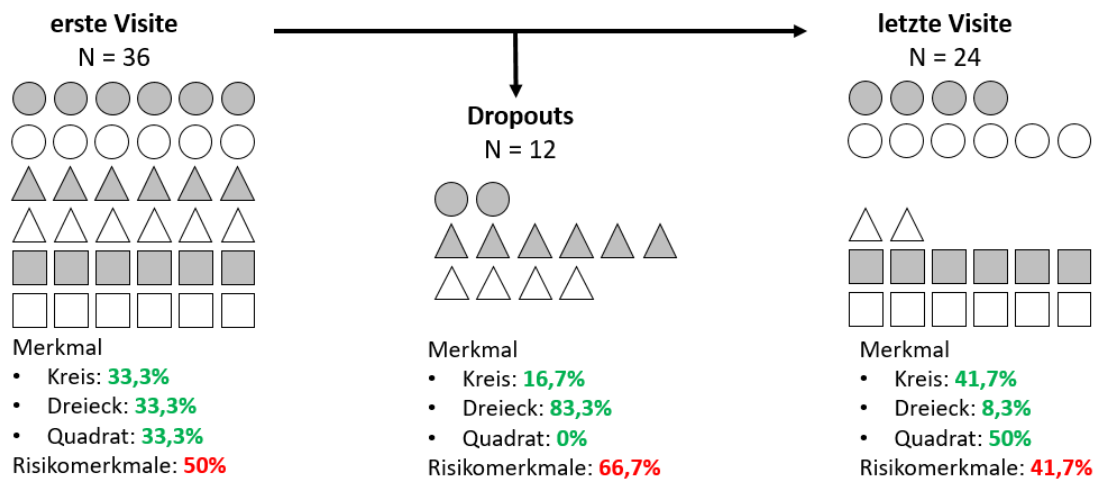


Abbildung 9: Non-Random Dropout (nicht-zufällig)
Quelle: eigene Abbildung

Nicht-zufälliges Ausscheiden aus einer Studie führt in diesem Fall dazu, dass

- die Zusammensetzung der Gruppe der bis zur letzten Visite in der Studie verbleibenden Probanden („Remainer“) nicht mehr repräsentativ hinsichtlich der Merkmale der Ausgangskohorte ist,

- keine Aussagen mehr über die Erkrankungswahrscheinlichkeit bestimmter Gruppen (Dreieck mit Risikomerkmale) gemacht werden können, da keine Probanden mit diesen Merkmalen in der Studie verbleiben,
- am Studienendpunkt die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte geringer erscheint, als sie möglicherweise ist, da über die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Dropouts keine Aussage gemacht werden kann.

Aufgrund dieser Probleme ist es wichtig, sich bei Studien nicht nur die Gruppe derjenigen Probanden anzuschauen, die einen der Studienendpunkte, also das zeitliche Studienende (z. B. 10 Jahre Studienteilnahme) oder das Studienziel („*Konversion*“) erreichen, sondern auch die Gruppe der Dropouts.

Trotz der großen Bedeutung von Dropouts für die Auswertung von Longitudinalstudien berichten viele dieser Studien nur sehr wenige bis keine Informationen zu Dropout-Raten und -Charakteristika. So zeigte Barry (2005) in einer Übersichtsarbeit zu 60 Studien, dass nur 63 % Angaben zu Dropout-Raten machten; von diesen wiederum nannten nur 38 % Gründe für Dropout oder untersuchten Unterschiede zwischen Dropouts und Completern. Auch neuere Reviews (Karahalios *et al.*, 2012; Jansen *et al.*, 2016) die sich mit dem Umgang mit „*missing data*“ und Dropouts in Kohortenstudien befassten, fanden, dass nur ein kleiner Teil der Studien ausreichende Informationen zum Ausmaß der fehlenden Daten durch Dropout angab; nur wenige Studien analysierten Unterschiede zwischen Dropouts und Completern und falls doch, wurden nur selten detaillierte Ergebnisse präsentiert (nur von 9 % der untersuchten Studien). Für die Datenanalysen ignorierten viele Studien fehlende Daten durch Dropout entweder völlig und führten nur eine „*Complete Case Analysis*“ durch, oder sie nahmen MAR-Bedingungen an und verwendeten ungeeignete Imputationsmethoden (z. B. „*Last Observation Carried Forward*“ oder Mittelwertersetzung). Existierende Empfehlungen („*Guidelines*“) zum Berichten von Dropouts in longitudinalen Beobachtungsstudien (Von Elm *et al.*, 2008; Sterne *et al.*, 2009; Weuve *et al.*, 2015) werden von vielen Studien nicht beachtet (Karahalios *et al.*, 2012).

1.5.4 Berechnung und Bewertung von Dropout-Raten

Eine niedrige Dropout- bzw. hohe Follow-Up-Rate wird als Qualitätsmerkmal von Longitudinalstudien angesehen (Chen *et al.*, 1993).

Selbst unter Experten herrscht jedoch Uneinigkeit darüber, wie Dropout-Raten bzw. Follow-Up-Raten in longitudinalen Kohortenstudien zu bewerten sind. Manche bezeichnen Follow-Up-Raten von 50 % als adäquat, 60 % als gut, und 70 % als sehr gut, während andere 80 % als Minimum dessen ansehen, was noch akzeptabel sei (Kristman *et al.*, 2004). Es ist jedoch unklar, auf welche Studiendauern sich diese Zahlen beziehen und auf welche Weise die Empfehlungen zustande gekommen sind. Kristman *et al.* (2004) fanden in einer Simulationsstudie, dass die Art des Dropouts einen entscheidenden Einfluss darauf hat, ob und in welcher Höhe ein Bias entsteht. Unter der Bedingung MCAR/MAR waren bis zu 60 % Dropout vertretbar, während bei MNAR bereits eine Dropout-Rate von 20 % problematisch war.

Auch zur Frage der Berechnung der Dropout-Raten gibt es keine einheitliche Vorgehensweise. Im Folgenden sollen die am häufigsten benutzten Varianten kurz vorgestellt werden (Chen *et al.*, 1993; Xue *et al.*, 2017):

- **Percentage Method**

$$\text{Percentage Rate (\%)} = \frac{\text{Anzahl Probanden am Studienende}}{\text{Anzahl Probanden zu Studienbeginn}} * 100$$

Dies ist die einfachste Methode zur Berechnung der Follow-Up-Rate, jedoch hat sie den großen Nachteil, dass die Zeit, die Dropouts in der Studie verbracht haben, massiv unterschätzt wird. In diesem Modell spielt es keine Rolle, zu welchem Zeitpunkt Probanden die Studie verlassen haben; rechnerisch entspricht ein Dropout zu irgendeinem Zeitpunkt immer einem Dropout nach der allerersten Visite.

Für die folgenden Methoden ist die Berechnung von „*Personenzeit*“ (*person time*) notwendig, d. h. zum einen der Zeit, die ein Proband tatsächlich in der Studie verbracht hat (Proband * Anzahl tatsächlich stattgefundenen Visiten), und zum anderen die Zeit, die ein Proband hypothetisch in der Studie hätte verbringen können, wenn kein Dropout stattgefunden hätte (Proband * Anzahl hypothetisch möglicher Visiten).

- **Maximum Person-Time Method (MPT)**

$$MPT (\%) = \frac{\text{tatsächliche Personenzzeit aller Probanden}}{\text{hypothetische Personenzzeit aller Probanden}} * 100$$

Durch die MPT wird der Dropout-Zeitpunkt in der Berechnung besser berücksichtigt als in der „*Percentage Method*“, jedoch gehen hier auch Probanden mit Ereignis (z. B. Erkrankung, Konversion) als Dropouts in die Berechnung ein, was zu einer Unterschätzung der Follow-Up-Rate führt.

- **True Person-Time Method (TPT)**

Hier wird zusätzlich zur MPT noch die Personenzzeit der Probanden mit Ereignis berücksichtigt, und zwar so, dass die Personenzzeit, die ihnen hypothetisch zum Studienende fehlen würde, nicht in die Berechnung eingeht:

$$TPT (\%) = \frac{\text{tatsächliche Personenzzeit aller Probanden}}{\text{hypothetische Personenzzeit der Remainer und Dropouts} + \text{tatsächliche Personenzzeit der Probanden mit Ereignis}} * 100$$

In einer Variante der TPT ist es möglich, zusätzlich Ereignisse zu berücksichtigen, die erst nach dem Dropout auftraten (sofern diese der Studie überhaupt bekannt sind).

1.5.5 Dropout in Kohortenstudien zur Früherkennung von Neurodegeneration

Dropout ist insbesondere in Longitudinalstudien mit älteren Menschen ein wichtiges Thema, umso mehr, da mit dem Alter das Risiko steigt, aufgrund von Krankheit, Behinderung, Gebrechlichkeit, kognitiven Beeinträchtigungen und Tod aus Studien auszuscheiden. In besonderem Maße trifft dies für Studien zu, die sich mit der Früherkennung oder -intervention von Neurodegeneration befassen und mit „*at risk*“-Kohorten arbeiten.

Aus Demenz-Präventions- und Frühinterventionsstudien ist das Problem erhöhter Dropout-Raten und vermutet selektivem Dropout bereits seit längerem bekannt (Jacova *et al.*, 2006; Jelic *et al.*, 2006; Edland *et al.*, 2011; Beishuizen *et al.*, 2017). Teilweise kam es zum Abbruch von Studien, weil die Konversionsraten unerwartet niedrig und die Dropout-Raten sehr hoch waren (Jelic *et al.*, 2006).

Für Studien, die Konversion zu Parkinson-Erkrankungen als Studienziel haben, untersuchten Heinzel *et al.* (2016) einer Übersichtsarbeit Limitationen von Studien für Prodromalmarker von Parkinson-Erkrankungen, wovon eine auch der Umgang mit Dropouts war. Nur 22 der 35 eingeschlossenen Studien waren prospektive Studien, für die das Dropout-Kriterium überhaupt angewendet werden konnte, und per definitionem wurde nur von Studien mit einer Retentionsrate von weniger als 80 % erwartet, Dropout-assoziierte Faktoren zu berichten. Diese Grenze erreichte zwar keine der untersuchten Studien, was auf den ersten Blick erfreulich ist; jedoch erscheint die gewählte Grenze von 80 % Retention in Anbetracht der Befunde von z. B. Kristman *et al.* (2004), dass bereits bei geringeren Dropout-Raten ein Bias erzeugt werden kann, als zu niedrig gesetzt. Als eine der wenigen Studien in diesem Bereich berichtete die PRIPS-Studie (Berg, Behnke, *et al.*, 2013) Daten zu Dropouts: Zwischen Dropouts und Completern wurden keine Unterschiede gefunden, was Geschlecht und Hyperechogenität der Substantia Nigra anbelangt, jedoch waren Completer älter und hatten häufiger eine positive Familienanamnese für PD.

1.5.6 Charakteristika von Dropouts in Longitudinalstudien mit älteren Menschen

Chatfield *et al.* (2005) ging in einem systematischen Review der Frage nach, ob sich bei Studien mit älteren Menschen charakteristische Muster hinsichtlich der Eigenschaften von Dropouts finden lassen. Eingeschlossen wurden 25 Studien mit mindestens 1000 Teilnehmern, die bei Baseline mindestens 65 Jahre alt waren, und die über Charakteristika von Dropouts berichteten. Es wurden Faktoren untersucht, die mit höheren oder geringeren Dropout-Raten assoziiert sein könnten: Sozio-Demographie (z. B. Alter, Geschlecht, Bildungsjahre), körperliche Gesundheit (z. B. Anzahl chronischer Krankheiten, Rauchen, körperliche Bewegung, BMI, Medikation), geistige Gesundheit (kognitive Einschränkungen, Depressivität/Depression, Persönlichkeitseigenschaften wie Neurotizismus und Extroversivität, Einsamkeit), Soziales (soziale Unterstützung, Kontakt mit Freunden und Kindern), Lebensumstände (allein lebend, verheiratet, Größe der Wohnung/des Hauses, Zusammenleben mit einem anderen Studienteilnehmer).

Die Ergebnisse multivariater Analysen stimmten nur in zwei Ergebnissen überein: Die Dropout-Rate steigt mit zunehmendem Alter und zunehmenden kognitiven Einschrän-

kungen. Geringere Bildung war nur in einer Studie mit einer höheren Dropout-Rate assoziiert, hatte aber keinen Effekt in 5 anderen Studien. In der US Longitudinal Study of Aging (Mihelic & Crimmins, 1997) hatte jedes Bildungsjahr mehr in Bezug auf Dropout eine Odds Ratio von 0,95. Psychische Probleme waren in 2 von 6 Studien mit höheren Dropout-Raten verbunden, wobei sich bei 4 Studien kein Effekt zeigte. Chronisch kranke und gebrechliche Probanden schieden mit höherer Wahrscheinlichkeit vorzeitig aus Studien aus. Ein weiteres Ergebnis war, dass der Gesundheitszustand von Probanden, die nicht mehr kontaktiert werden können, möglicherweise schlechter ist als der der weiterhin teilnehmenden Probanden.

Viele große Longitudinal-Studien mit älteren Menschen berichteten nichts über die Charakteristika ihrer Dropouts, so dass für das systematische Review nur eine sehr kleine Zahl von Studien gefunden wurde. Nicht alle Studien berichteten bzw. untersuchten die gleichen Faktoren, was Zusammenfassungen und Vergleiche zusätzlich erschwerte. Chatfield *et al.* konstatierten, dass bezüglich Dropouts in Longitudinalstudien mit älteren Menschen ein großer Forschungsbedarf bestehe.

Dies bestätigt ein weiteres Review, das sich mit 37 europäischen bevölkerungsrepräsentativen Kohortenstudien zur Erforschung des Alterns beschäftigt hat (Brayne *et al.*, 2011) und ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass nur wenige Studien sich ausreichend mit dem Thema Dropout beschäftigen haben, obwohl es deutliche Hinweise darauf gibt, dass Dropouts zu einem erheblichen Bias in den Studienergebnissen führen können (Brayne *et al.*, 1999).

Erst seit wenigen Jahren erscheinen zunehmend Arbeiten, die sich explizit und ausführlich mit den Charakteristika von Dropouts in Longitudinalstudien mit älteren Menschen befassen und dies nicht nur als Nebenaspekt behandeln (Cacioppo & Cacioppo, 2018; Burke *et al.*, 2019; Salthouse, 2019; Jacobsen *et al.*, 2020; Ohyama *et al.*, 2020).

1.5.7 Prävention von Dropout

Da Dropouts eine Gefahr für Longitudinalstudien darstellen, sind Strategien und Maßnahmen zur Prävention erforderlich. Tabelle 2 gibt eine Übersicht der in der Literatur beschriebenen Retentionsstrategien (Given *et al.*, 1990; Ribisl *et al.*, 1996; Laurie *et al.*,

1999; Wooden, 2001; Cassidy *et al.*, 2001; Fleming *et al.*, 2007; Bhamra *et al.*, 2008; Provencher *et al.*, 2014; Norvell *et al.*, 2016; Abshire *et al.*, 2017; Teague *et al.*, 2018):

Tabelle 2: Übersicht über Retentionsstrategien aus der Literatur

Bereich	Beispiele
Studienpersonal	<ul style="list-style-type: none"> • geringe Personalfluktuation • erfahrene Studienkoordinatoren einstellen, die eine gute und langfristige Beziehung zu den Probanden aufbauen können • Studienpersonal mit direktem Probandenkontakt sollte ein hohes Maß an Empathie und sehr gute Kommunikationsfähigkeiten haben • Studienpersonal sollte vom Nutzen der Studie überzeugt sein und Begeisterung für die Studie wecken können
Studienidentität	<ul style="list-style-type: none"> • auf ein ansprechendes und einheitliches Erscheinungsbild der Studie achten (Studienunterlagen) • leicht zu erinnernder Studienname und einprägsames Logo • eigene Studienwebsite
Kontakt zur Studie	<ul style="list-style-type: none"> • Kontaktinformationen für Rückfragen zur Verfügung stellen (v. a. des Studienkoordinators) • niedrigschwellige Kontaktaufnahme-Möglichkeiten (z. B. kostenfreie Telefonnummer, Anrufbeantworter, vorfrankierte Umschläge für kostenfreie Rücksendungen) • prompte Reaktion auf Anfragen und Anliegen von Probanden
Kontakt zu den Probanden	<ul style="list-style-type: none"> • Kontaktdaten nicht nur der Probanden selbst, sondern auch von Bezugspersonen sammeln, die Auskunft über Adressänderungen geben können • Erlaubnis einholen, auch Informationen über den Hausarzt einholen zu dürfen • bei Nicht-Erreichbarkeit nicht vorschnell aufgeben, sondern mehrfach alle Kontaktmöglichkeiten nutzen • Studienpersonal sollte bzgl. spezieller Tracking-Methoden geschult werden
Belohnungs- und Anreizsysteme	<ul style="list-style-type: none"> • Geld, Geschenkgutscheine und Dankesbriefe z. B. als Belohnung für mitgeteilte Änderungen der Kontaktdaten • finanzielle Belohnungen für Probanden und Studienpersonal (für regelmäßige Teilnahme bzw. hohe Retentionsraten)
Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • verständliches Informationsmaterial zur Verfügung stellen, in dem erklärt wird, wie wichtig eine regelmäßige Studienteilnahme ist

Bereich	Beispiele
	<ul style="list-style-type: none"> • die Probanden mit regelmäßigen Newslettern auf dem Laufenden halten • Studienpersonal über die Bedeutung und die Folgen von Dropout für das Studienergebnis informieren
Gestaltung der Studienvisiten	<ul style="list-style-type: none"> • Gestaltung einer möglichst angenehmen Untersuchungsatmosphäre • Zeitaufwand für Probanden und Personal auf das Notwendigste beschränken, um die Studienbelastung so gering wie möglich zu halten • Interviewer/Untersucher sollten bereits vor den Interviews/Untersuchungen relevante Informationen über die Probanden erhalten (z. B. über schwere Erkrankungen, belastende Lebensumstände/-ereignisse); schwierige Probanden sollten nur vom erfahrensten Studienpersonal untersucht werden • gekürzte Assessments und Fragebögen bei Überforderung; Hausbesuche • Telefoninterviews für zu weit weg lebende Probanden • Datenerhebung auch online in Erwägung ziehen
Rückmeldungen an die Probanden	<ul style="list-style-type: none"> • Studienergebnisse an die Probanden rückmelden (sowohl individuelle Ergebnisse als auch allgemeine)
Wertschätzung der Probanden	<ul style="list-style-type: none"> • regelmäßige Information der Probanden über Forschungsergebnisse und -aktivitäten, Vorstellung einzelner Team-Mitglieder • Geburtstags- und Weihnachtskarten

Laurie *et al.* (1999) berichten, dass Probanden sowohl den „*Respondent Report*“ als auch eine individuelle Ergebnismitteilung sehr positiv bewerteten; beides gebe ihnen das Gefühl, dass ihre Teilnahme an der Studie sich lohne und ihr individueller Beitrag zur Studie wichtig sei. Zudem fördere die Beziehungspflege durch regelmäßige Briefe an die Probanden ein Zugehörigkeitsgefühl zur Studie und ermögliche gleichzeitig die Pflege der Kontaktdaten.

Bezüglich des Studienpersonals beschreiben Laurie *et al.* (1999), dass eine geringe Personalfuktuation die Bindung der Probanden an die Studie fördere (*"interviewer continuity effect"*). Darüber hinaus betont Wooden (2001) in einer Übersichtsarbeit die gewonnenen Erkenntnisse aus den 15 weltweit größten „*household panels*“ die Wichtigkeit,

beim Studienpersonal echte Begeisterung für die Studie zu wecken, und dass das Studienpersonal vom Nutzen der Studie wirklich überzeugt sein müsse, weil es sonst unwahrscheinlich sei, dass das Studienpersonal die Probanden zu einer langdauernden Studienteilnahme motivieren könne. Ähnliches postulierte bereits Given *et al.* (1990): Das Studienpersonal, das im direkten Probandenkontakt steht, müsse a) in der Lage sein, in den Probanden den Wunsch nach Teilnahme an der Studie zu wecken und aufrechtzuerhalten, b) Wissen über die Studie und deren Bedeutung haben, c) ein hohes Maß an Rücksichtnahme und Interesse für andere Menschen haben, d) über exzellente Kommunikationsfähigkeiten verfügen und e) Begeisterung für die Studie ausstrahlen können.

Positiv auf die Studienadhärenz scheint sich auszuwirken, die Studie als wiedererkennbare Marke („*brand*“) zu etablieren (Wooden, 2001) und der Studie einen leicht zu erinnernden Namen und ein Logo zu geben (Ribisl *et al.*, 1996); das Logo sollte auf allen Studienunterlagen und im Schriftverkehr mit den Probanden (z. B. in Briefköpfen, auf Briefumschlägen, in Newslettern) verwendet werden (Given *et al.*, 1990), um die Seriosität/Glaubwürdigkeit einer Studie zu betonen.

Aus mehreren Studie wurde berichtet, dass beim Versuch, Probanden nachzurekrutieren, die Antwort- und Dropout-Quoten sogar noch schlechter waren als in der ursprünglichen Kohorte (Wooden, 2001). Auch Probanden, die nach dem Überspringen von Erhebungsrunden erneut für eine Studienteilnahme gewonnen werden konnten, konnten nicht lange in der Studie gehalten werden (Lugtig, 2014).

Teague *et al.* (2018) untersuchten 143 Longitudinalstudien hinsichtlich der Art und Effektivität verwendeter Retentionsstrategien und konnten 95 verschiedene Strategien identifizieren, die sich in vier Kategorien einteilen ließen: „*barrier-reduction*“ (z. B. Unterstützung bei der Anreise, flexible Untersuchungsbedingungen-/zeiten, kein Wechsel der Ansprechpartner, angenehme Gestaltung der Studienräume), „*community-building*“ (Stärkung des Zugehörigkeits- und Gemeinschaftsgefühls durch z. B. Corporate Design, T-Shirts mit Studienlogo, Newsletter/Rückmeldungen Probanden, Social Media-Aktivitäten), „*follow-up/reminder*“ (Belohnungen für regelmäßige Studienteilnahme, wiederholte Anrufe/SMS/Mails zur Erinnerung an Termine und das Ausfüllen von Fragebögen)

und „*tracing strategies*“ (z. B. Erfassung von Kontaktdaten von Angehörigen oder Hausärzten, Recherche über öffentliche Register/Einwohnermeldeämter).

Als wirksam erwies sich v. a. die Reduktion von Barrieren (Angebot alternativer Datenerhebungsmethoden, z. B. durch Hausbesuche, Telefoninterviews, online-Fragebögen, sowie ein stabiles Studienteam), wodurch ca. 10 % mehr Probanden in der Studie gehalten werden konnten; des Weiteren eine Strategie des „*community-building*“ (Dankes-, Geburtstags- und Weihnachtskarten für Probanden) sowie die Tracing-Strategie über von den Probanden angegebene Kontaktpersonen. Überraschenderweise führten „*Follow-Up/Reminder*“-Strategien zu einer um 10 % geringeren Teilnahmerate, was sich sogar noch verstärkte, wenn diese Art von Strategien die einzigen verwendeten waren. Die Autoren erklären dies damit, dass die Probanden sich durch die wiederholten Erinnerungen bedrängt und unter Druck gesetzt fühlten, insbesondere dann, wenn eine Studie keine andere Strategie (insbesondere zur Barrieren-Reduktion) anwendete.

Norvell *et al.* (2016) empfiehlt nachdrücklich, eine Retentionsrate von 100 % anzustreben. Das Studienpersonal sollte über die Folgen und die große Bedeutung von Dropouts für Longitudinalstudien gut informiert werden. Man sollte sich klarmachen, dass die großen Anstrengungen, die es gekostet habe, die Probanden zu rekrutieren, vergeblich gewesen seien, wenn Probanden als Dropouts im „*Land of the Lost*“ landen.

1.5.8 Kompensationsmethoden für fehlende Daten

Häufig werden in Longitudinalstudien nur Analysen mit den Daten derjenigen Probanden durchgeführt, die den Studienendpunkt erreicht haben und von denen also vollständige Datensätze über den Verlauf vorliegen; dieses Vorgehen wird als „*Complete Case Analysis*“ (CCA) bezeichnet. Wie bereits erläutert, mindert dies zum einen durch die geringere Fallzahl die statistische Power und führt zum anderen dazu, dass die Ergebnisse einen mehr oder weniger großen Bias aufweisen („*healthy survivor effect*“).

Jones *et al.* (2015) zeigten in einer Simulationsstudie, dass das Ignorieren von fehlenden Daten zu einem Bias führt, der über die Zeit und mit der Anzahl von Dropouts sogar deutlich ansteigt. CCA führte zu einem Bias in allen Erhebungsrunden.

Es gibt Datenanalyse-Methoden, mit denen versucht wird, die fehlenden Daten von Dropouts mittels Imputationsverfahren zu kompensieren. Hier sind die zwar oft angewandte,

aber nicht empfehlenswerte „*Last Observation Carried Forward*“-Methode (LOCF) zu nennen, bei der die Daten aus der letzten Visite eines jeden Dropouts für alle nachfolgenden fehlenden Visiten eingesetzt werden; des Weiteren die „*Multiple Imputation*“ (MI) und „*Inverse Probability Weighting*“ (IPW). Inzwischen gibt es eine ganze Reihe von Simulationsstudien, die verschiedene Imputationsverfahren untersucht und verglichen haben: So fanden Kristman *et al.* (2005) heraus, dass die Methoden „*Regression Imputation*“, „*Individual Weighting*“ und „*Multiple Imputation*“ in ihrer Simulationskohorte vergleichbare Ergebnisse erbrachte wie die Analyse vollständiger Datensätze, jedoch nur unter den Bedingungen MAR oder MCAR. Bei fehlenden Daten vom Muster MNAR erwies sich jedoch keine der Methoden als geeignet. Lewin *et al.* (2018) untersuchten in Simulationsmodellen die Auswirkungen von „*Multiple Imputation*“ und „*Inverse Probability Weighting*“ (IPW), das bisher als Goldstandard angesehen wird, und fanden abhängig von der Art der fehlenden Daten (Kovariate, Outcome-Variablen) und des anzunehmenden Musters der fehlenden Daten (MAR, MNAR) einen substantiellen Bias in den Ergebnissen. Die Autoren empfehlen, Ursachen für und Mechanismen von Dropout in Studien besser zu erfassen, um dann Modelle basierend auf IPW besser anpassen zu können.

Weitere, mathematisch sehr komplexe Methoden (u. a. „*Multiple Imputation by Chained Equations*“ (MICE), „*Joint Modelling*“ (JM) und „*Fully conditional specification*“ (FCS)) werden in der Literatur zwar diskutiert (De Silva *et al.*, 2017; Rawlings *et al.*, 2017; Huque *et al.*, 2018) und könnten für bestimmte Arten von Daten brauchbar sein, bisher gibt es jedoch kein Verfahren, das für jede Studie passt.

Zu diesem Thema ist also weitere Forschung dringend notwendig, da es selbst mit den besten Mitteln utopisch erscheint, eine Langzeitstudie ohne Dropout durchzuführen.

1.6 Fragestellung

Obwohl die Betrachtung von Merkmalen und Untersuchungsergebnissen von Dropouts in Kohortenstudien eine große Bedeutung für die Interpretation der Studienergebnisse hat, ist dieses Thema in der Literatur bisher unterrepräsentiert. Diese Arbeit soll dabei helfen, diese Lücke zu füllen.

In dieser Arbeit wird anhand von Daten aus der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration) mit einem breit angelegten explorativen Ansatz folgenden Fragen nachgegangen:

1. Wie hoch sind die Dropout- bzw. Retentionsraten der TREND-Studie?
2. Aus welchen Gründen scheiden Probanden vorzeitig aus der TREND-Studie aus?
Unterscheiden sich die gefundenen Dropout-Kategorien hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildung?
Gibt es einen Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Alters bei Dropout?
3. Unterscheiden sich Probanden, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind (= Dropouts), von Probanden, die in der Studie geblieben sind (= Remainer), hinsichtlich
 - Demographie (Alter, Geschlecht, Bildung)
 - Kognition (Kognitive Domänen, CERAD Summenscore, Mild Cognitive Impairment, Subjektive Gedächtnisstörung)
 - Parkinson-spezifischen motorischen Beeinträchtigungen (MDS-UPDRS III, Mild Parkinsonian Signs)
 - Risikofaktoren (Rauchen, sportliche Aktivität, BMI, ApoE4, Tau-Haplotyp, positive Familienanamnese für Parkinson und Demenz, Hyperechogenität der Substantia nigra)
 - Prodromalmarkern (Vorliegen von Depression, Hyposmie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung; Anzahl der Prodromalmarker, Prodromal PD Probability)

- Gesundheitszustand (Anzahl der Medikamente)
- Funktioneller Mobilität (Timed Up and Go-Test, Gehgeschwindigkeit, Functional Reach-Test)
- Depressivität (Geriatric Depression Scale)
- Persönlichkeitseigenschaften (Big Five)
- Motivation zur Teilnahme an der TREND-Studie?

Ergeben sich im Verlauf Veränderungen?

Welchen Einfluss haben diese Faktoren auf das Dropout-Risiko?

Der letzten Fragestellung liegt die Hypothese zugrunde, dass Probanden mit kognitiven oder motorischen Beeinträchtigungen, Risikofaktoren und Prodromalmarkern für neurodegenerative Erkrankungen, einem schlechten Gesundheitszustand, höherer Depressivität und bestimmten Persönlichkeitseigenschaften mit größerer Wahrscheinlichkeit vorzeitig aus der TREND-Studie ausscheiden als Probanden ohne diese Merkmale. Dies könnte die im Vergleich zur Literatur bisher sehr niedrigen Konversionsraten in der TREND-Studie teilweise erklären.

2 Material und Methoden

2.1 Die TREND-Studie

Die TREND-Studie (Tübinger Erhebung von **Risikofaktoren zur Erkennung von Neuro-Degeneration**) ist eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie zur Früherkennung von Neurodegeneration, insbesondere der Parkinson- oder Demenzerkrankung.

Seit 2009 werden insgesamt 1201 Probanden alle 2 Jahre über eine Dauer von 3-4 Stunden pro Termin ausführlich untersucht. Die Studie war ursprünglich auf eine Dauer von 20 Jahren ausgelegt.

Ziel ist die Identifizierung von Früh- bzw. Prodromalsymptomen einer Parkinson- oder Demenzerkrankung und die Beobachtung des Verlaufs dieser Symptome bis zur Konversion. Die Ergebnisse der TREND-Studie könnten dabei helfen, möglichst einfach und breit anwendbare Methoden zur Früherkennung von Neurodegeneration zu finden bzw. zu entwickeln. TREND könnte so einen Beitrag dazu leisten, Neurodegeneration früher zu erkennen als bisher möglich, um dann auch früher mit einer Behandlung oder protektiven Maßnahmen beginnen zu können.

Die TREND-Studie ist ein Kooperationsprojekt des Zentrums für Neurologie am Universitätsklinikum Tübingen, des Hertie-Instituts für Klinische Hirnforschung (HIH), des Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen und des Geriatrischen Zentrum am Universitätsklinikum Tübingen.

Die Studie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Sie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt und wird dort unter der Nummer 90/2009BO2 geführt.

2.1.1 Rekrutierung der Probanden und Ein-/Ausschlusskriterien

Aus anderen Studien war bekannt, dass Personen mit bestimmten Merkmalen ein erhöhtes Risiko haben, ein Parkinson-Syndrom oder eine Demenz zu entwickeln. Diese Merkmale

sind z. B. eine Depression in der Vorgeschichte, eine Hyposmie oder eine REM-Schlafstörung, sowie ein oder mehrere Blutsverwandte, die bereits an einem Parkinson-Syndrom oder einer Demenz erkrankt sind.

Ziel der Rekrutierung war, Probanden mit einem möglichst hohen Konversions- bzw. Erkrankungsrisiko für die Studie zu gewinnen („*at risk population*“): ca. 200 Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte, ca. 200 Probanden mit einer Hyposmie und ca. 200 Probanden mit einer REM-Schlafstörung. Dazu sollten ca. 200 „gesunde Kontrollen“ rekrutiert werden, d. h. Menschen, die keins der o.g. Risiko-Merkmale aufweisen. Hier wurde oft auf Ehepartner von Hochrisiko-Probanden zurückgegriffen.

Die Probanden wurden ab 2009 über verschiedene Wege für TREND rekrutiert:

Es wurden Anzeigen in Regionalzeitungen (Raum Tübingen und Stuttgart) veröffentlicht; niedergelassene Neurologen und HNO-Ärzte wurden informiert und gebeten, passende Patienten auf die Studie aufmerksam zu machen, insbesondere Patienten mit einer Hyposmie oder REM-Schlafstörung; Flyer wurden an Orten ausgelegt, die von älteren Menschen häufig besucht werden (z. B. Begegnungsstätten für Senioren, Stadtbibliothek); Informationsabende wurden u.a. am Uniklinikum Tübingen, am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart und in Seniorenheimen veranstaltet und die Studie dort vorgestellt. Zudem wurde versucht, Probanden einer Studie zur Rückfall-Prävention bei älteren Menschen mit Depression für die TREND-Studie zu gewinnen (SALOME-Studie, „Sekundärprävention affektiver Störungen bei Älteren mittels normobarer Oxygenierung oder moderatem Ausdauertraining“, durchgeführt von der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen von 2005 bis 2009). Schlaflabore in der Umgebung wurden nach Personen mit einer gesicherten REM-Schlafstörung angefragt.

Die Einschlussbedingungen für die Teilnahme an der TREND-Studie waren:

- Alter zwischen 50 und 80 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit
- anamnestisch keine psychiatrische (mit Ausnahme einer Depression) oder neurologische, insbesondere neurodegenerative Erkrankung
- aktuell oder anamnestisch keine Hinweise auf eine Suchterkrankung
- keine Einnahme folgender Medikamente:

- Neuroleptika oder antidopaminerge Medikamente, die zu parkinsonoiden Symptomen führen können
 - klassische Neuroleptika oder Valproat in den letzten 3 Monaten bzw. anamnestisch über die Dauer von mindestens 2 x 3 Monaten
 - Einnahme von Benzodiazepinen höher als die Äquivalenzdosis von 1,5 mg Lorazepam/ Tag
- keine Immobilität (Pflegestufe > 1)
 - keine signifikante Seh- oder Hörstörung
 - keine Pläne, in den nächsten Jahren aus Baden-Württemberg wegzuziehen

2.1.2 Beschreibung der Studienpopulation

Für die TREND-Studie konnten ab Frühjahr 2009 715 Probanden rekrutiert werden; diese Sub-Kohorte wird im Folgenden als „Ur-TREND-Kohorte“ bezeichnet. Die „Ur-TREND“-Probanden wurden 2009/2010 (Erhebungsrunden „Baseline“ bzw. „BL“) erstmals in TREND untersucht.

Zum 1. Follow-Up (2011/2012) konnten weitere 427 Probanden einer anderen Studie, der „Prospective evaluation of Risk factors for Idiopathic Parkinson’s Syndrome“ (PRIPS) (Berg *et al.*, 2010; Berg, Godau, *et al.*, 2013), für die Teilnahme an TREND gewonnen werden. Die PRIPS-Studie war eine Multicenter-Studie, an der Tübingen mit ca. 800 Probanden beteiligt war. PRIPS war ebenfalls eine Studie zur Früherkennung der Parkinson-Erkrankung; jedoch war die PRIPS-Stichprobe im Unterschied zu TREND keine Hochrisiko-Kohorte, sondern bevölkerungsrepräsentativ. Die Probanden aus dem Tübinger und Stuttgarter Raum wurden u.a. über große Firmen wie Bosch oder Walter rekrutiert und in der PIPS-Studie zwischen 2005 und ca. 2010 insgesamt dreimal ausführlich untersucht.

Weitere Probanden wurden zum 1. und 2. Follow-Up (2013/2014) nachrekrutiert, insbesondere Personen mit mindestens zwei Prodromalmarkern/ Risikofaktoren oder gesunde Ehepartner von Probanden, die gerne ebenfalls an TREND teilnehmen wollten. Seit dem 3. Follow-Up (2015/16) wurden keine neuen Probanden mehr in die TREND-Studie eingeschlossen.

Abbildung 10 gibt eine Übersicht über die drei verschiedenen Sub-Kohorten (Ur-TREND, PRIPS, Nachrekrutierte), Einschluss-Zeitpunkte und Teilnehmerzahlen:

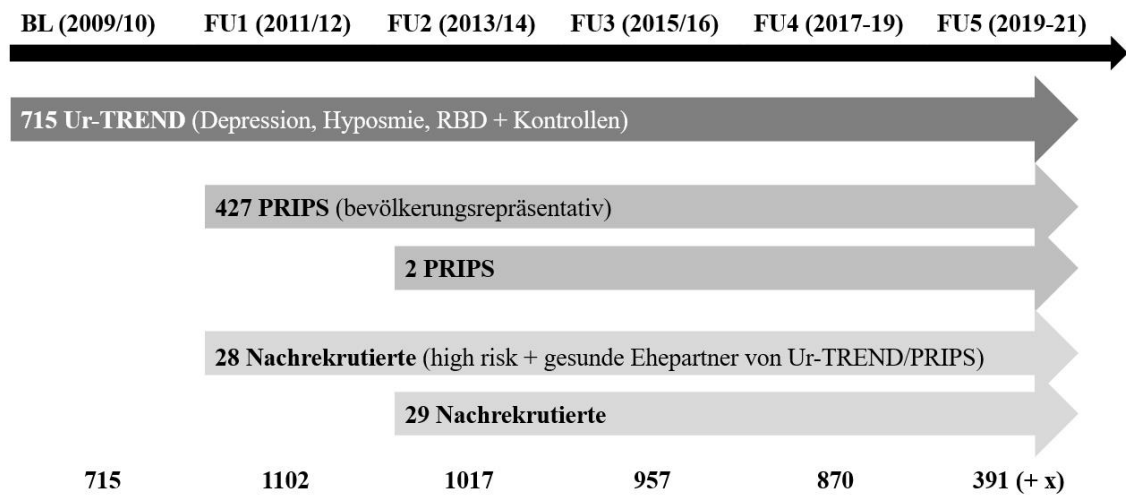


Abbildung 10: Sub-Kohorten innerhalb der TREND-Studie & Einschluss-Zeitpunkte

Insgesamt haben 1201 Probanden zu mindestens einem Zeitpunkt an der TREND-Studie teilgenommen.

2.1.3 Durchführung der TREND-Studie

Die Probanden wurden jeweils im Abstand von 2 Jahren in TREND untersucht:

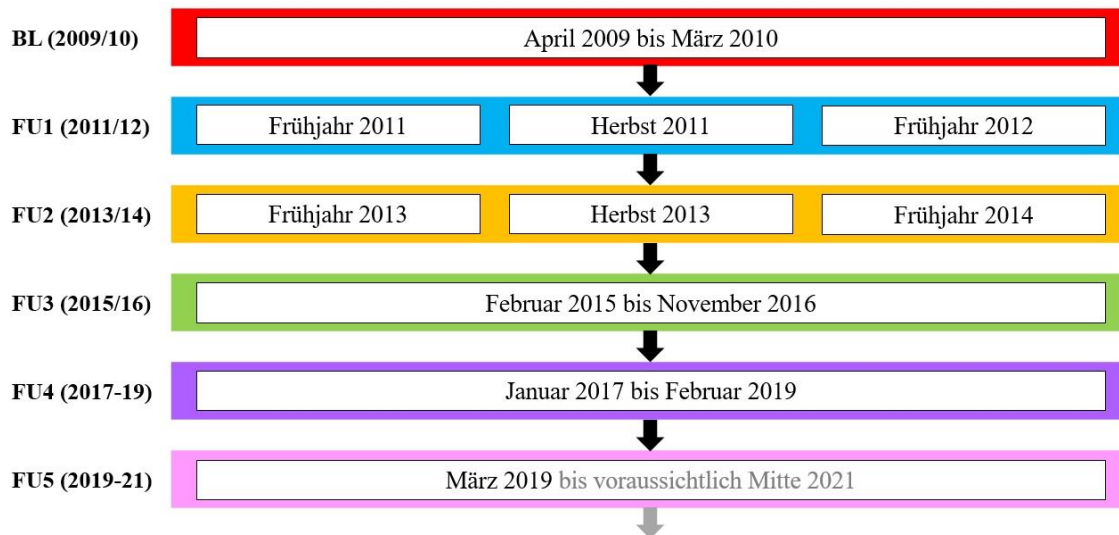


Abbildung 11: zeitlicher Ablauf der Erhebungsrunden der TREND-Studie

Die BL-Untersuchungen wurden an 5 verschiedenen Orten in Tübingen und Stuttgart angeboten, in kürzeren und längeren Blöcken über ein Jahr verteilt. Ab FU1 wurden die

Untersuchungen nur noch an verschiedenen Orten in Tübingen durchgeführt (Klinikgebäude, Schulen); in FU1 und FU2 in drei großen Blöcken von je 4-6 Wochen in den Semesterferien (März/April und September/Oktober), da die meisten Untersuchungen von Studierenden bzw. Promovierenden durchgeführt wurden; ab FU3 fanden die Untersuchungen je ca. zwei Jahre lang durchgehend jede Woche an zwei Tagen statt.

Insgesamt wurden bisher neun verschiedene Untersuchungsorte in Stuttgart und Tübingen genutzt, was bedeutete, dass Studienpersonal und Probanden sich bei jeder Erhebungsrunde auf einen neuen Ort einstellen mussten.

Es gibt ein *Basis-Set von Untersuchungen*, die in jeder Erhebungsrunde durchgeführt werden:

- neurologische Untersuchung (inkl. UPDRS III motor part)
- neuropsychologische Untersuchung (CERAD plus Testbatterie inkl. „Trail Making Test“ [TMT] und „Mini Mental Status Test“ [MMST])
- Riechprüfung (Sniffin‘ Sticks 16er-Identifikation)
- Erfassung von depressiven Symptomen (BDI und GDS)
- Erfassung von RBD-Symptomatik (RBD-SQ)
- Erfassung vegetativer Symptome (4 Fragen aus der „Unified Multiple System Atrophy Rating Scale“ [UMSARS] zu orthostatischer Hypotonie, Obstipation, Inkontinenz, Sexualfunktion)
- Blutentnahme

Dazu kamen bisher ein- oder mehrmalig verschiedene weitere *Zusatz-Untersuchungen*:

- Neuropsychologische Tests:
 - Logisches Gedächtnis I + II (aus WMS-R)
 - Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Bewegungsmessung:
 - Accelerometer-Messung mit McRoberts-Sensor
 - Accelerometer-Messung mit Mobility Lab-Sensoren
- Feinmotorik-Testung:
 - Pegbord Perdue
 - Q-Motor

- Archimedes-Spirale
- Ultraschall-Untersuchung
 - Transkranielle Sonographie (TCS)
 - Intima Media-Dicke
- Autonome Testung
 - Herzfrequenzvariabilität (HRV)
 - Sympathische Hautantwort (SSR)
- Bioimpedanz-Messung (BIA)
- Sensible Testung
- Eye-Tracking
- Farbsehtest (Roth 28 Hue)
- Vagus evozierte Potentiale (VSEP)
- Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)
- Erfassung vegetativer Symptomatik (COMPASS-31)

Die Untersuchungen wurden zu Untersuchungsstationen zusammengesetzt, die alle etwa gleich lang dauern. Pro Termin können genauso viele Probanden einbestellt werden, wie es Untersuchungsstationen gibt, die dann von den Probanden wie in einem Zirkeltraining durchlaufen werden (jeder Proband beginnt mit einer anderen Station). Dies hat neben ökonomischen Vorteilen (Personal und Zeit) auch den Vorteil der Randomisierung der Reihenfolge der Untersuchungen.

Die Dauer eines Untersuchungsablaufs variierte von BL bis FU5 zwischen 2,5 und 4,5 Stunden, bei einer Zahl von 3 bis 9 Untersuchungsstationen mit jeweils 20 bis 45 min Dauer.

Bereits vor dem Untersuchungstermin erhielten die Probanden einen je nach Erhebungsrunde bis zu 35 Seiten umfassenden Probandenfragebogen, in dem u. a. nach Vorerkrankungen, aktuellen Medikamenten, subjektiv empfundenen Parkinson-Symptomen, subjektiv empfundenen Gedächtnisbeeinträchtigungen (SMI), Raucher-Status, Alkohol-Konsum, körperlicher Aktivität, Gewicht/Größe, Ernährung, Lebensqualität (EQ-5D-5L, SF-12, SWLS), Einsamkeit (6-item-Loneliness-Scale), Depressivität (ADS-L, BDI und GDS), Symptomen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBDSQ), Angst vor Stürzen

(FES-I), motorischem Funktionsstatus (FFB-MOT), instrumenteller Aktivität des täglichen Lebens (iADL, FAQ), Pflegebedürftigkeit, Familienanamnese für verschiedene Erkrankungen, Händigkeit (Edinburgh Handedness Inventory), Persönlichkeitseigenschaften (BFI-10) und der Motivation zur Teilnahme an der TREND-Studie gefragt wurde. Manche Fragebögen wurden nur zu einem Zeitpunkt eingesetzt, andere mehrfach oder durchgehend in allen Erhebungsrunden.

Nach der telefonischen Terminvereinbarung erfolgte der Versand der Probandenunterlagen (schriftliche Terminbestätigung, Wegbeschreibung, Einwilligungserklärung, Probandenfragebogen) ca. 2-3 Wochen vor dem Termin.

Am Tag der Untersuchung bekamen die Probanden eine pauschale finanzielle Aufwandsentschädigung zur Deckung der Reisekosten und ab FU3 bei Bedarf zusätzlich ein kostenloses Parkticket.

Bei pathologischen Untersuchungsbefunden erhielten die Probanden noch am Tag der Untersuchung einen Brief an den Hausarzt, mit der Bitte um Abklärung/Behandlung. Bei einem in TREND festgestellten Verdacht auf ein Parkinson-Syndrom wurde den Probanden zeitnah ein Termin zur Abklärung in der Parkinson-Ambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen angeboten. Falls nach der Auswertung der neuropsychologischen Tests der Verdacht auf ein MCI oder eine Demenz bestand, erfolgte das Angebot einer zeitnahen Abklärung in der Memory Clinic der Psychiatrischen oder Neurologischen Universitätsklinik Tübingen.

Eine darüberhinausgehende Mitteilung individueller Untersuchungsergebnisse war in TREND laut Probandeninformation und -einwilligung nicht vorgesehen. Jedoch erfolgt zur Verbesserung der Bindung der Probanden an die Studie seit FU3 eine Rückmeldung über ein kleines Set ausgewählter Ergebnisse („Persönlicher Verlauf“).

2.1.4 Corporate Design der TREND-Studie

Im Verlauf der Studie wurde zunehmend ein einheitliches Erscheinungsbild der schriftlichen Unterlagen und der Website (Schriftarten, Farben) mit einem wiedererkennbaren Logo geschaffen.

Das erste TREND-Logo enthielt als Metapher einen Vogel Strauß, der zunächst „den Kopf in den Sand steckt“ und dann nach vorn schaut; des Weiteren war eine Art Kompass mit einem nach rechts oben weisenden Pfeil integriert (Abbildung 12):

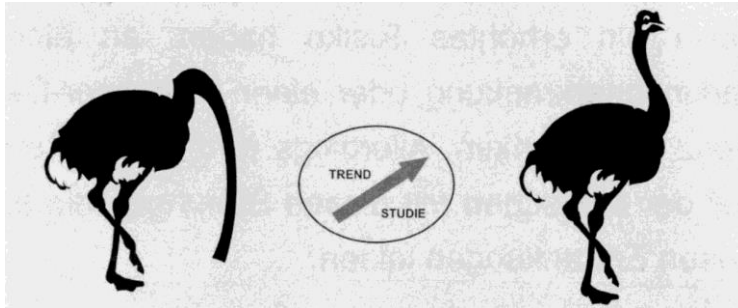


Abbildung 12: TREND-Logo (2009 bis 2011)

Im Jahr 2012 wurde ein neues Logo entwickelt (Abbildung 13), das als Sinnbild einer Reihenuntersuchung eine Reihe von Köpfen zeigt, die „unter die Lupe genommen werden“. Wieso das Logo neu entwickelt wurde, kann leider nicht mehr nachvollzogen werden.



Abbildung 13: TREND-Logo (ab 2012)

2.1.5 Organisationsstruktur

Als oberstes Gremium der TREND-Studie fungiert der Lenkungsausschuss, bestehend aus je 3 habilitierten bzw. promovierten wissenschaftlichen Mitarbeitern der Neurologie und Psychiatrie (Stand November 2020); dieser ist verantwortlich für die Konzeption der Studie, Ethikanträge/Prüfplan, Grundsatzentscheidungen sowie die Sicherstellung der Finanzierung.

Für die Organisation und konkrete Durchführung der Studie ist das Organisationsteam zuständig, das aus 3 bis 5 wissenschaftlichen Mitarbeitern und Studienassistenten der Neurologie und Psychiatrie besteht. Die personelle Zusammensetzung dieses Teams än-

derte sich im Verlauf der Studie mehrfach, was für die Probanden auch einen mehrmaligen Wechsel ihrer Hauptansprechpersonen bedeutete. Zwei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen des Organisationsteams arbeiten seit 2012 hauptsächlich und durchgängig für TREND.

Die Untersuchung der Probanden wurden von Ärzten, Psychologen, Biologen, medizinischen und psychologischen Doktoranden, Bachelor- und Masterstudierenden (Psychologie), Studierenden im Praxissemester (Angewandte Gesundheitswissenschaften, Biomedizinische Wissenschaften), wissenschaftlichen Hilfskräften (Psychologie), Mitarbeitern im Bundesfreiwilligendienst (BFD) und im Freiwilligen Sozialen Jahr (FSJ), Studienassistentinnen (Krankenschwestern, Medizinische Dokumentarinnen, MTAs) und einer Linguistin durchgeführt. Die Aufbereitung und Analyse der Bioproben erfolgte durch Mitarbeiter der Biobank des Hertie-Instituts (Biologen, MTAs, wissenschaftliche Hilfskräfte).

Aufgrund der langen Studiendauer, der großen Probandenzahl, des damit verbundenen großen Zeitaufwandes für die Untersuchungen (pro Proband und Visite zwischen 2,5 und 4,5 Stunden) und Dateneingabe sowie der aufwendigen Studienlogistik waren bislang ca. 150 verschiedene Mitarbeiter an der Organisation und Durchführung der TREND-Studie beteiligt.

2.1.6 Dropout-Management

Als Langzeitstudie ist TREND sehr bemüht, das vorzeitige Ausscheiden von Probanden aus der Studie zu vermeiden und hat im Lauf der Jahre zunehmend Strategien zur Probandenbindung („*retention*“) implementiert:

- Seit FU1 (2011/12) erhalten die Probanden per Post zweimal pro Jahr einen sog. „Info-Brief“, der Informationen über Veränderungen in der Studie (z. B. neue Untersuchungen, neue Team-Mitglieder), Forschungsergebnisse und Veranstaltungshinweise (z. B. Vortragsreihen) enthält.

- Ebenfalls seit FU1 wurde ein Evaluationsbogen verwendet, der es den Probanden ermöglicht, dem TREND-Team anonym eine Rückmeldung zur Zufriedenheit mit dem Ablauf der Studie, der Wegbeschreibung, den Fragebögen etc. zu geben.
- Im Zeitraum 2012/2013 wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie eine Vortragsreihe organisiert, die speziell auf die Interessen der TREND-Probanden zugeschnitten war und z. B. über Prävention neurodegenerativer Erkrankungen informierte.
- Nachdem die Erfahrung gemacht wurde, dass viele Probanden aus der Studie ausgeschieden waren, weil sie telefonisch und postalisch nicht mehr erreicht werden konnten, wurde in FU2 (2013/14) ein neu entwickeltes sog. „Kontaktdaten-Formular“ eingeführt. Auf diesem Formular konnten die Probanden auf freiwilliger Basis Angehörige und/oder Hausärzte angeben, die das TREND-Team kontaktieren darf, falls es die Probanden selbst nicht mehr erreichen kann.
- Bei Probanden, die nach BL oder FU1 wegen Nicht-Erreichbarkeit aus TREND ausgeschieden waren, wurden etwa 20 Melderegister-Anfragen an die Einwohnermeldeämter gestellt. In zwei Fällen konnte auch so keine aktuelle Anschrift ermittelt werden; bei drei Fällen war zwar keine aktuelle Adresse erhältlich, aber die Information, dass die Probanden ins Ausland ausgewandert waren. Von den restlichen Probanden konnten durch Briefe an die neue Adresse etwa zwei Drittel dieser Probanden zurückgewonnen werden.
- Eine Ergebnismitteilung an die Probanden war in der Konzeption der Studie nicht vorgesehen. Nachdem jedoch ein nicht unerheblicher Prozentsatz (ca. 17 %; Angaben aus Freitext-Feldern des anonymen Rückmeldungsbogens vom FU2) der Probanden mangels Feedback in Betracht zog, die Studienteilnahme zu beenden, entschied sich der Lenkungsausschuss, ab FU3 (2015/16) den Probanden auf Wunsch eine Zusammenfassung von Untersuchungsergebnissen aushändigen zu lassen. Diese enthält u. a. den MMST-Wert, die Anzahl richtig erkannter Riechstifte, den BMI, die Handkraft, die Intima media-Dicke, den HbA1c-Wert und die Händigkeit (nach dem Edinburgh Handedness Inventory).
- Im Lauf des FU3 (2015/16) zeigte sich, dass viele Probanden zwar nicht mehr zu den Untersuchungen kommen konnten, aber dennoch gerne mit der Studie in Kon-

takt bleiben wollten. Um bei diesen Probanden eine evtl. Parkinson- oder Demenz-Erkrankung erfassen zu können, wurde ein zweiseitiges Kurzformular entwickelt, das diese sog. „noch-kontaktierbaren Dropouts“ ($n=142$) einmal im Jahr per Post erhalten.

- Seit FU4 (2017/18) erhalten die Probanden einmal im Jahr einen Brief, mit dem das TREND-Team ihnen zum Geburtstag gratuliert.

Insgesamt erhält jeder Proband also mindestens dreimal pro Jahr Post. Ein Nebeneffekt dieser Vorgehensweise ist, dass TREND durch Rückläufer (Briefe, die nicht zugestellt werden können) frühzeitig über Adressänderungen informiert wird und dann über das Kontaktdaten-Formular oder Recherchen über Einwohnermeldeämter an weitere Informationen gelangen kann (Umzug, Tod eines Probanden).

Durch Personalwechsel im Probanden-Management war die Erfassung und Dokumentation von Dropouts und den genauen Dropout-Gründen nach BL (2009/10) und FU1 (2011/12) teilweise lückenhaft.

2.2 Beschreibung der verwendeten Methoden, Tests und Fragebögen

2.2.1 Dropout-Raten

Die Berechnung der Dropout- bzw. Follow-Up-Raten erfolgte gemäß den Methoden von Chen *et al.* (1993) und Xue *et al.* (2017), die inklusive ihrer Vor- und Nachteile bereits in der Einleitung ausführlich dargestellt wurden (Kapitel 1.5.4). Es wurden die „Percentage“-Methode, die „Maximum Person-Time“-Methode (MPT) und die „True Person-Time“-Methode (TPT) sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die Subkohorten (UR-TREND, PRIPS, Nachrekrutierte) verwendet.

2.2.2 Dropout-Gründe

Die in Freitext-Form in verschiedenen Quellen (Papier- und EXCEL-Listen, archivierte Korrespondenz mit Probanden) vorgefundenen Dropout-Gründe wurden mit Hilfe einer qualitativen Inhaltsanalyse in Kategorien aufgeteilt. Dies geschah auch in Anlehnung an die häufigsten in der Literatur erwähnten Dropout-Gründe speziell für Longitudinalstudien mit älteren Menschen (Norris, 1985; Ribisl *et al.*, 1996; Laurie *et al.*, 1999; Deeg *et al.*, 2002; Chatfield *et al.*, 2005; Lemay, 2009; Kelfve *et al.*, 2017). Die in der Literatur gefundenen, z. T. weit verbreiteten und oft sehr griffigen englischen Kategorien-Bezeichnungen wurden mit eigenen Kategorien-Bezeichnungen ergänzt.

2.2.3 Kognition

2.2.3.1 CERAD-plus Testbatterie und kognitive Domänen

1989 entwickelte das „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“ (CERAD) eine neuropsychologische Testbatterie, um die Diagnostik zu standardisieren und ein valides Instrument zur Früherkennung und Verlaufsdagnostik der Alzheimer-Erkrankung zur Verfügung zu stellen (Morris *et al.*, 1989; Welsh *et al.*, 1994); diese ist inzwischen weltweit in Studien und der Patientenversorgung etabliert und auch für den deutschsprachigen Raum normiert (Aebi, 2002).

Die CERAD-plus Testbatterie (CERAD-NP) besteht aus 10 Untertests, die unterschiedliche kognitive Funktionen prüfen:

Semantische Wortflüssigkeit (Isaacs & Kennie, 1973), Phonematische Wortflüssigkeit, Modifizierter Boston Naming Test (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978), Mini Mental

Status Test (MMST) (Folstein *et al.*, 1975), Wortliste lernen (Atkinson & Shiffrin, 1971; Rosen *et al.*, 1984), Figuren abzeichnen (Rosen *et al.*, 1984), Wortliste abrufen, Wortliste wiedererkennen (Diskrimination) (Mohs, 1986), Figuren abrufen und Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958). Die Durchführung der gesamten CERAD-plus Testbatterie benötigt ca. 25-45 min.

Für Details zur Durchführung sei an dieser Stelle auf die sehr ausführliche Darstellung bei Aebi (2002) verwiesen.

Zusätzlich zu den Rohwerten, die man durch die o. g. Tests erhält, kann ein sog. „*CERAD Summenscore*“ zur Beurteilung der globalen Kognition errechnet werden (Chandler *et al.*, 2005), sowie ein „*Memory Total Score*“ und ein „*Memory Index*“ zur Beurteilung der Gedächtnisleistung (Paajanen *et al.*, 2014).

Allein mit den Rohwerten der Untertests bzw. Skalen kann nur sehr schwer eine Aussage dazu gemacht werden, welche Testleistung normal ist und welche nicht, da dies vom Alter, Geschlecht und Bildungsstand einer Person abhängig ist. Deshalb wurden Validierungs- und Normierungsstudien mit einer großen Zahl von Probanden durchgeführt (Welsh *et al.*, 1994; Aebi, 2002), durch die Umrechnungen der Rohwerte in alters-, geschlechts- und bildungskorrigierte z-scores zur Verfügung stehen. Für TREND wurden ein von der Memory Clinic Basel zur Verfügung gestelltes EXCEL-basiertes Umrechnungsprogramm verwendet (Memory Clinic Basel, n.d.), das auf den Normwerten der o. g. Studien basiert.

Aus den z-scores der o.g. Untertests der CERAD-plus Testbatterie können, angelehnt an Roberts *et al.* (2008), vier kognitive Domänen errechnet werden:

- **memory (Gedächtnis):** Wortliste abrufen, Figuren abrufen
- **language (Sprache):** Boston Naming Test, semantische und phonematische Wortflüssigkeit
- **executive function (Exekutiv-Funktion):** TMT B
- **visuospatial (visuell-räumlich):** Figuren abzeichnen

Daraus können dann in einem weiteren Schritt die verschiedenen MCI-Formen bestimmt werden; zugrunde gelegt wird ein Grenzwert von ≤ -1 SD (mildere Auslegung) oder $\leq -1,5$ SD (strengere Auslegung) in den o. g. Domänen:

- **amnesic MCI single domain (aMCI_{sd}):**
nur „memory“ auffällig und keine andere Domäne
- **amnesic MCI multiple domain (aMCI_{md}):**
„memory“ und mindestens eine andere Domäne auffällig
- **non amnesic MCI single domain (naMCI_{sd}):**
eine Domäne auffällig, aber nicht „memory“
- **non amnesic MCI multiple domain (naMCI_{md}):**
zwei Domänen auffällig, aber keine davon „memory“

2.2.3.2 subjektive Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung (SMI)

Zur Erfassung subjektiver Gedächtnisstörungen wurde ein Fragebogen nach Jessen *et al.* (2014), verwendet. In einem schriftlich durchgeführten Fragebogen wurde die Frage gestellt: „*Haben Sie den Eindruck, dass Ihr Gedächtnis schlechter geworden ist?*“

Die Probanden wählen aus den folgenden drei Optionen die für sie zutreffende Möglichkeit:

- „*Mein Gedächtnis ist nicht schlechter geworden.*“ (= no SMI)
- „*Mein Gedächtnis ist schlechter geworden, aber das macht mir keine Sorgen.*“ (= SMI without concern)
- „*Mein Gedächtnis ist schlechter geworden und das macht mir Sorgen.*“ (= SMI with concern)

Falls eine Gedächtnisverschlechterung wahrgenommen wurde, wurde gefragt, seit wie vielen Jahren dies der Fall ist. In weiteren zusätzlichen Fragen werden Details abgefragt, z. B. subjektiv empfundene Beeinträchtigungen beim Erinnern an vor kurzem geführte Gespräche, und Termine, des Wiederfindens von Gegenständen usw.

Für die Analysen dieser Arbeit wird nicht das SCD-Konzept zugrunde gelegt, sondern SMI als unabhängig vom Vorliegen objektiver kognitiver Beeinträchtigungen betrachtet (auch Probanden mit einer MCI können SMI haben).

2.2.4 Motorische Auffälligkeiten

2.2.4.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Teil III

Die „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (UPDRS) wurde 1987 von einer Task Force der Movement Disorders Society (MDS) entwickelt, mit dem Ziel, Elemente aus bereits bestehenden klinischen Rating-Skalen zusammenzuführen und ein effizientes und flexibles Mittel bereitzustellen, mit dem Parkinson-bezogene Beeinträchtigungen motorischer und nichtmotorischer Art erfasst werden können (Fahn *et al.*, 1987). Nachdem sich die Arbeitsgruppe „Rating Scales in Parkinson's Disease“ 2003 kritisch mit der bisherigen UPDRS-Version auseinandergesetzt hatte (Goetz *et al.*, 2003), erschien 2007 eine überarbeitete Version, die MDS-UPDRS (Goetz *et al.*, 2007), deren Teil III (Motorische Untersuchung) in der offiziellen deutschen Übersetzung (Goetz, Poewe, *et al.*, 2008) in der TREND-Studie im Rahmen der neurologischen Untersuchung verwendet wird; die Durchführung dauert ca. 15 min.

Der UPDRS III beinhaltet eine Bewertung folgender Funktionen bzw. Eigenschaften auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten (0 = normal, 4 = stark ausgeprägt): Speech, Facial expression, Rigidity, Finger Tapping, Hand movements, Rapid alternating mov., Toe tapping, Leg agility, Arising from chair, Gait, Freezing of gait, Postural stability, Posture, Body bradykinesia, Postural tremor, Kinetic tremor, Rest tremor, Constancy of rest tremor. Der Gesamt-Score errechnet sich aus der Summe aller Einzel-Items, zusätzlich ist die Berechnung eines Asymmetrie-Scores möglich (Lerche *et al.*, 2015). Je höher der Gesamtscore, desto mehr motorische Beeinträchtigungen liegen vor. Studien haben für den UPDRS III eine hohe bis exzellente Re-Test- und Inter-Rater-Reliabilität gezeigt (Henderson *et al.*, 1991; Bennett *et al.*, 1997; Siderowf *et al.*, 2002).

2.2.4.2 Mild Parkinsonian Signs (MPS)

Aus einem Subset der UPDRS III-Items (speech, facial expression, rigidity, posture, body bradykinesia and rest tremor) kann nach Louis *et al.* (2005) ein MPS-Score („**mild parkinsonian signs**“) berechnet werden. Wenn 2 Items ≥ 1 sind oder 1 Item ≥ 2 oder Ruhetremor ≥ 1 , liegen MPS vor. MPS sind stark mit Prodromalmarkern für eine Parkinson-Erkrankung assoziiert (Hyposmie, RBD, hyperechogene Substantia nigra, autonome Dysfunktion) und könnten ihrerseits ein frühes Zeichen von Neurodegeneration sein (Lerche *et al.*, 2015).

2.2.5 Risikofaktoren

2.2.5.1 Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+)

Mittels Transkraniellem Ultraschall (TCS) und Standard-Protokollen wurde die Substantia nigra (SN) hinsichtlich Hyperechogenität untersucht (Pilotto *et al.*, 2015); dies erfolgte dreimal im Verlauf der Studie (BL, FU1, FU3). Als SN+ wurden Probanden mit Werten oberhalb der 90. Perzentile klassifiziert; Bezugsgruppe waren alle Teilnehmer der jeweiligen Erhebungsrunde. Da nicht jeder Proband an allen Erhebungsrunden teilgenommen hat und auch nicht immer ein Schallfenster vorhanden war, wurde für eine longitudinal gültige Einteilung folgendes Vorgehen gewählt: Einteilung aus FU1, falls dort nicht vorhanden, FU3, und falls auch da nicht vorhanden, Rückgriff auf die BL-Einteilung.

2.2.5.2 Positive Familienanamnese

Die Familienanamnese für Demenz- und Parkinson-Erkrankungen bei blutsverwandten Familienmitgliedern wurde in jeder Visite erfragt bzw. aktualisiert.

Nach Marder *et al.* (1996) wird die Familienanamnese als positiv betrachtet, wenn es an Parkinson erkrankte Blutsverwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) gibt; dieses Kriterium wurde analog auch für die Familienanamnese für Demenz angewandt.

2.2.5.3 genetische Marker (ApoE4- und MAPT-/Tau-Haplotyp)

Aus EDTA-Blutproben wurde durch Mitarbeiter der Biobank des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung mittels Aussalzen die DNA isoliert. Mit Hilfe des NeuroChip (Blauwendraat *et al.*, 2017) wurden der ApoE- und MAPT-/Tau-Haplotyp jedes Probanden bestimmt.

2.2.5.4 Body Mass Index (BMI)

Aus Körpergröße und -gewicht wurde für jede Visite der Body Mass Index (BMI) berechnet:

$$\frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m)} \times \text{Körpergröße (in m)}}$$

Die so erhaltenen BMI-Werte wurden nach der WHO-Empfehlung in vier Klassen unterteilt: BMI < 18,5 = Untergewicht; BMI 18,5 bis 24,9 = Normalgewicht; BMI 25 bis 29,9 = leichtes Übergewicht; BMI > 30 = Adipositas.

2.2.5.5 Rauchen

Der Raucher-Status wurde in jeder Untersuchung erfragt; es standen die Antwortmöglichkeiten „*Nie-Raucher*“, „*ehemaliger Raucher*“ und „*aktueller Raucher*“ zur Verfügung, jeweils mit weiteren Angaben zu Dauer und Anzahl der Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen.

2.2.5.6 Sportliche Aktivität

Zur Erfassung „sportlicher Aktivität“ wurde eine Frage aus dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 verwendet (Thefeld *et al.*, 1999): „*Wie oft treiben Sie Sport?*“ mit den Antwortmöglichkeiten „*regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche*“, „*regelmäßig, 2-4 Stunden in der Woche*“, „*regelmäßig, 1-2 Stunden in der Woche*“, „*weniger als 1 Stunde in der Woche*“, „*keine sportliche Betätigung*“.

2.2.6 Prodromalmarker

2.2.6.1 Depression

Zur Diagnostik einer aktuellen depressiven Episode zum Zeitpunkt der Untersuchung wird in TREND neben den für das Screening eingesetzten Selbstbeurteilungsfragebögen BDI (Beck Depression Inventory) und GDS (Geriatric Depression Scale) das „Major Depression Inventory“ nach Bech (MDI) durchgeführt. Das MDI ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung und fragt die Kriterien einer aktuellen depressiven Episode nach ICD-10 und DSM IV ab (Bech *et al.*, 2001). Es besteht aus 10 Fragen, mit denen das Vorliegen depressiver Symptome in ihrer zeitlichen Ausprägung innerhalb der letzten zwei Wochen erfasst werden soll. Die Durchführung erfolgt mit Hilfe eines semi-strukturierten Interviews; der Untersucher kreuzt die jeweils passendste Antwort an. Es gibt zwei verschiedene Auswertungsmethoden, die an die Kriterien einer aktuellen depressiven Episode nach ICD-10 oder DSM-IV angepasst sind. Für TREND wurde die Auswertungsmethode nach ICD-10 gewählt.

Zusätzlich wird anamnestisch im Probandenfragebogen erfasst, ob bereits ein- oder mehrmals im Leben eine Depression vorlag bzw. ärztlich diagnostiziert wurde.

Basierend auf den Ergebnissen des MDI und den anamnestischen Angaben der Probanden zu einer ärztlich diagnostizierten Depression erfolgte die Einteilung der Probanden in die

Gruppen „keine aktuelle Depression bzw. Depression in der Vorgeschichte“ und „aktuelle Depression und/oder Depression in der Vorgeschichte“, was dem in dieser Arbeit verwendeten Prodromalmarker Depression entspricht.

2.2.6.2 Riechleistung (Sniffin' Sticks 16er Identifikation)

Mit Hilfe der sog. „Sniffin' Sticks“ (Hummel *et al.*, 1997), vertrieben von der Firma Burghardt Medizintechnik (Deutschland), wurde das Riechvermögen der Probanden getestet. Beim Identifikationstest bekamen die Probanden vom Untersucher für jeweils 3 Sekunden einen von 16 Riechstiften unter die Nase gehalten und sollten aus vier schriftlich und mündlich präsentierten Antwortmöglichkeiten die richtige identifizieren (z. B. Kirsche – Pfirsich – Apfel – Erdbeere). Auf diese Weise können 0 bis 16 Stifte richtig erkannt werden.

Da die Fähigkeit, Gerüche zu erkennen, altersabhängig ist, wurden für die Klassifizierung der Probanden als hyposmisch oder nicht-hyposmisch Normwerte von Hummel *et al.*, (2007) verwendet; Leistungen unterhalb der 10. Perzentile gelten als Hyposmie. Probanden, die angaben, zum Zeitpunkt der Untersuchung akut Schnupfen, Heuschnupfen oder eine Sinusitis zu haben, wurden nicht klassifiziert, wenn ihre Riechleistung unterhalb der 10. Perzentile lag, da in diesem Fall nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, dass die aktuelle Erkrankung die Testleistung beeinträchtigt hat.

2.2.6.3 RBD-Symptomatik (RBDSQ-Fragebogen)

Als sicherste Methode, eine RBD zu diagnostizieren, gilt momentan eine Untersuchung im Schlaflabor; jedoch lagen zum Zeitpunkt der Datenanalyse von keinem Probanden Ergebnisse aus Schlaflabor-Untersuchungen vor, so dass die RBD-Einteilung nur auf dem RBDSQ basiert.

Der RBDSQ („REM Behaviour Disorder Screening Questionnaire“) ist ein Screening-Fragebogen für eine REM-Schlafstörung mit 10 Fragen, wobei Frage 6 aus 4 Einzelfragen besteht. Für jede mit „ja“ beantwortete Frage gibt es einen Punkt; die 4 Unterfragen von Frage 6 zählen bei einem „ja“ jeweils einen Punkt. Somit kann sich eine Gesamtpunktzahl von maximal 13 Punkten ergeben (Stiasny-Kolster *et al.*, 2007).

Die in dieser Arbeit verwendete Einteilungsmethode nach Marelli *et al.* (2016) wurde als Antwort auf Kritik an der ursprünglich von Stiasny-Kolster *et al.* (2007, 2015) publizierten Auswertungsmethode (Cutoff ≥ 5 Punkte) entwickelt. Nach Ausschluss der als zu

unspezifisch betrachteten Frage 10 und einem Cut-Off von ≥ 8 erreicht die Methode nach Marelli eine Sensitivität von 82,9 % und Spezifität von 82 %.

2.2.6.4 Prodromal PD Probability

Der “*Prodromal PD Probability*” wurde nach Berg *et al.* (2015) unter Berücksichtigung der erweiterten Kriterien von Heinzel *et al.* (2019) berechnet. Für die Berechnung in TREND standen folgende Variablen zur Verfügung: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Lösungsmittel- und Pestizidexposition, positive Familienanamnese (Grad 1) für PD, Hyperechogenität der Substantia nigra, RBD, Hyposmie, Depression, vegetative Symptome (4 UMSARS-Items zu orthostatischer Hypotonie, Inkontinenz, Sexualfunktion, Obstipation, nach Wenning *et al.*, 2004), UPDRS-III, Diabetes, körperliche Inaktivität (nach Thefeld *et al.*, 1999) und kognitiver Abbau (MCI-Einteilung nach Roberts *et al.*, 2008). Für jeden TREND-Probanden und jede Visite wurde so die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms auf einer Skala von 0-100 % errechnet (s. auch Pilotto *et al.*, 2017); ab 80 % wird das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms als wahrscheinlich angesehen. Cut-Offs von 30 % und 50 % werden in der Literatur ebenfalls verwendet (Berg *et al.*, 2014; Mahlknecht *et al.*, 2018; Maraki *et al.*, 2019) und als Hinweis auf das Vorliegen einer neurodegenerativen Synucleinopathie gesehen.

2.2.7 Gesundheitszustand und Vorerkrankungen

Da die anamnestischen Angaben der Probanden zu ihren Vorerkrankungen sich auch bei einer Kreuzvalidierung mit den Medikamenten als unvollständig und longitudinal unplausibel erwiesen hatten, wurde für diese Arbeit als Maß für den Gesundheitszustand der Probanden und die Vorerkrankungen ausschließlich die Anzahl und Art der Medikamente verwendet.

Die Medikamente wurden, angelehnt an das ATC-System (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020), in bislang 44 verschiedene Medikamentengruppen aufgeteilt, und daraus die Anzahl der Medikamenten(gruppen) pro Visite berechnet. Nahrungsergänzungsmittel und alternativ-medizinische Präparate (homöopathische und anthroposophische Mittel, Bachblüten u. ä.) gingen nicht in die Berechnung ein, da nicht in jeder Erhebung nach solchen Präparaten gefragt wurde.

2.2.8 Depressivität

Eine depressive Episode ist nicht deckungsgleich mit dem Vorliegen von Depressivität. Depressivität kann auch im subklinischen Bereich, also unterhalb eines für einen Fragebogen definierten Cut-Offs für das Vorliegen einer depressiven Episode, bestehen. Zur Erfassung von Depressivität wurde in TREND die „*Geriatric Depression Scale*“ (GDS) verwendet. Die GDS wurde 1983 von Yesavage *et al.* entwickelt und dient der Erfassung von Hinweisen auf eine Altersdepression oder depressive Stimmungslage (deutsche Übersetzung von Bach *et al.*, 1995). Im Gegensatz zu ähnlichen weit verbreiteten Selbstbeurteilungsfragebögen (z. B. BDI) ist die GDS speziell an die Lebenssituation älterer Menschen angepasst. Die in TREND verwendete Kurzform der GDS hat 15 Items mit den Antwortmöglichkeiten „ja“ und „nein“. Für die deutsche Version der 15-Item-Kurzform wird in der Literatur ein Cut-off von ≥ 6 empfohlen (Gauggel & Birkner, 1999). Der Fragebogen wurde den Probanden zusammen mit vielen anderen Fragebögen ca. 2 Wochen vor dem Untersuchungstermin zum Ausfüllen zugeschickt, mit dem Hinweis, den GDS frühestens einen Tag vor dem Untersuchungstermin auszufüllen, so dass möglichst aktuelle Angaben vorliegen.

2.2.9 Funktionelle Mobilität

2.2.9.1 Timed Up and Go

Der „*Timed Up and Go*“-Test, kurz „TUG“, ist ein einfacher klinischer Test, um Mobilität, Sturzrisiko und Gebrechlichkeit zu beurteilen (Mathias *et al.*, 1986; Podsiadlo & Richardson, 1991).

Zu Beginn des Tests auf einem Stuhl sitzend wird der Proband aufgefordert, so schnell wie möglich aufzustehen, 3m zu gehen, sich an einer Markierung auf dem Boden umzudrehen und wieder auf den Stuhl zu setzen; Gehilfen dürfen verwendet werden, jedoch keine Hilfe durch eine andere Person. Mit der für diesen Ablauf gemessenen Zeit können Aussagen über die Mobilität eines Probanden gemacht werden. Eine Zeitdauer von >10 Sekunden hat eine hohe Spezifität und Sensitivität für die Identifikation von Gebrechlichkeit („*frailty*“) (Clegg *et al.*, 2015) während die Vorhersagekraft hinsichtlich des Sturzrisikos von neueren Reviews eher kritisch beurteilt wird (Beauchet *et al.*, 2011; Schoene *et al.*, 2013; Barry *et al.*, 2014).

2.2.9.2 Gehgeschwindigkeit

Die Gehgeschwindigkeit wurde erfasst, indem die Probanden aufgefordert wurden, eine Minute in normalem Gehtempo zu gehen. Die in diesem Zeitraum zurückgelegte Strecke wurde gemessen und daraus die Gehgeschwindigkeit in m/sec berechnet.

Es gibt Hinweise darauf, dass eine geringe Gehgeschwindigkeit mit einer höheren Sturzwahrscheinlichkeit, Krankenhauseinweisungen und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Dumurgier *et al.*, 2009).

2.2.9.3 Funktionelle Reichweite

Die Messung der funktionellen Reichweite (*“functional reach”*) ist ein einfach durchzuführender und weit verbreiteter Test, mit dem Mobilität, Gleichgewichtssinn und Sturzrisiko untersucht werden können (Duncan *et al.*, 1990; Spilg *et al.*, 2003; Dibble & Lange, 2006; Granacher *et al.*, 2013). Die Leistung wird u. a. durch Alter, Geschlecht, Größe/Gewicht und Gebrechlichkeit beeinflusst (Duncan *et al.*, 1992, Martins *et al.*, 2012), wobei hierzu weitere Forschung aussteht.

Seitlich an einer Wand stehend, ohne diese zu berühren, wird der Proband gebeten, einen Arm waagrecht auszustrecken und sich dann so weit wie möglich nach vorne zu beugen, und zwar ohne dabei in die Knie zu gehen, einen Schritt nach vorne zu machen oder das Gleichgewicht zu verlieren. Die Distanz, die dabei mit dem vorgestreckten Arm maximal erreicht werden kann, wird gemessen und bildet die *“funktionelle Reichweite”*. Je geringer die Reichweite ist, desto höher ist u. a. das Sturzrisiko.

2.2.9.4 z-Normierung

Da die Leistungen in allen drei genannten Tests stark alters- und geschlechtsabhängig sind, wurde mit den gepoolten TREND-Daten eine z-Standardisierung durchgeführt und diese für weitere Analysen verwendet.

2.2.10 Persönlichkeit: 10 Big Five Inventory (BFI-10)

Zur Erfassung der Persönlichkeitseigenschaften wurde das *„10 Big Five Inventory (BFI-10)“* benutzt (Rammstedt *et al.*, 2012). Der BFI-10 ist ein aus 10 Fragen bestehender Fragebogen, der auf dem Modell der *„Big Five Persönlichkeitsfaktoren“* basiert (McCrae & Costa, 1985; Goldberg, 1990; McCrae *et al.*, 1992). Jeweils zwei Fragen mit den Antwortmöglichkeiten *„trifft überhaupt nicht zu – trifft eher nicht zu – weder noch – trifft*

eher zu – trifft voll und ganz zu“ decken eine der „Big Five“-Dimensionen ab; pro Dimension können 1 bis 5 Punkte erreicht werden. Die Rohwerte wurden mittels der von Rammstedt *et al.* (2014) publizierten alters-, geschlechts- und bildungskorrigierten Normwerte in z-Werte umgerechnet.

Die als „**Big Five**“ bezeichneten Dimensionen sind

- *Extraversion* (hohe Werte sprechen für Geselligkeit, Gesprächigkeit und Durchsetzungsfähigkeit, während niedrige Werte auf Schweigsamkeit und Zurückgezogenheit hinweisen),
- *Neurotizismus/Bedürfnis nach Stabilität* (hohe Werte finden sich bei Menschen, die unsicher, nervös, ängstlich und deprimiert sind),
- *Offenheit für Erfahrungen* (hohe Werte stehen für Neugierde, Interesse an neuen Erfahrungen, künstlerisches und intellektuelles Interesse, während niedrige Werte sich bei Menschen finden, die sich eher als konservativ bezeichnen und wenig Interesse an neuen Erfahrungen haben),
- *Gewissenhaftigkeit* (hohe Werte zeigen Zielstrebigkeit, Ausdauer und Zuverlässigkeit an, während niedrige Werte für Nachlässigkeit, Unbeständigkeit und Gleichgültigkeit sprechen),
- *Verträglichkeit/Anpassungsbereitschaft* (hohe Werte stehen für Altruismus, Vertrauen, Neigung zu Kooperation und Nachgiebigkeit, während niedrige sich bei Menschen finden, die sich eher als kritisch und kühl sehen und wenig zwischenmenschliches Vertrauen haben).

2.2.11 Motivation zur Teilnahme an der TREND-Studie

Die Motivation zur Teilnahme an der TREND-Studie wurde mit einem selbst entwickelten Fragebogen erfasst. Die Probanden konnten zur Frage „*Warum nehmen Sie an der TREND-Studie als Proband(in) teil?*“ eine oder mehrere der folgenden Antwortmöglichkeiten ankreuzen:

1. „*Ich habe Interesse an Forschung.*“
2. „*Ich hoffe auf neue Erkenntnisse.*“
3. „*Ich habe ein allgemeines Interesse an Erkrankungen im Alter.*“
4. „*Ich mache mir Sorgen um meine Gesundheit.*“

5. *„Ich habe an Demenz/Parkinson erkrankte Angehörige.“*

6. *„Mein Partner/Angehörige/Bekannte macht auch mit.“*

Des Weiteren konnten *„sonstige Gründe“* angegeben und schriftlich weiter ausgeführt werden.

Da der Fragebogen erst ab FU2 eingesetzt wurde und nicht von allen Dropouts nach BL und FU1 diese Angaben nacherhoben werden konnten, wurde Item 6 durch Angaben aus der Probandenliste ergänzt. Dort war notiert, welche Probanden zusammen zur TREND-Studie kommen und in welchem Verhältnis sie zueinanderstehen.

2.3 Statistik

2.3.1 verwendete Programme

Die bis 2014 ausschließlich mit Microsoft ACCESS und EXCEL verwalteten Daten wurden im Lauf ab 2015 in das Datenbank-System „RedCap“ (Harris *et al.*, 2009) migriert, aus dem sie für diese Arbeit ausgelesen wurden.

Die Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 26 gerechnet. Für die Erstellung dieser Arbeit wurden des Weiteren Microsoft Office 2016 (Excel, Word, Powerpoint) verwendet. Die Literaturverwaltung erfolgte mit Mendeley (“Mendeley - free reference manager,” n.d.).

2.3.2 „data shifting“ und Erstellung neuer Variablen für Dropouts

Für die Datenanalysen dieser Arbeit wurden nur Daten verwendet, die bis zum Stichtag 31.03.2020 erhoben und in die Datenbank eingegeben waren.

In der RedCap-Datenbank sind die Daten nach sog. Erhebungen sortiert bzw. gespeichert, d. h. Baseline (BL, 2009/10), Follow-Up 1 (FU1, 2011/12), Follow-Up 2 (FU2, 2013/14), Follow-Up 3 (FU3, 2015/16), Follow-Up 4 (FU4, 2017-19), Follow-Up 5 (FU5, ab 2019). Problematisch an dieser Art der Datenspeicherung ist, dass viele Probanden, insbesondere die der PRIPS-Kohorte, erst zum Zeitpunkt FU1 oder später in die Studie aufgenommen wurden, ohne jemals das Assessment der BL (2009/10) erhalten zu haben; zudem hat ein Teil der Probanden eine Erhebung „übersprungen“, z. B. aus Zeit- oder Krankheitsgründen. Aus der Erhebung geht also nicht hervor, die wievielte Untersuchung/Visite eine Erhebung für den jeweiligen Probanden war. Dies macht in Datenanalysen Vergleiche im Längsschnitt schwierig und verzerrt Vergleichsergebnisse im Querschnitt, da Übungseffekte von Testverfahren unberücksichtigt bleiben (z. B. haben die Probanden der PRIPS-Kohorte in Follow-Up 1 ihre erste neuropsychologische Testung, während es für die URTREND-Kohorte bereits die 2. Testung ist). Zudem können Analyse-Verfahren, die auf einer Cox-Regression beruhen, nur durchgeführt werden, wenn von allen Probanden eine erste Visite vorhanden ist und keine Visiten fehlen.

Als Grundlage für die Analysen der vorliegenden Arbeit wurde deshalb zunächst die jeweils erste Untersuchung jedes Probanden ermittelt und als „Visite 1“ festgelegt. Alle darauffolgenden Untersuchungen wurden fortlaufend aufsteigend durchnummeriert („Vi-

site 2“, „Visite 3“ usw.). Durch dieses Vorgehen gibt es auch für nachrekrutierte Probanden eine „Visite 1“; zudem werden Übungseffekte, die v. a. in der neuropsychologischen Testung auftreten können, in den Analysen besser berücksichtigt (das „data shifting“ sorgt z. B. dafür, dass das Follow-Up 1 für die PRIPS-Probanden „Visite 1“ und die Ur-TREND-Probanden bereits „Visite 2“ ist).

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Visiten (1 bis 5) auf die Erhebungen (BL bis FU4). Farblich umrandete Daten zeigen, welche Datensätze geshiftet bzw. zusammengefasst wurden, um Visiten zu bilden (z. B. 715 Datensätze aus BL + 455 Datensätze aus FU1 + 31 Datensätze aus FU2 = 1201 Datensätze für Visite 1).

Tabelle 3: data shifting (Erhebungen/Visiten)

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6	gesamt
	N	N	N	N	N	N	N
BL (2009/10)	715	0	0	0	0	0	715
FU1 (2011/12)	455	647	0	0	0	0	1102
FU2 (2013/14)	31	399	587	0	0	0	1017
FU3 (2015/16)	0	47	375	535	0	0	957
FU4 (2017-19)	0	0	40	340	490	0	870
FU5 (ab 2019)	0	2	0	25	45	319	391
gesamt	1201	1095	1002	900	535	319	5052

Für jeden Dropout-Probanden wurde der Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie in Bezug auf Erhebung und Untersuchungsnummer ermittelt, z. B. „Dropout nach BL“ und „Dropout nach Visite 1“.

Dies ermöglicht die Darstellung von Verläufen einer Gruppe bis zum Ausscheiden aus der Studie im Vergleich zur Gruppe der Probanden, die in der Studie geblieben ist.

Das o.g. „data shifting“ erschwert bei Untersuchungen, die nicht in jeder Erhebung durchgeführt wurden, Vergleiche im Quer- und Längsschnitt. Deshalb wurden für die Analysen in dieser Arbeit ausschließlich Fragebögen und Untersuchungsverfahren verwendet, die in jeder Erhebung verwendet bzw. durchgeführt wurden, oder die nur einmal erhoben wurden und visitenübergreifend gültig sind (z. B. genetische Daten).

2.3.3 Statistische Verfahren

Für Gruppenvergleiche mit metrisch skalierten Daten wurden univariate Varianzanalysen mit Post-Hoc-Tests bzw. bei nicht normal-verteilten Daten Mann-Whitney-U- oder Kruskal-Wallis-H-Tests (Post-Hoc: ANOVA nach Kruskal-Wallis mit Mehrfachvergleichen) verwendet; für multiples Testen wurde in den Post-Hoc-Tests korrigiert (Sidak, GT2 nach Hochberg oder Games-Howell). In einem Fall wurde auch eine zweifaktorielle ANOVA eingesetzt.

Für Vergleiche kategorialer Daten wurden Chi-Quadrat-Tests oder der exakte Test nach Fisher/ Freeman-Halton-Erweiterung des Exakten Tests nach Fisher sowie z-Spaltenvergleichstests mit Korrektur für Multiples Testen nach Bonferroni verwendet.

Längsschnittanalysen wurden mittels Cox-Regressionen bzw. bei sich im Lauf der Zeit verändernden Variablen mit Cox-Regressionen mit zeitabhängigen Kovariaten (Fisher & Lin, 1999) durchgeführt. Für eines der Gesamtmodelle wurde eine binär-logistische Regression mit Daten aus Visite 1 gerechnet.

Als signifikant wurden p-Werte $< ,05$ angesehen. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um exakte p-Werte.

Die Effektstärken (η^2 , d , ϕ und Cramérs V) wurden nach Cohen (1988) interpretiert.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

Die Studienpopulation der TREND-Studie besteht aus 1201 Probanden (51,4 % Männer, 48,6 % Frauen), die an mindestens einer TREND-Visite teilgenommen haben.

Die Probanden waren bei ihrer ersten TREND-Visite im Mittel $63,7 \pm 7,3$ Jahre alt; die Frauen waren signifikant jünger ($62,6 \pm 7$ Jahre) als die Männer ($64,6 \pm 6,6$ Jahre) [$F(1;1183,79) = 26,970; p < ,001; \eta^2 = 0,022$].

Im Median haben die Probanden 13 Bildungsjahre (Spannweite: 9-22 Jahre), wobei die Frauen signifikant weniger gebildet sind (13 Jahre) als die Männer (15 Jahre) [Mann-Whitney-U-Test: $U = 121381,000; z = -9,917; p < ,001$].

3.1.2 Beschreibung der Dropouts

Für diese Arbeit wird der Begriff „*Dropout*“ für alle Probanden verwendet, die bisher vorzeitig, also vor Erreichen des Studienendpunktes (Konversion) oder des im Ethikantrag von 2009 festgelegten Studienendes (20 Jahre ab BL) aus der Studie ausgeschieden sind.

Probanden, die die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung erhalten haben ($n=62$), werden nicht zu den Dropouts gerechnet, da diese Probanden einen Studienendpunkt erreicht haben und das erkrankungsbedingte Ausscheiden dieser Probanden aus der Studie nicht als „*Dropout*“ betrachtet werden darf.

Bis zu Stichtag waren 320 Probanden (26,6 % der Gesamtkohorte [$N=1201$] und 28,1 % der Gesamtkohorte ohne Konvertierer [$N=1139$]) vorzeitig aus der TREND-Studie ausgeschieden. Diese Probanden werden im Folgenden als „**Dropouts**“ bezeichnet, im Gegensatz zu den „**Remainern**“, wie für diese Arbeit im Folgenden die noch aktiv in der Studie verbliebenen Probanden benannt werden.

3.1.3 Dropout- und Follow-Up-Raten

Als Bezugsgröße der Dropout-Raten nach den jeweiligen Visiten dient die Gesamtkohorte ohne Konvertierer [$N = 1139$].

Tabelle 4: Probandenzahlen (Remainer und Dropouts nach Visite Nr.)

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
	<i>N</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	<i>N</i>
Remainer	819	819	817	797	487
Dropout nach V1	97	0	0	0	0
Dropout nach V2	84	84	0	0	0
Dropout nach V3	74	74	74	0	0
Dropout nach V4	36	36	36	36	0
Dropout nach V5	29	29	29	29	29
GESAMT	1139	1042	956	862	516

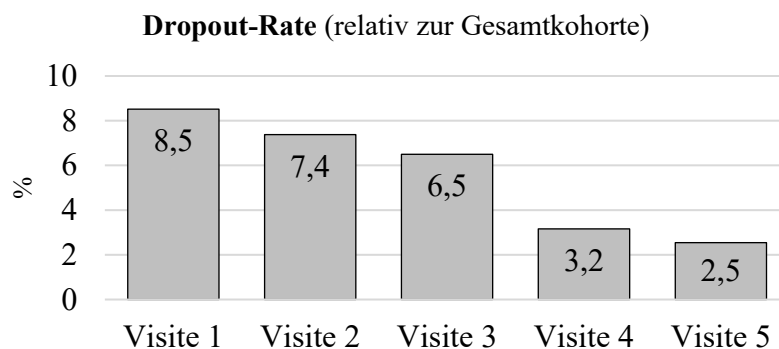


Abbildung 14: Dropout-Rate pro Visite in %, relativ zur Gesamtkohorte ohne Konvertierer [$N=1139$]

Wie Abbildung 14 zeigt, nimmt die Dropout-Rate im Verlauf von 8,5 auf 2,5 % ab, wobei zu beachten ist, dass dies eine Momentaufnahme zum Stichtag 31.03.2020 darstellt und die endgültigen Werte für die Visiten 2, 3, 4 und 5 noch nicht erreicht sind, da zum Stichtag einige wenige Probanden ihre 3. oder 4. sowie viele Probanden ihre 5. oder 6. Visite noch vor sich hatten.

Die Dropout-Rate kann auch relativ zur jeweiligen Erhebung (Tabelle 5, Abbildung 15) berechnet werden; die Bezugsgröße ist dabei die Teilnehmerzahl derjenigen Erhebung, nach der die Probanden aus der Studie ausgeschieden sind:

Tabelle 5: Probandenzahlen (Remainer und Dropouts nach Erhebung)

	BL (2009/10) <i>N</i>	FU1 (2011/12) <i>N</i>	FU2 (2013/14) <i>N</i>	FU3 (2015/16) <i>N</i>	FU4 (2017/18) <i>N</i>
Remainer	457	790	805	811	804
Dropout nach BL	53	0	0	0	0
Dropout nach FU1	44	84	0	0	0
Dropout nach FU2	44	73	78	0	0
Dropout nach FU3	34	63	49	64	0
Dropout nach FU4	32	40	38	39	41
GESAMT	664	1050	970	914	845

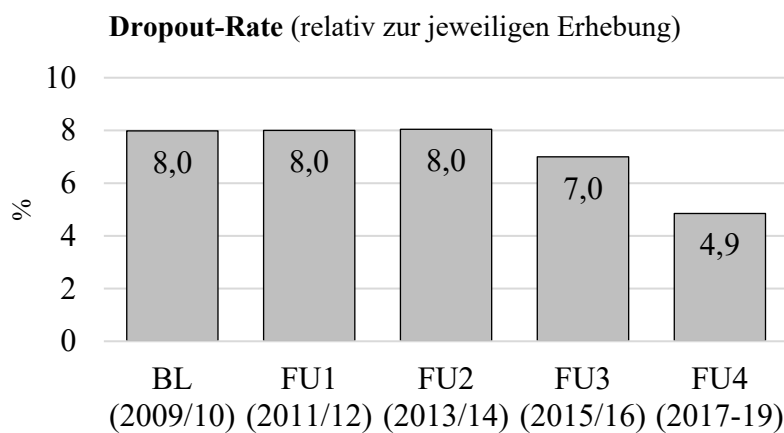


Abbildung 15: Dropout-Rate relativ zur jeweiligen Erhebung (ohne Konvertierer)
z. B. 8 % derjenigen, die an BL teilgenommen haben, sind anschließend aus TREND ausgeschieden

Es ist zu sehen, dass die Dropout-Rate bezogen auf die jeweilige Erhebung von BL bis FU2 konstant bei 8,0 % liegt, um dann bei FU3 leicht auf 7,0 % zu sinken. Die „Dropout nach FU4“-Rate erst wird erst nach Abschluss von FU5 (2019-2021) bekannt sein; sie hat deshalb zum Zeitpunkt der Daten-Analyse noch nicht ihren endgültigen Wert erreicht und die Aussagekraft ist somit gering.

Da diese Methoden – auch aufgrund der Besonderheiten von TREND mit gestaffelten Rekrutierungszeitpunkten und dadurch unterschiedlichen maximal erreichbaren Visitenzahlen – wenig aussagekräftig hinsichtlich der tatsächlichen Follow-Up-Rate sind, wurden zusätzlich die Follow-Up-Raten nach der „Percentage“- der „Maximum Person Time“- und der „True Person Time“-Methode berechnet (Chen *et al.*, 1993; Xue *et al.*, 2017, siehe auch S. 31), was in Tabelle 6 dargestellt ist:

Tabelle 6: Follow-Up- und Dropout-Raten in TREND (nach Chen und Xue)

Methode	Follow-Up-Rate	entspricht einer Dropout-Rate von
Percentage Method	69,5 %	30,5 %
Maximum Person Time (MPT)	80,6 %	19,4 %
True Person Time (TPT)	83,0 %	17,0 %

3.1.4 Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus TREND

Die Gründe für das Ausscheiden aus der TREND-Studie, die sich durch die qualitative Inhaltsanalyse ergaben und deren Bezeichnungen an die Literatur angelehnt sind, zeigt Tabelle 7:

Tabelle 7: Dropout-Gründe in TREND (Erläuterungen)

Kategorie[§]	Grund[§]	Beschreibung
mortality	<i>the deceased</i>	verstorben
inability to track	<i>the unreachable</i>	nicht mehr erreichbar (unbekannt verzogen, keine aktuelle Anschrift oder Telefonnummer ermittelbar)
migration	<i>the movers</i>	zu weit weg gezogen (z. B. ins Ausland)
refusal to participate	<i>the disinterested</i>	keine Lust mehr, fehlende Motivation
	<i>the overburdened</i>	mit der Studie als Ganzes oder einzelnen Untersuchungen überfordert
	<i>the dissatisfied</i>	unzufrieden mit der Studie (z. B. fehlender persönlicher Nutzen, negative Erfahrungen im Zusammenhang mit der Studienteilnahme)
	<i>the busy</i>	Zeitmangel
inability to participate	<i>the refusers</i>	sonstige Gründe und Einzelfälle
	<i>the disabled</i>	zu krank oder zu gebrechlich für eine weitere Studienteilnahme
	<i>the carers</i>	Teilnahme nicht möglich wegen Pflege eines Angehörigen
inability to participate	<i>the immobile</i>	(nicht aufgrund von Krankheit) in der Reisefähigkeit eingeschränkt (z. B. kein Führerschein, ÖPNV zu kompliziert), zu lange Anreise
	<i>the silent</i>	ohne Angabe von Gründen

[§] nach Kelfve et al. (2017)

[§] im Rahmen dieser Arbeit durch die qualitative Inhaltsanalyse erstellte Kategorien

Die genauen Zahlen zu den Dropout-Gründen in TREND zeigen Tabelle 8 und Abbildung 16:

Tabelle 8: Dropout-Gründe in TREND (Statistik)

Kategorie	<i>N</i>	<i>%</i>	Grund	<i>N</i>	<i>%</i>
mortality	43	13	<i>the deceased</i>	43	13
unable to track	9	3	<i>the unreachables</i>	9	3
migration	20	6	<i>the movers</i>	20	6
refusal to participate	103	32	<i>the disinterested</i>	7	2
			<i>the overburdened</i>	46	14
			<i>the dissatisfied</i>	28	9
			<i>the busy</i>	13	4
inability to participate	128	40	<i>the refusers</i>	9	3
			<i>the disabled</i>	92	29
			<i>the carers</i>	13	4
			<i>the immobile</i>	23	7
unknown	17	5	<i>the silent</i>	17	5
GESAMT	320	100		320	100

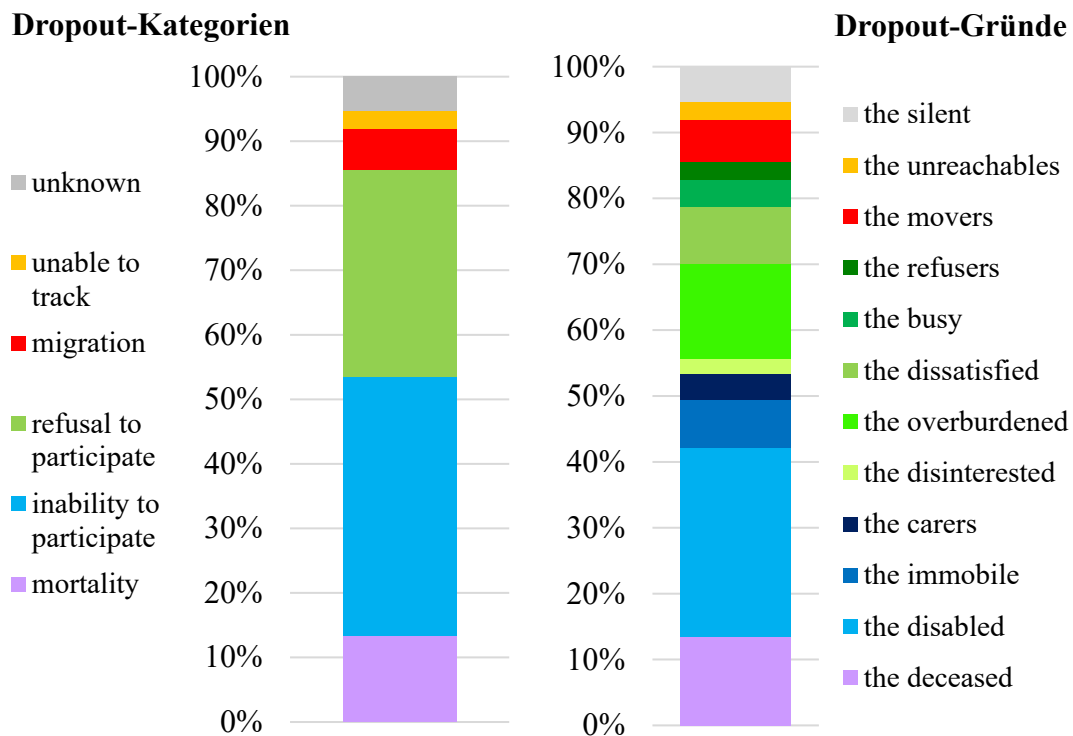


Abbildung 16: Dropout-Kategorien und -Gründe in TREND

- Die mit Abstand größte Dropout-Gruppe ist mit 92 Probanden (28,8 %) die der zu kranken oder zu gebrechlichen Probanden („*the disabled*“). Folgende Gründe bzw. Erkrankungen wurden genannt (Anzahl in Klammern): Krebserkrankung (15), Schlaganfall/Hirnblutung (9), Gebrechlichkeit (7), schwere Gehbehinderung (6), nach schwerer Krankheit oder OP nicht mehr erholt (6), Pflegebedürftigkeit (5), Augenprobleme (3), Schwindel/Kreislaufprobleme (3), Herzerkrankung (3), Z. n. Unfall (2), Rückenprobleme (2), Nervenzusammenbruch (2), chronischer Erschöpfungszustand (2), Lungenfibrose (1), schwere Autoimmunerkrankung (1), Schilddrüsenerkrankung (1), starke Migräne-Anfälle (1), chronische Schmerzen (1), und unspezifische Angaben („zu krank“, „keine Teilnahme mehr aus gesundheitlichen Gründen“) (23).
- Die zweitgrößte Gruppe ist mit 14,4 % (46 Probanden) die der mit der TREND-Studie überforderten Probanden („*the overburdened*“). Hier wurden als Gründe von den Probanden genannt, dass die Studie „zu anstrengend“ oder „zu viel“ sei, sie „zu lange dauere“ oder sie sich mit der Studie als Ganzes oder spezifischen Untersuchungen überfordert fühlten.
- Es folgt als drittes die Gruppe der Verstorbenen („*the deceased*“) mit 13,4 % (43 Probanden) mit folgenden Todesursachen (Anzahl in Klammern): nicht näher berichtete maligne Tumor-Erkrankung (9), Ösophagus-Karzinom (3), Lungenkrebs (2), Pankreas-Karzinom (2), Unfall (2), Darmkrebs (1), Hautkrebs (1), Hirnblutung (1), Hirntumor (1), Mamma-Karzinom (1), plötzlicher Herztod (1), Pneumonie (1), Prostata-Karzinom (1), nicht näher bekannte Erkrankung (1); bei 16 Probanden ist TREND die Todesursache nicht bekannt (z. B. weil TREND nur Informationen durch Todesanzeigen in Zeitungen vorlagen und Rückfragen nicht möglich waren).
- 28 Probanden (8,8 %) beendeten ihre Studienteilnahme aufgrund von Unzufriedenheit mit TREND („*the dissatisfied*“): 8 Probanden berichteten negative Erfahrungen im Zusammenhang mit Anfragen von oder der Teilnahme an Substudien von TREND; 6 Probanden beendeten ihre Teilnahme an TREND, da keine oder zu wenig Rückmeldung der persönlichen Untersuchungsergebnisse erfolgte oder sie keinen Nutzen für sich in der Teilnahme sahen; 3 Probanden empfanden die

Aufwandsentschädigung als zu gering; 2 Probanden gaben an, sich bei TREND schlecht behandelt gefühlt zu haben bzw. „man hätte sich über sie lustig gemacht“; ein Proband fühlte sich während der Untersuchungen unter Druck gesetzt; ein Proband äußerte, vom in TREND mitgeteilten Verdacht auf eine Parkinson-Erkrankung so „geschockt“ gewesen zu sein, dass er seine Teilnahme ohne Abklärung des Verdachts beendete; eine Person gab als Grund eine als schlecht empfundene Behandlung durch das Uniklinikum Tübingen an; bei einem Probanden kam es zu Problemen im Zusammenhang mit der Abklärung kognitiver Auffälligkeiten in der Memory Clinic; ein Proband hielt die Forschungsgelder für verschwendet; bei den übrigen 4 Probanden war nur unspezifisch „unzufrieden“ dokumentiert.

- 23 Probanden (7,2 %) gaben als Grund an, dass ihnen der Weg zu weit sei bzw. sie keine längeren Strecken mehr mit dem Auto fahren könnten, niemand sie fahren könne (da z. B. der Ehepartner verstorben ist) oder sie nicht in der Lage seien, mit öffentlichen Verkehrsmitteln anzureisen („*the immobile*“).
- Weitere 20 Probanden (6,3 %) sind im Lauf der Studie so weit weg gezogen, dass eine Teilnahme an TREND aufgrund der weiten Anreise nicht mehr möglich ist („*the movers*“); hier sind insbesondere 7 Probanden zu nennen, die ins Ausland ausgewandert sind bzw. nach dem Renteneintritt in ihre Heimatländer zurückgezogen sind.
- In der Kategorie „*the silent*“ befinden sich 17 Probanden (5,3 %), die ausdrücklich „ohne Angabe von Gründen“ aus der Studie aussteigen wollten oder bei denen keine Gründe erfragt werden konnten, z. B. weil die Mitteilung schriftlich erfolgte und danach keine Kontaktaufnahme mehr möglich war.
- „*The carers*“ sind 13 Probanden (4,1 %), die angaben, ihren pflegebedürftigen Ehepartner nicht allein lassen und deshalb nicht mehr an TREND teilnehmen zu können.
- Zeitmangel war der Grund, wieso 13 Probanden (4,1 %) ihre Teilnahme an TREND vorzeitig beendeten („*the busy*“).
- Bei 9 Probanden (2,8 %) ist der Grund nicht weiter spezifiziertes „*refusal*“, womit gemeint ist, dass die Gründe entweder zu unspezifisch waren oder aufgrund ihrer Seltenheit nicht weiter in Kategorien aufgeteilt werden konnten. Solche Gründe

sind z. B. „Partner verbietet Teilnahme an TREND“, „familiäre Probleme“, „Sprachprobleme“).

- Zu 9 Probanden (2,8 %) konnte trotz intensiver Bemühungen kein Kontakt mehr hergestellt werden („*the unreachable*“). Bei 7 Probanden konnte auch über Melderegister-Anfragen bei Einwohnermeldeämtern keine aktuelle Anschrift ermittelt werden; 2 Probanden reagierten mehrfach nicht auf Versuche, sie telefonisch oder postalisch zu kontaktieren.
- Bei 7 Probanden (2,2 %), „*the disinterested*“, war fehlende Motivation der Grund für den Ausstieg (z. B. „keine Lust mehr“, „war schon lange genug dabei und möchte es endlich abschließen“, „kam nur wegen Ehefrau“).

Tabelle 9 und Abbildung 17 zeigen, wie sich die prozentualen Dropout-Gründe über den Verlauf der Studie hinweg verändert haben:

Tabelle 9: Dropout-Gründe in TREND im Verlauf

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	gesamt
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
the deceased	10 (10%)	10 (12%)	11 (15%)	6 (17%)	6 (21%)	43 (13%)
the disabled	27 (28%)	22 (26%)	22 (30%)	15 (42%)	6 (21%)	92 (29%)
the immobile	8 (8%)	3 (4%)	7 (9%)	2 (6%)	3 (10%)	23 (7%)
the carers	4 (4%)	4 (5%)	2 (3%)	1 (3%)	2 (7%)	13 (4%)
the disinterested	-	3 (4%)	3 (4%)	1 (3%)	-	7 (2%)
the overburdened	12 (12%)	13 (16%)	13 (18%)	3 (8%)	5 (17%)	46 (14%)
the dissatisfied	8 (8%)	6 (7%)	7 (9%)	4 (11%)	3 (10%)	28 (9%)
the busy	5 (5%)	4 (5%)	3 (4%)	-	1 (3%)	13 (4%)
the refusers	5 (5%)	4 (5%)	3 (4%)	-	-	9 (3%)
the movers	5 (5%)	10 (12%)	3 (4%)	1 (3%)	1 (3%)	20 (6%)
the unreachable	7 (7%)	1 (1%)	-	-	1 (3%)	9 (3%)
the silent	9 (9%)	4 (5%)	-	3 (8%)	1 (3%)	17 (5%)
GESAMT	97 (100%)	84 (100%)	74 (100%)	36 (100%)	29 (100%)	320 (100%)

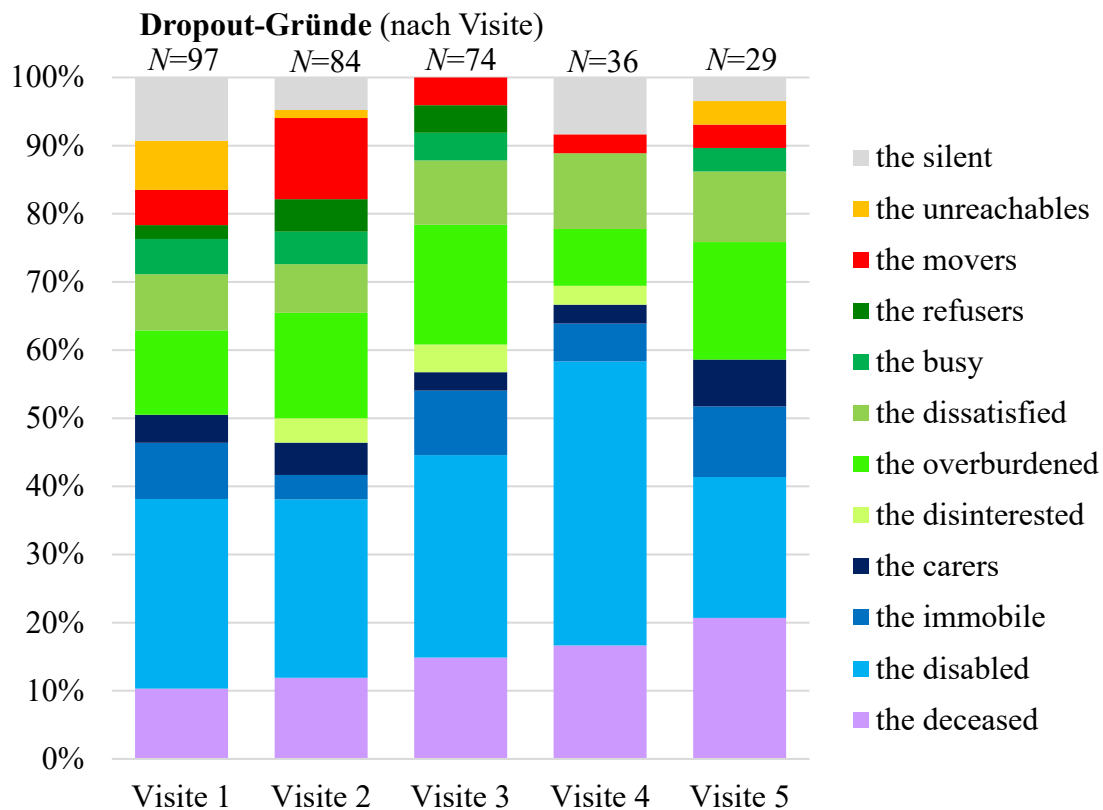


Abbildung 17: Dropout-Gründe in TREND im Verlauf

Der prozentuale Anteil der Verstorbenen nimmt von Visite 1 bis Visite 5 zu (von 10 % auf 21 %), ebenso der Anteil der zu kranken/gebrechlichen Probanden von Visite 1 bis Visite 4 (von 29 % auf 42 %) und der Anteil der unzufriedenen Probanden (von 8 % auf 11 %) Hingegen nimmt der Anteil der nicht mehr erreichbaren Probanden ab (von 7 % auf 3 %),

Die Unterschiede zwischen den Visiten sind nicht signifikant ($p = ,384$).

Verwendet man die Kategorien nach Kelfve *et al.* (2017), nimmt v. a. der Anteil der Verstorbenen („*mortality*“) im Verlauf zu, während sowohl der Anteil der nicht mehr auffindbaren („*inability to track*“), der umgezogenen Probanden („*migration*“) und Probanden, die keine Gründe angaben („*unknown*“), abgenommen hat; auch hier gibt es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Visiten ($p = ,154$).

3.1.4.1 Dropout-Gründe und Demographie

Bei Untersuchung des Alters zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Dropout zeigten sich (siehe Abbildung 18)

- bei Betrachtung aller 12 Gründe signifikante Gruppenunterschiede ($F(11; 63,994) = 2,251; p=,022$), jedoch Post-Hoc nur zwischen „*the deceased*“ als ältester und „*the movers*“ als jüngster Gruppe ($p=,019$);
- bei Aufteilung der Gründe nach Kelfve signifikante Gruppenunterschiede ($F(5; 315) = 4,168; p=,001$), und zwar zwischen der Gruppe „*mortality*“ (älteste Gruppe) und den Gruppen „*refusal to participate*“ ($p=,016$), „*migration*“ ($p=,011$) und „*unable to track*“ (jüngste Gruppe) ($p=,031$).

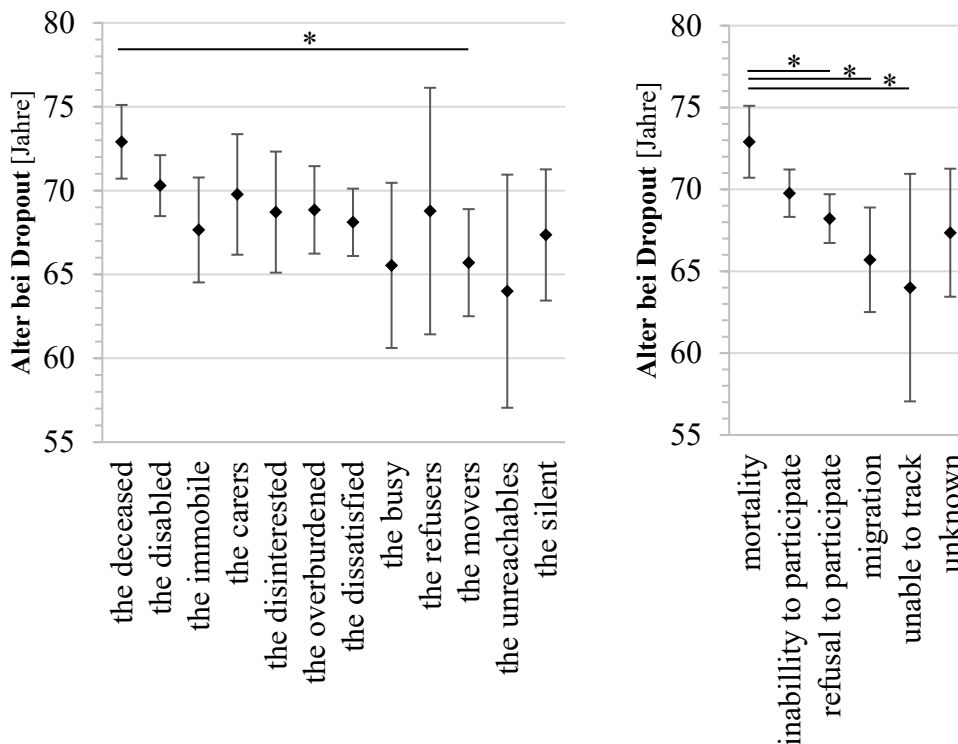


Abbildung 18: Dropout-Gründe und Alter bei Dropout

links: Gründe nach TREND-spezifischer qualitativer Inhaltsanalyse; **rechts:** Kategorien nach Kelfve Dropouts aller Visiten ($N=320$); dargestellt sind Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle

Kein signifikanter Unterschied fand sich bei den Bildungsjahren, weder bei der Betrachtung aller 12 Dropout-Gründe ($H(11) = 19,601$; $p = ,050$ [Monte-Carlo-Signifikanz, 99 % KI: ,043 - ,054]) noch bei der Betrachtung der Kategorien nach Kelfve ($H(5) = 9,016$; $p = ,105$ [Monte-Carlo-Signifikanz, 99 % KI: ,097 - ,113]) (Abbildung 19):

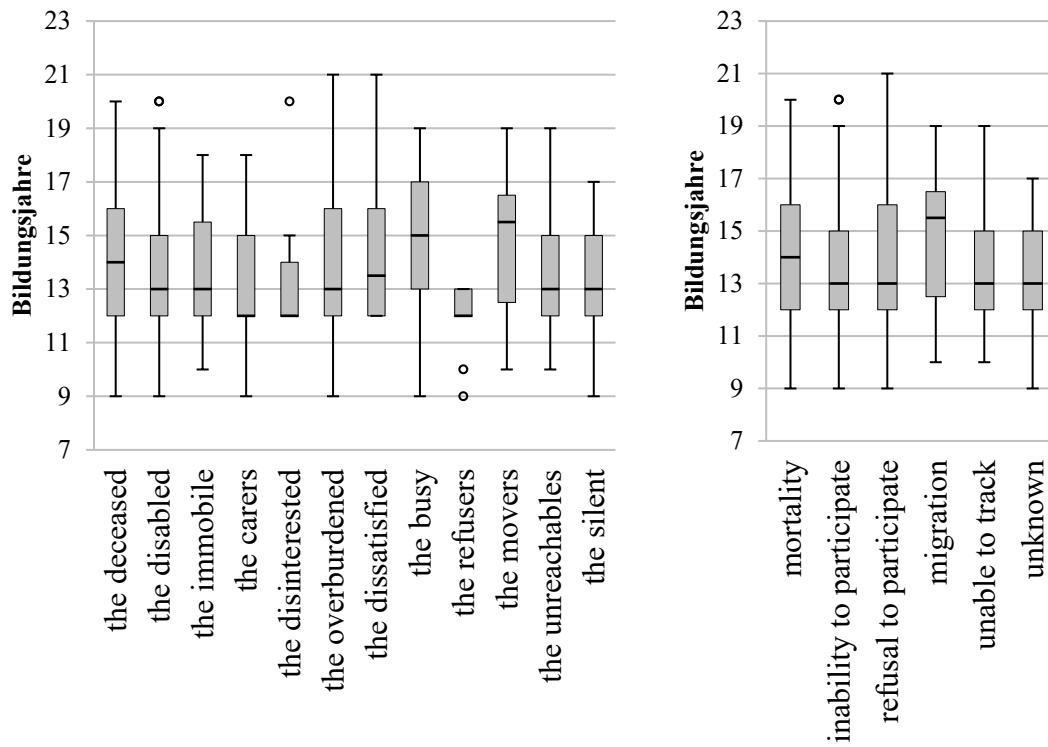


Abbildung 19: Dropout-Gründe und Bildungsjahre

links: Gründe nach TREND-spezifischer qualitativer Inhaltsanalyse; **rechts:** Kategorien nach Kelfve
 Boxplots der Dropouts aller Visiten ($N=320$)

Beim Geschlechterverhältnis (Abbildung 20) zeigte sich

- bei Betrachtung aller 12 Dropout-Gründe ein signifikanter Gruppenunterschied (Fisher-Freeman-Halton-Test: $p=,042$ [Monte-Carlo-Signifikanz, 99 % KI: ,041 - ,043]), wobei der z-Spaltenvergleichstest ergab, dass in der Gruppe „the deceased“ mehr Männer und in der Gruppe „the carers“ mehr Frauen sind;
- bei Betrachtung der Gründe nach Kelfve nur ein Trend (Fisher-Freeman-Halton-Test: $p=,087$); der z-Spaltenvergleichstest fand hier jedoch einen signifikanten Unterschied im Geschlechterverhältnis bei „mortality“ (mehr Männer) und „refusal to participate“ (mehr Frauen).

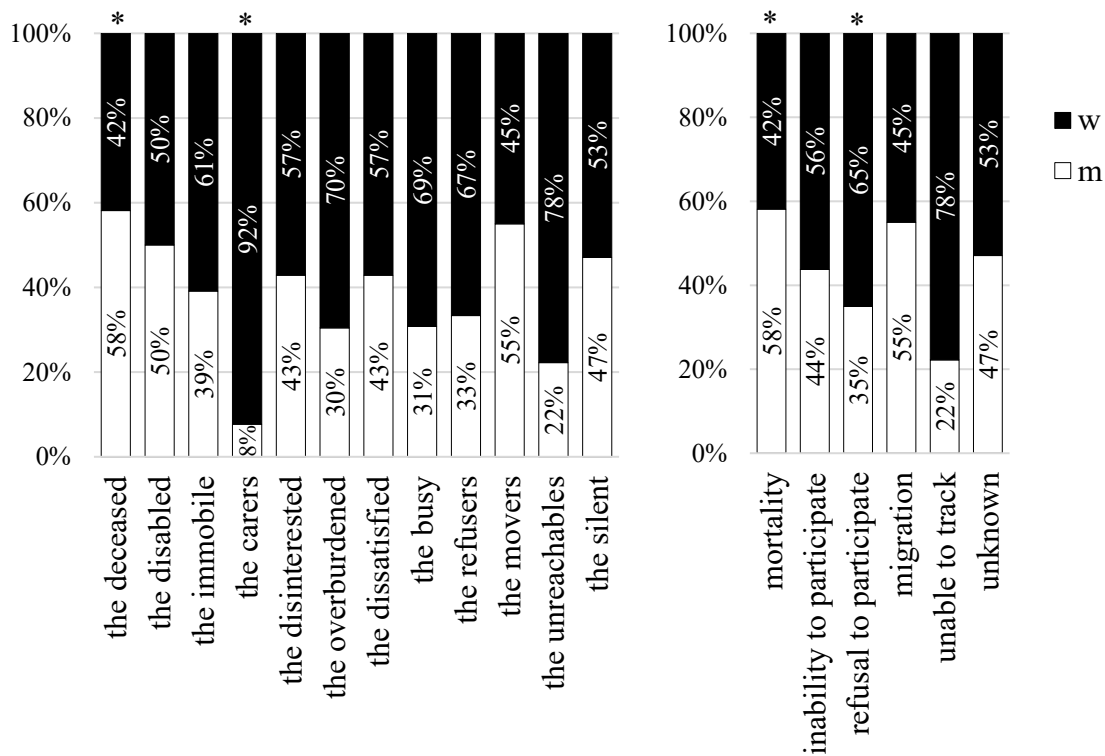


Abbildung 20: Dropout-Gründe und Geschlecht

links: Gründe nach TREND-spezifischer qualitativer Inhaltsanalyse; **rechts:** Kategorien nach Kelfve Dropouts aller Visiten ($N=320$)

3.1.5 Alter bei Dropout und Geschlecht

Um die Frage zu beantworten, ob es hinsichtlich des Alters bei Dropout einen Unterschied zwischen Frauen und Männern gibt, wurde eine 2-faktorielle Varianzanalyse durchgeführt (siehe auch Abbildung 21). Sowohl der Faktor „Geschlecht“ ($p=,013$) als auch der Faktor „Dropout-Gruppe“ ($p<,001$) wurden signifikant, die Interaktion „Geschlecht x

Dropout-Gruppe“ jedoch nicht ($p=,759$). Dies bedeutet, dass Frauen zum Zeitpunkt des Dropouts zwar jünger sind als Männer (im Mittel 2,3 Jahre), wenn man alle Visiten zusammen betrachtet (Faktor „Geschlecht“), es jedoch zu keinem Dropout-Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt, der über einen Trend (zu Visite 2 und 5) hinausgeht (Interaktion nicht signifikant). Darüber hinaus zeigt das Ergebnis des Faktors „Zeit“, dass es kein typisches Dropout-Alter gibt, sondern das Alter zum Zeitpunkt des Dropouts im Lauf der Zeit kontinuierlich ansteigt (von 65,4 auf 76,2 Jahre) und sich z. B. das Alter bei Dropout nach V3 signifikant vom Alter bei Dropout nach V1 unterscheidet.

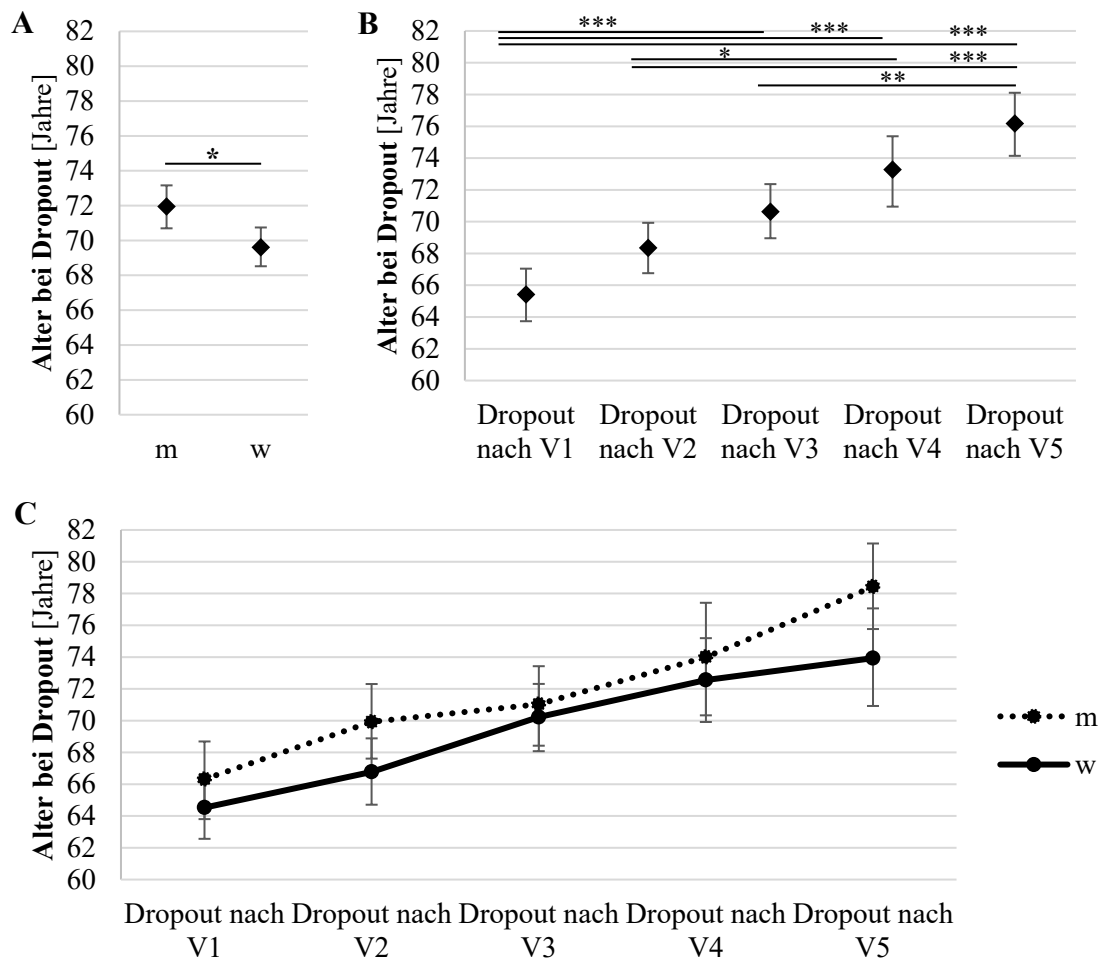


Abbildung 21: Alter bei Dropout und Geschlecht
A: Faktor „Geschlecht“; **B:** Faktor „Dropout-Gruppe“; **C:** Interaktion „Geschlecht x Dropout-Gruppe“
 Ergebnisse der 2-faktoriellen Varianzanalyse ($N=320$); dargestellt sind Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle

3.1.6 Dropout in den Kohorten

Das Verhältnis Remainer/Dropouts ist in den drei Kohorten (Ur-TREND, PRIPS, Nachrekrutierte) signifikant unterschiedlich ($\chi^2(2, N = 1139) = 8,554, p = ,014$). Den höchsten Dropout-Anteil hat die Ur-TREND-Kohorte; den geringsten die Nachrekrutierte:

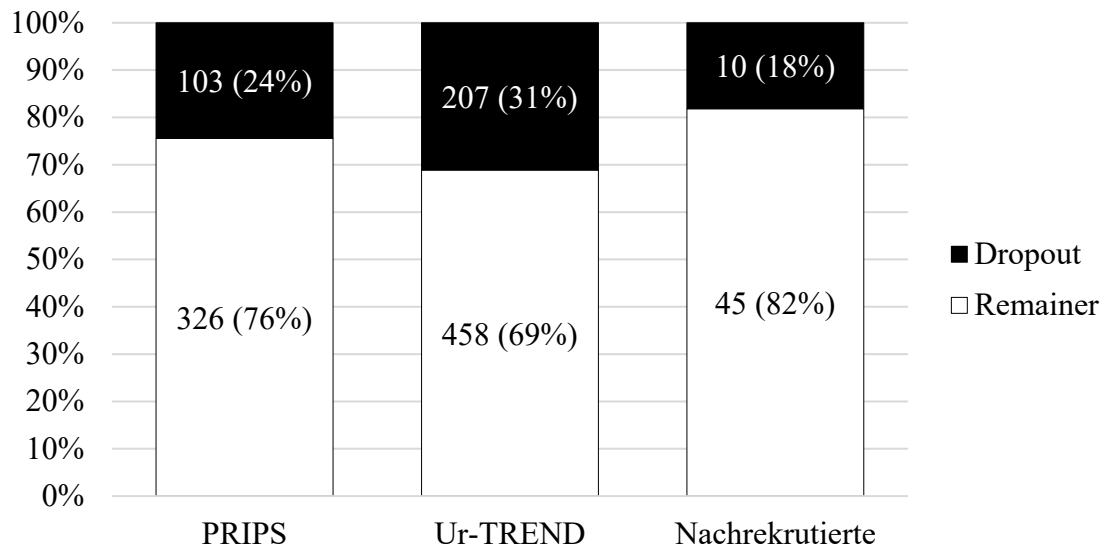


Abbildung 22: Remainer- und Dropout-Anteile in den Kohorten

Wie Tabelle 10 zeigt, haben die Kohorten unterschiedliche Follow-Up- und Dropout-Raten, wobei die Ur-TREND-Kohorte eine etwas geringere Follow-Up- bzw. höhere Dropout-Rate hat als die beiden anderen Kohorten:

Tabelle 10: Follow-Up- und Dropout-Raten in den Kohorten

Methode		Follow-Up-Rate (%)	entspricht einer
			Dropout-Rate von (%)
Percentage Method	Ur-TREND	65,6	34,4
	PRIPS	74,6	25,4
	Nachrekrutierte	80,7	19,3
Maximum Person Time (MPT)	Ur-TREND	79,8	20,2
	PRIPS	82,2	17,8
	Nachrekrutierte	83,1	16,9
True Person Time (TPT)	Ur-TREND	82,8	17,2
	PRIPS	83,1	16,9
	Nachrekrutierte	85,0	15,0

Die Dropout-Gründe (Abbildung 23) unterscheiden sich in den Kohorten nicht signifikant voneinander (Fisher-Freeman-Halton-Test, $p=,071$), auch bezogen auf die Kategorien nach Kelfve gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten (Fisher-Freeman-Halton-Test, $p = ,609$).

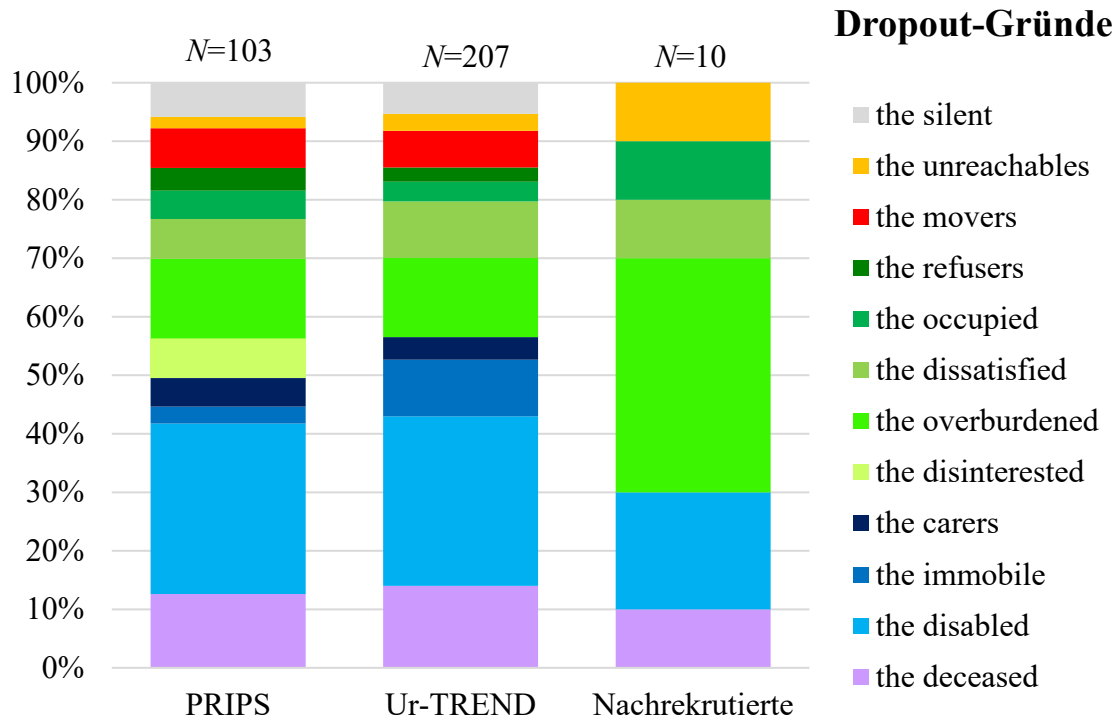


Abbildung 23: Dropout-Gründe in den Kohorten

3.1.7 Überspringen von Visiten

Dropouts haben signifikant häufiger als Remainer Visiten übersprungen (z. B. Teilnahme bei BL, Überspringen von FU1, Teilnahme an FU2) ($\chi^2 (1, N = 1139) = 4,005, p=,047$). Bei den Remainern beträgt der Anteil der Überspringer 4,0 % ($n=33$), während er bei den Dropouts 6,9 % ($n=22$) ausmacht.

3.2 Gruppen-Vergleiche und Analyse von Einfluss-Faktoren auf Dropout

Für alle folgenden Analysen wurden alle Probanden ausgeschlossen,

- die einen Studienendpunkt erreicht und im Rahmen der TREND-Studie die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung erhalten haben (Parkinson [$n=32$], Demenz [$n=25$], ALS [$n=3$], Multiple Sklerose [$n=1$], choreatisches Syndrom [$n=1$]) erhalten haben, da diese bereits einen Studienendpunkt erreicht haben und das erkrankungsbedingte Ausscheiden dieser Probanden nicht als „Dropout“ gewertet werden darf,
- deren Muttersprache nicht Deutsch ist bzw. deren deutsche Sprachkenntnisse bei nichtdeutscher Muttersprache schlechter als „fließend“ waren ($n=13$), da das beeinträchtigte sprachliche Verständnis von Test-Anweisungen nicht nur bei der neuropsychologischen Testung, sondern auch bei allen anderen Untersuchungsverfahren Verzerrungen der Ergebnisse hervorrufen kann,
- die zum Stichtag (31.03.2020) in der Remainer-Gruppe waren, jedoch weniger als 4 Visiten durchlaufen hatten ($n=22$),
- die nach Visite 5 vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind ($n=29$), da bei Einbezug dieser Gruppe in die Analysen die Vergleichsgruppe der Remainer mit dann mind. 5 Visiten zu klein geworden wäre.

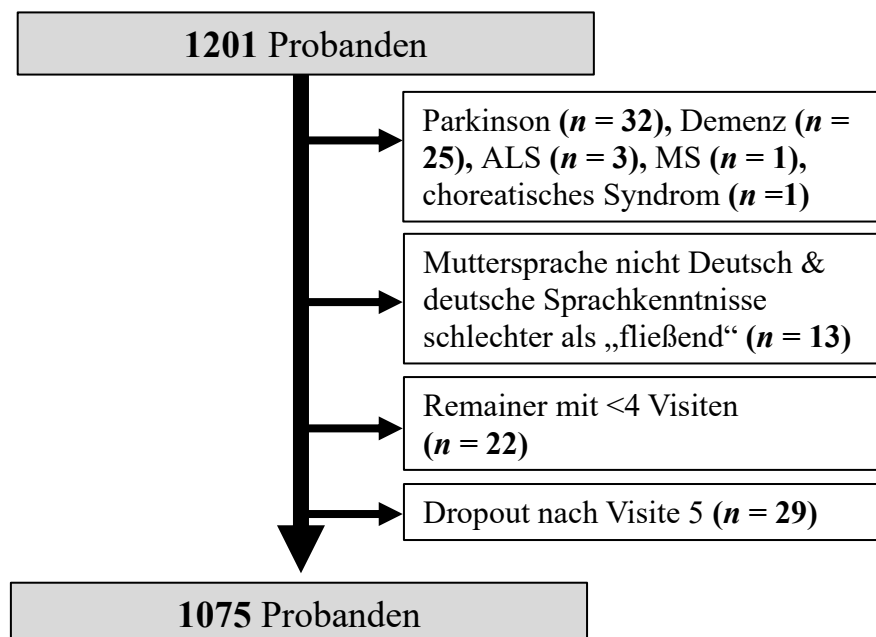


Abbildung 24: Ausschlüsse für Datenanalysen

Es wurden nur Probanden ausgewählt, die

- mindestens 4 Visiten durchlaufen hatten, sog. „Remainer“ ($n=787$); diese Auswahl dient dazu, die Gruppe der Remainer im Verlauf stabil zu halten,
- nach einer der 4 Visiten vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, ohne eine Parkinson- oder Demenz-Diagnose erhalten zu haben ($n=288$):
 - Dropout nach Visite 1 ($n=96$)
 - Dropout nach Visite 2 ($n=83$)
 - Dropout nach Visite 3 ($n=73$)
 - Dropout nach Visite 4 ($n=36$).

Dadurch ergeben sich für alle folgenden Analysen die in Tabelle 11 gezeigten Probandenzahlen für die Gruppen und Visiten:

Tabelle 11: Übersichtstabelle Probandenzahlen

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Remainer	787	787	787	787
Dropout nach Visite 1	96			
Dropout nach Visite 2	83	83		
Dropout nach Visite 3	73	73	73	
Dropout nach Visite 4	36	36	36	36
GESAMT	1075	979	896	823

3.3 Demographie

3.3.1 Alter

Abbildung 25 zeigt den Verlauf der Mittelwerte des Alters in den Gruppen über alle 4 Visiten (der besseren Übersicht wegen sind die Konfidenzintervalle nicht hier, sondern in Abbildung 26 abgebildet):

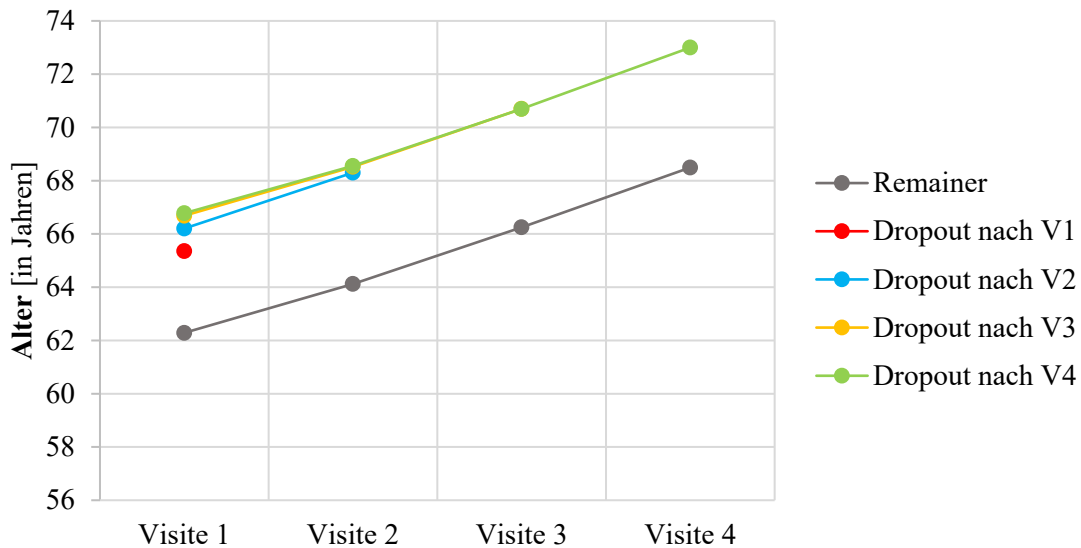


Abbildung 25: Alter im Verlauf
Mittelwerte der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Wie zu erwarten steigt das Alter in allen Gruppen (außer der „Dropout nach V1“-Gruppe, bei der es nur einen Messzeitpunkt gibt) stetig von einer Visite zur nächsten um ca. 2 Jahre an. Die Dropout-Gruppen liegen nahezu auf derselben Trajektorie. Die „Remainer“-Gruppe ist zu jedem Zeitpunkt die jüngste Gruppe.

Remainer- und Dropout-Gruppen unterscheiden sich zu jeder Visite signifikant, wobei die Effektstärken mittel bis klein sind:

Tabelle 12: Alter – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1075	4 (134,852)	15,699	<,001	***	0,063	mittel
Visite 2	979	3 (975)	22,732	<,001	***	0,065	mittel
Visite 3	896	2 (893)	22,853	<,001	***	0,049	klein
Visite 4	823	1 (821)	17,553	<,001	***	0,021	klein

Visite 1: Welch-Test, Visite 2 und 3: ANOVA, Visite 4: t-Test

* = $p <,05$; ** = $p <,01$; *** = $p <,001$

In den Post-Hoc-Tests zeigte sich, dass die Remainer-Gruppe in jeder Visite signifikant jünger war als die Dropout-Gruppen nach V1, V2, V3 und V4 (Abbildung 26):

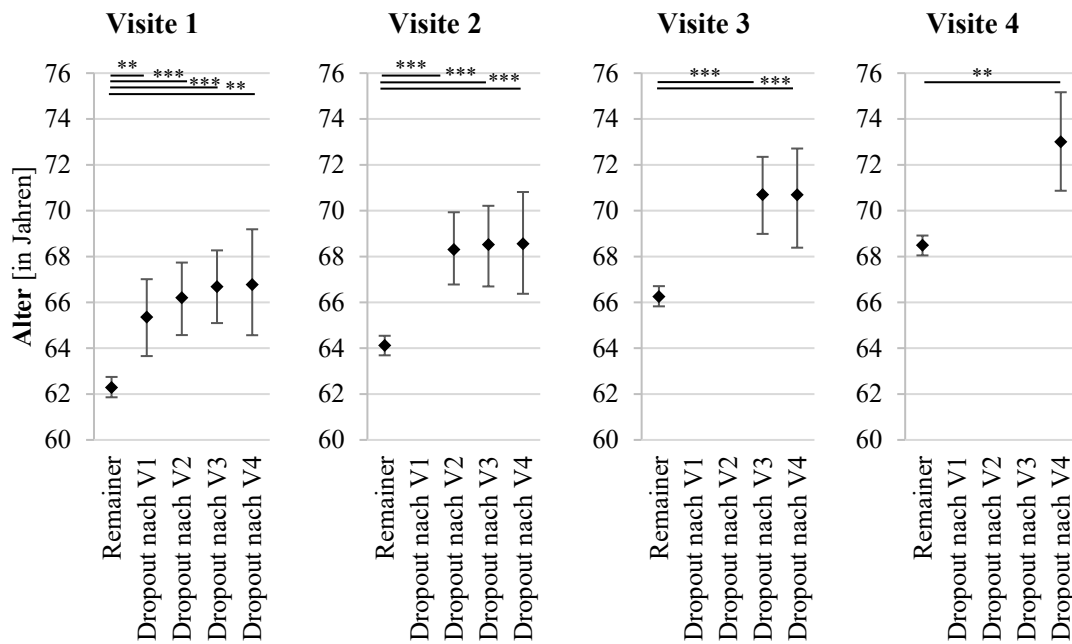


Abbildung 26: Alter im Querschnitt (Visiten)
 Mittelwerte der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Für Details zu den Post-Hoc-Tests (Mittlere Differenzen, Standardfehler, exakte p-Werte, 95 % Konfidenzintervalle) sei an dieser Stelle auf die ausführliche Tabelle im Anhang verwiesen (Anhang 1).

3.3.2 Geschlecht

Mit einem Geschlechterverhältnis von 43 % zu 57 % (m zu w) sind bisher im Vergleich zur Remainer-Gruppe (53 % zu 47 %) signifikant mehr Frauen vorzeitig aus der Studie ausgeschieden, was Abbildung 27 und Tabelle 13 zeigen:

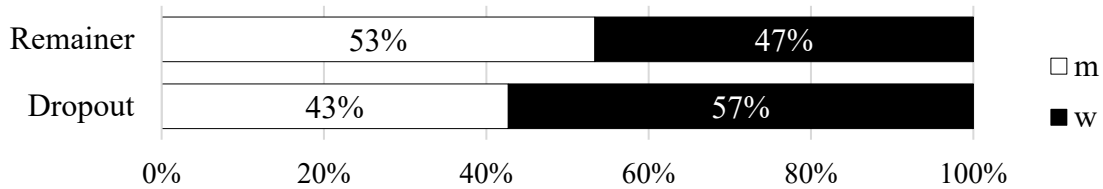


Abbildung 27: Geschlecht (Remainer vs. Dropouts)

Tabelle 13: Geschlecht (Remainer- vs. Dropouts)

Geschlecht	Teilnahme-Status		df	χ^2	p	ϕ
	Remainer	Dropout				
m	420 (53%)	123 (43%)	1	9,583	,002	0,094
w	367 (47%)	165 (57%)				

Chi-Quadrat-Test

Es ist im Verlauf eine Zunahme des Anteils der Frauen in den Dropout-Gruppen zu beobachten; erst in Visite 3 ($p = ,028$) und Visite 4 ($p = ,010$) wird der Geschlechterunterschied zur Remainer-Gruppe jedoch signifikant:

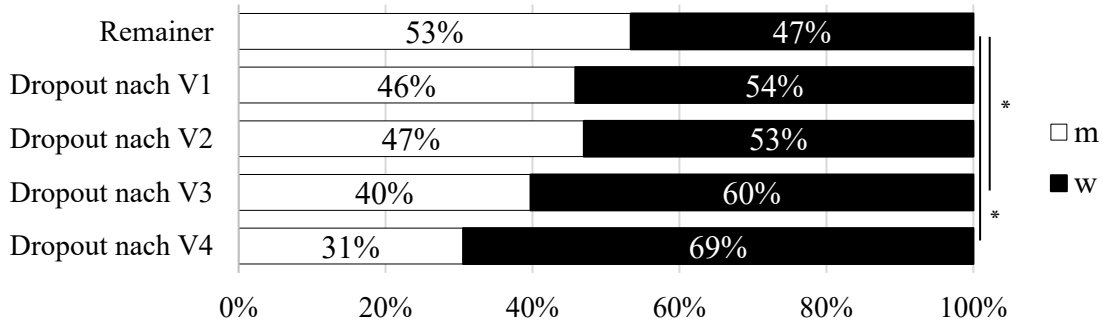


Abbildung 28: Geschlecht (Remainer vs. jede Dropout-Gruppe)

Auch im Vergleich aller Gruppen miteinander zeigt sich ein signifikanter Unterschied:

Tabelle 14: Geschlecht (Remainer vs. jede Dropout-Gruppen)

Geschlecht	Remainer	Teilnahme-Status				df	χ^2	p	ϕ
		Dropout nach V1	Dropout nach V2	Dropout nach V3	Dropout nach V4				
m	420 (53%)	44 (46%)	39 (47%)	29 (40%)	11 (31%)	4	12,953	,011	0,110
w	367 (47%)	52 (54%)	44 (53%)	44 (60%)	25 (69%)				

Freeman-Halton-Erweiterung des Fisher's Exact Test

3.3.3 Bildung

Bildungsjahre

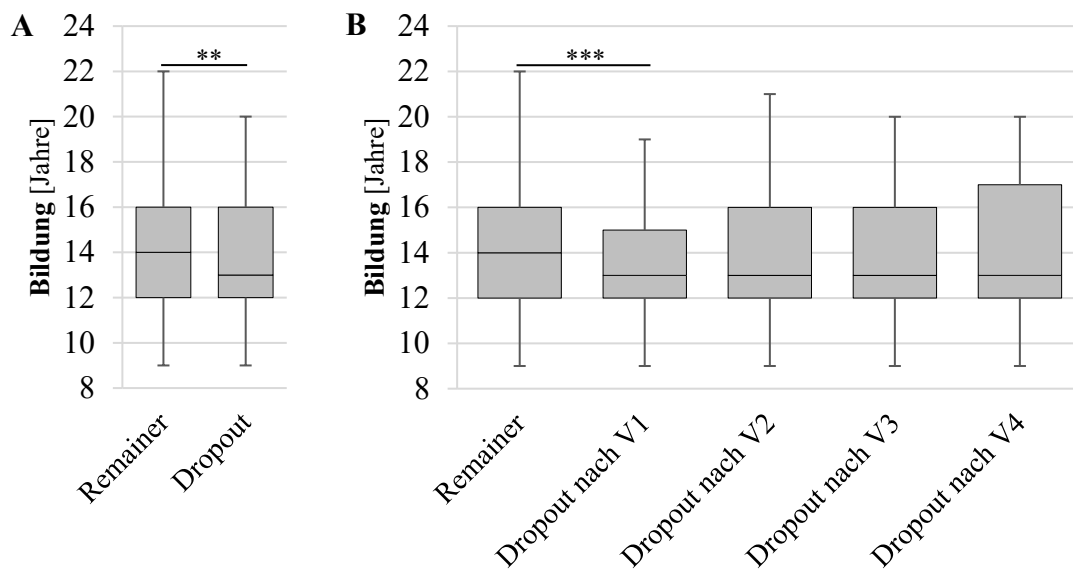


Abbildung 29: Bildungsjahre (Remainer vs. Dropouts)
Boxplots; **A**: Vergleich Remainer vs. alle Dropouts; **B**: Vergleich aller Gruppen

Dropouts haben signifikant weniger Bildungsjahre ($n=288$, Median = 13) als Remainer ($n=787$, Median = 14; Mann-Whitney-U-Test: $U = 95328,500$; $z = -4,048$; $p < ,001$ [Monte-Carlo-Signifikanz, 99 % KI: ,000 bis ,000]), siehe Abbildung 29 A. Die Effektstärke $\eta^2 = 0,015$ entspricht einem kleinen Effekt.

Ein Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass sich die Remainer- und die vier Dropout-Gruppen hinsichtlich der Bildungsjahre unterscheiden (Kruskal-Wallis $H(4)=22,195$, $p < ,001$ [Monte-Carlo-Signifikanz, 99 % KI: ,000 bis ,000]); die Effektstärke ist klein ($\eta^2 = 0,017$). Anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests (korrigiert für multiples Testen nach Bonferroni) zeigten, dass dieser Effekt vom signifikanten Unterschied zwischen der Remainer- und der „Dropout nach V1“-Gruppe getragen wird ($z = 4,357$, $p < ,001$); die Dropouts nach Visite 1 haben also signifikant weniger Bildungsjahre (siehe Abbildung 29 B).

Höchster Schulabschluss und höchster beruflicher Abschluss

Remainer und Dropouts unterscheiden sich hinsichtlich des höchsten Schulabschlusses; Remainer haben signifikant häufiger ($p < ,001$) höhere Schulabschlüsse erreicht als Dropouts (Abbildung 30, Tabelle 15). Der z-Spaltenvergleichstest zeigte signifikante Unterschiede in den Kategorien „Volks-/Hauptschulabschluss“ (Dropout > Remainer) und „FH-Reife“ (Remainer > Dropout). Vergleicht man alle Dropout-Gruppen mit der Remainer-Gruppe, so zeigte sich, dass die „Dropouts nach V1“ sich erheblich von den Remainern und den anderen Dropout-Gruppen unterscheiden ($\chi^2 (12, N=1075) = 26,999, p = ,008$ [Monte-Carlo-Signifikanz, 99 % KI: ,007 bis ,009]). Im z-Spaltenvergleichstest ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Kategorie „Volks-/Hauptschulabschluss“ (Dropouts nach V1 > Remainer).

höchster Schulabschluss

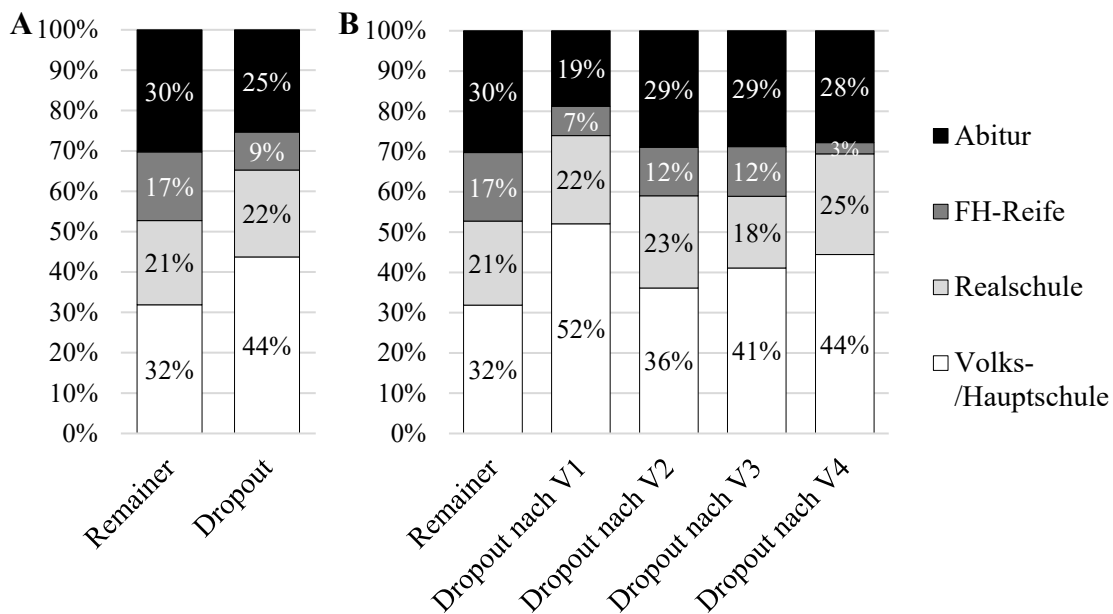


Abbildung 30: höchster Schulabschluss (Remainer vs. Dropouts)
A: Vergleich Remainer vs. alle Dropouts; **B:** Vergleich aller Gruppen

Tabelle 15: höchster Schulabschluss

höchster Schulabschluss	Teilnahme-Status		df	χ^2	p	Cramér's V
	Remainer	Dropout				
Volks-/Hauptschule	251 (32%) ^a	126 (44%) ^b	3	18,488	<,001	0,131
Realschule	164 (21%) ^a	62 (22%) ^a				
Fachhochschulreife	134 (17%) ^a	27 (9%) ^b				
Abitur	238 (30%) ^a	73 (25%) ^a				

Freeman-Halton-Erweiterung des Fisher's Exact Test; verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile

Auch was den höchsten erreichten Berufsabschluss angeht, haben „Remainer“ im Vergleich zu Dropouts signifikant häufiger ($\chi^2(2, N=1075)=20,409, p<,001$) höhere Berufsabschlüsse erreicht (Abbildung 31 A, Tabelle 16). Dropouts und Remainer unterscheiden sich in allen drei Kategorien signifikant (z-Spaltenvergleichstest); bei den Dropouts ist der Anteil der „Ungelernten“ mehr als doppelt so hoch. Beim Vergleich aller Dropout-Gruppen mit der Remainer-Gruppe (Abbildung 31 B) zeigte sich erneut, dass die „Dropouts nach V1“ sich von den Remainern und den anderen Dropout-Gruppen unterscheiden (Fisher-Freeman-Halton-Test: $p<,001$ [Monte-Carlo-Signifikanz, 99 % KI: $<,001$ bis $<,001$]). Im z-Spaltenvergleichstest ergaben sich signifikante Unterschiede in den Kategorien „ungelernt“ (Dropouts nach V1 > Remainer) und „Akademiker“ (Remainer > Dropout nach V1).

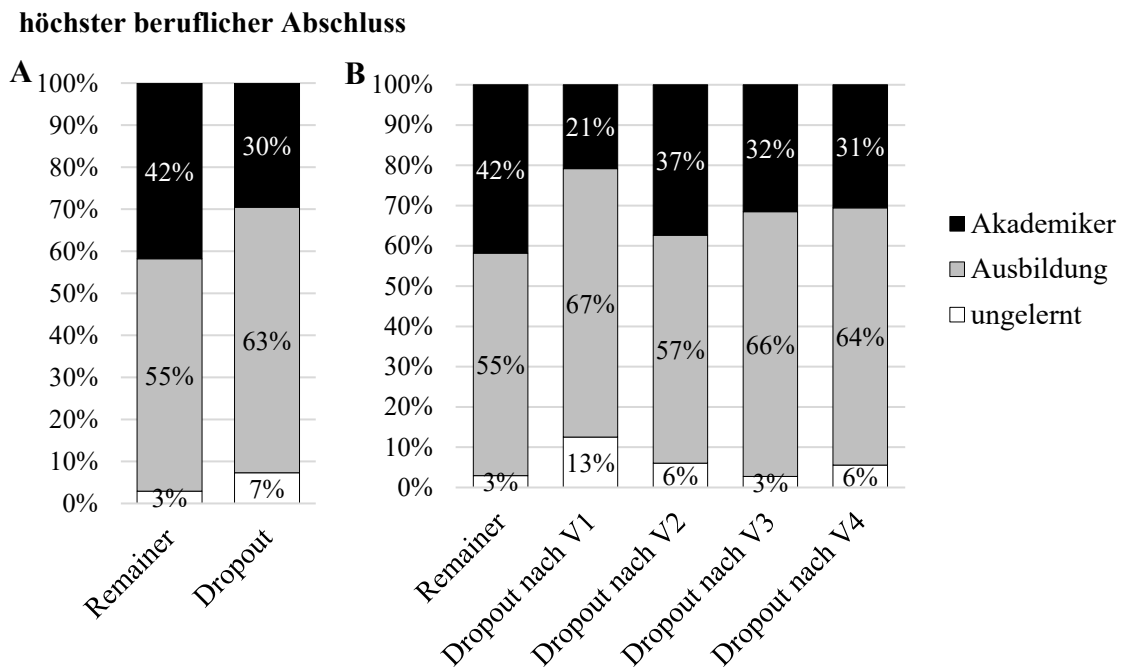


Abbildung 31: höchste Berufsausbildung (Remainer vs. Dropouts)
A: Vergleich Remainer vs. alle Dropouts; **B:** Vergleich aller Gruppen

Tabelle 16: höchste Berufsausbildung

höchster beruflicher Abschluss	Teilnahme-Status			df	χ^2	p	Cramérs V
	Remainer	Dropout					
ungelernt	23 (3%) ^a	21 (7%) ^b		2	20,409	<,001	0,138
Ausbildung	435 (55%) ^a	182 (63%) ^a					
Akademiker	329 (42%) ^a	85 (30%) ^b					

Freeman-Halton-Erweiterung des Fisher's Exact Test; verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile

3.3.4 Familienstand

Bei den „Dropouts nach V3“ war im Vergleich zu den Remainern der Anteil der Verwitweten signifikant erhöht (19 % vs. 7 %, $p=,008$).

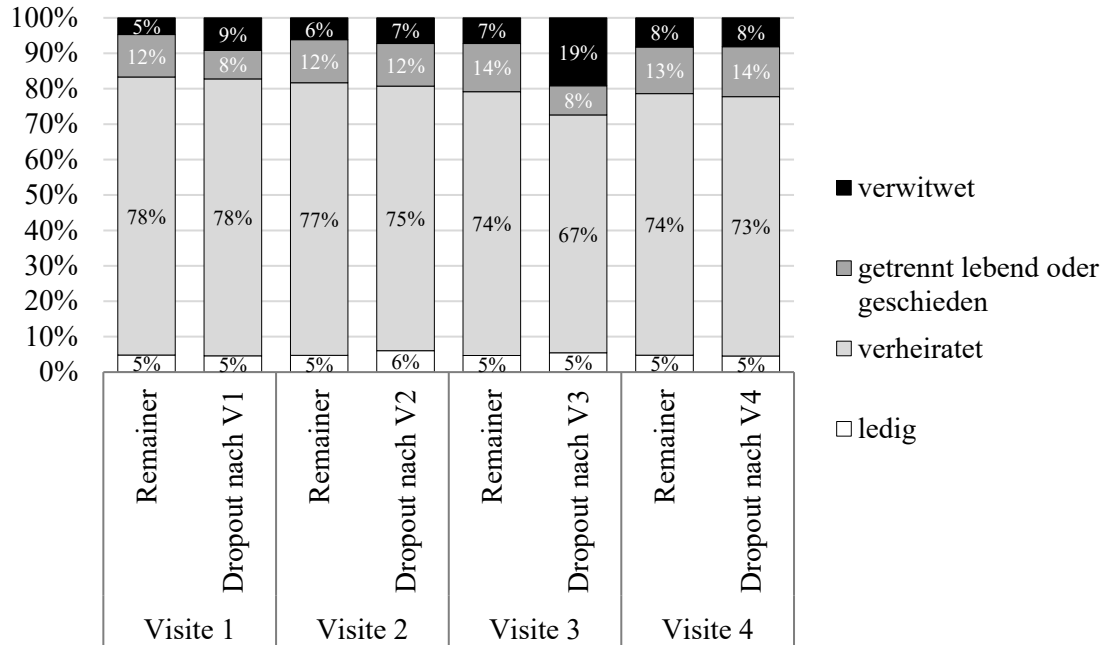


Abbildung 32: Familienstand

Tabelle 17: Familienstand

		Teilnahme-Status		p	Sign. niv.	Cramérs V
		Remainer	Dropout nach V1			
Visite 1	ledig	38 (5%)	4 (5%)	,264	n. s.	0,069
	verheiratet	616 (78%)	68 (78%)			
	getrennt leb./geschieden	94 (12%)	7 (8%)			
	verwitwet	37 (5%)	8 (9%)			
Dropout nach V2						
Visite 2	ledig	37 (5%)	5 (6%)	,857	n. s.	0,023
	verheiratet	600 (77%)	62 (75%)			
	getrennt leb./geschieden	95 (12%)	10 (12%)			
	verwitwet	48 (6%)	6 (7%)			
Dropout nach V3						
Visite 3	ledig	37 (5%) ^a	4 (5%) ^a	,008	*	0,126
	verheiratet	586 (74%) ^a	49 (67%) ^a			
	getrennt leb./geschieden	107 (14%) ^a	6 (8%) ^a			
	verwitwet	57 (7%) ^a	14 (19%) ^b			
Dropout nach V4						
Visite 4	ledig	36 (5%)	3 (5%)	,277	n. s.	0,063
	verheiratet	576 (74%)	25 (73%)			
	getrennt leb./geschieden	111 (13%)	3 (14%)			
	verwitwet	64 (8%)	5 (8%)			

Freeman-Halton-Erweiterung des Fisher's Exact Test; verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile

3.3.5 Einfluss demographischer Faktoren auf Dropout

Mittels einer Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten wurde der Einfluss der demographischen Variablen (Alter, Geschlecht und Bildungsjahre) auf das Dropout-Risiko untersucht. Wie Tabelle 18 zeigt, waren alle drei ins Modell aufgenommene Faktoren signifikant:

Tabelle 18: Demographie – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,070	0,009	64,743	1	<,001	***	1,072	1,054 - 1,090
Geschlecht (Referenz: m)	0,334	0,127	6,916	1	,009	**	1,396	1,089 - 1,791
Bildung	-0,056	0,024	5,346	1	,021	*	0,946	0,903 - 0,992

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (N = 1075): -2LL des Nullmodells = 3959,171; $\chi^2(2) = 82,630$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Abbildung 33 zeigt die Veränderung des Dropout-Risikos für Alter, Geschlecht und Bildung (umgerechnet aus den Hazard Ratios). Jedes Lebensjahr mehr erhöht das Dropout-Risiko um 7,2 %; weibliche Probanden haben gegenüber männlichen ein um 39,6 % erhöhtes Dropout-Risiko. Jedes Bildungsjahr mehr verringert das Dropout-Risiko um 5,4 %.

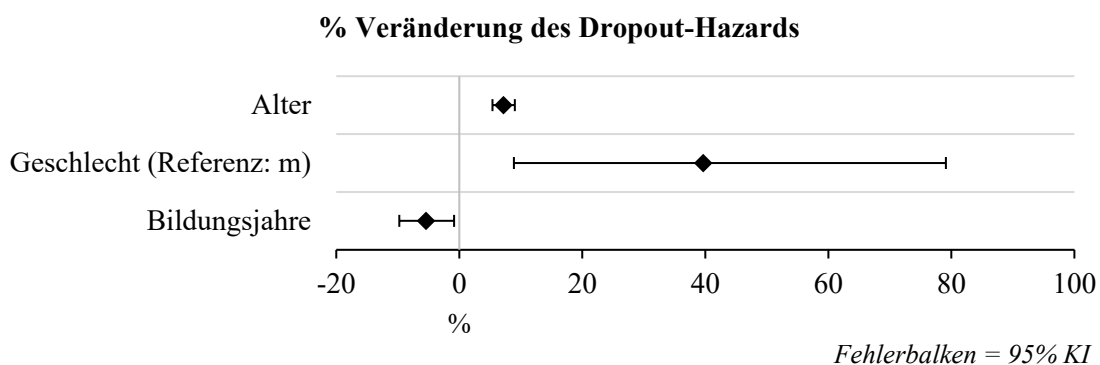


Abbildung 33: Demographie – Veränderung des Dropout-Hazards

3.4 Kognition

3.4.1 memory domain

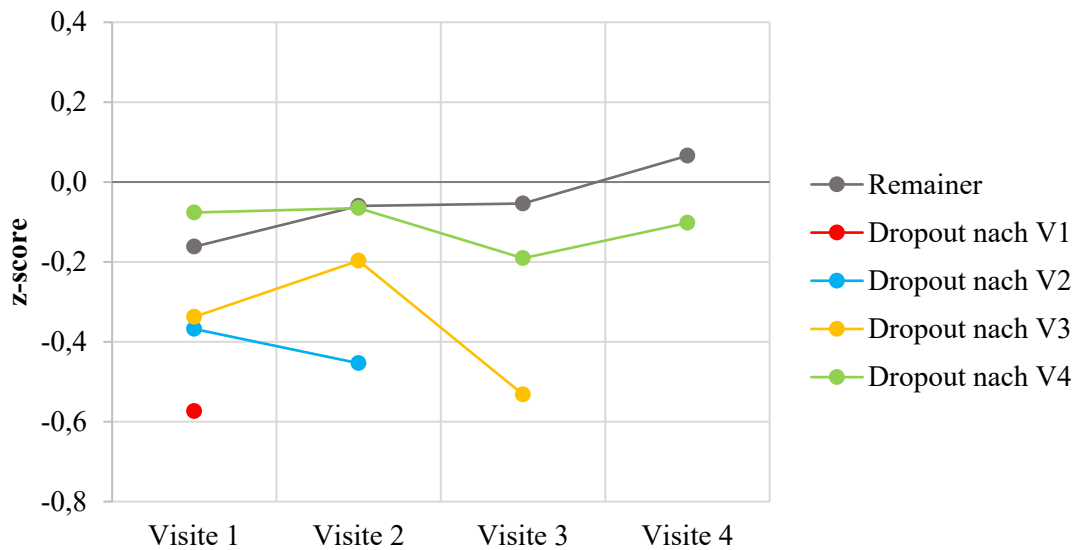


Abbildung 34: memory domain im Verlauf
Mittelwerte der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Wie Abbildung 34 zeigt, kann im Verlauf nur die Remainer-Gruppe ihre Leistung leicht steigern, während die Leistung der Dropouts nach V1 bereits in der ersten und einzigen Visite deutlich schlechter ist als die der Remainer, und die Leistung der Dropouts nach V2 und V3 bis zum Zeitpunkt des Dropouts abfällt. (Die Konfidenzintervalle sind zur besseren Übersicht in Abbildung 35 auf der nächsten Seite dargestellt.)

In den einfaktoriellen Varianzanalysen auf Querschnittsebene (Tabelle 19) zeigten sich in den Visiten 1 bis 3 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit kleinen Effektstärken:

Tabelle 19: memory domain – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1075	4 (133,838)	5,797	<,001	***	0,027	klein
Visite 2	974	3 (970)	6,830	<,001	***	0,021	klein
Visite 3	893	2 (890)	12,603	<,001	***	0,028	klein
Visite 4	822	1 (820)	1,624	,203	n. s.	0,002	-

Einfaktorielle Varianzanalysen (Visite 1: Welch-Test); * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

In den Post-Hoc-Tests ließen sich signifikante Gruppen-Unterschiede bei Visite 1, 2 und 3 jeweils zwischen der Remainer- und derjenigen Dropout-Gruppe finden, um deren letzte Visite es sich handelt (Abbildung 35):

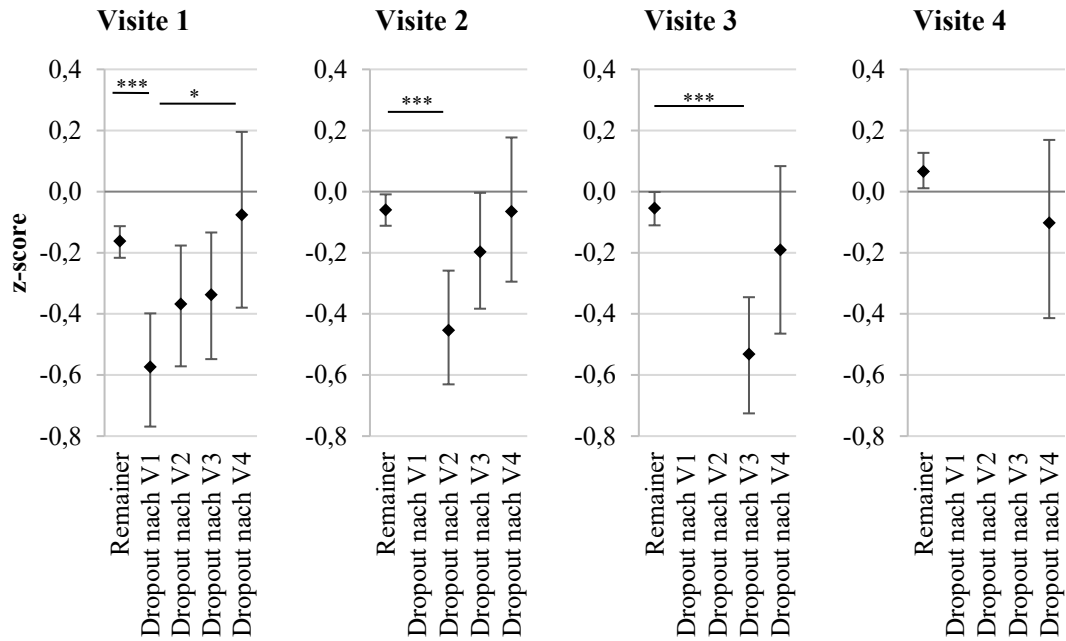


Abbildung 35: memory domain im Querschnitt (Visiten)
 Mittelwerte der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Details zu den Post-Hoc-Tests (Mittlere Differenzen, Standardfehler, exakte p-Werte, 95 % Konfidenzintervalle) befinden sich in einer ausführlichen Tabelle im Anhang (Anhang 2).

3.4.2 language domain

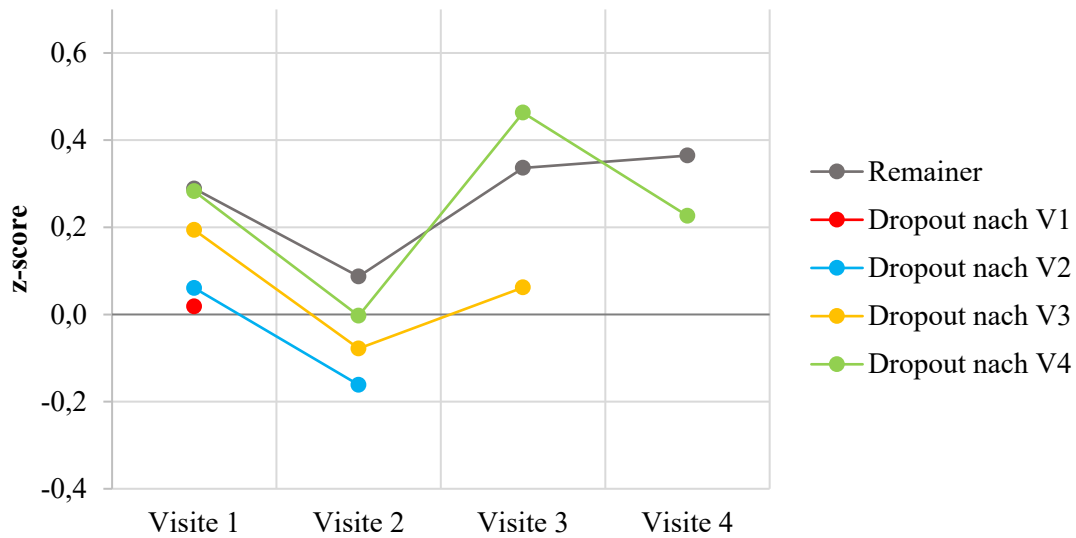


Abbildung 36: language domain im Verlauf
Mittelwerte der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Auffällig im Verlauf der „language domain“ (Abbildung 36) ist der Leistungseinbruch um ca. 0,2 bei Visite 2 (in jeder Gruppe).

In den einfaktoriellen Varianzanalysen auf Querschnittsebene (Tabelle 20) zeigten sich in den Visiten 1 bis 3 signifikante Unterschiede mit einer kleinen Effektstärke zwischen den Gruppen:

Tabelle 20: language domain – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effekt- stärke
Visite 1	1075	4 (1070)	4,443	,001	**	0,016	klein
Visite 2	976	3 (972)	4,016	,007	**	0,012	klein
Visite 3	895	2 (892)	6,123	,002	**	0,014	klein
Visite 4	822	1 (820)	1,438	,231	n. s.	0,002	-

Einfaktoriellen Varianzanalysen; * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Die Post-Hoc-Tests (Abbildung 37) ergaben, dass die signifikanten Gruppenunterschiede bei Visite 1 zwischen der Remainer- und der „Dropout nach V1“- sowie der Remainer- und der „Dropout nach V2“-Gruppe liegen; bei Visite 2 unterscheiden sich Remainer- und „Dropout nach V2“-Gruppe signifikant; bei Visite 3 Remainer- und „Dropout nach V3“-Gruppe. Es finden sich also Unterschiede auf jeder Visiten-Ebene dahingehend, dass

die Remainer-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse erzielt als die Dropout-Gruppe, deren letzte Visite betrachtet wird.

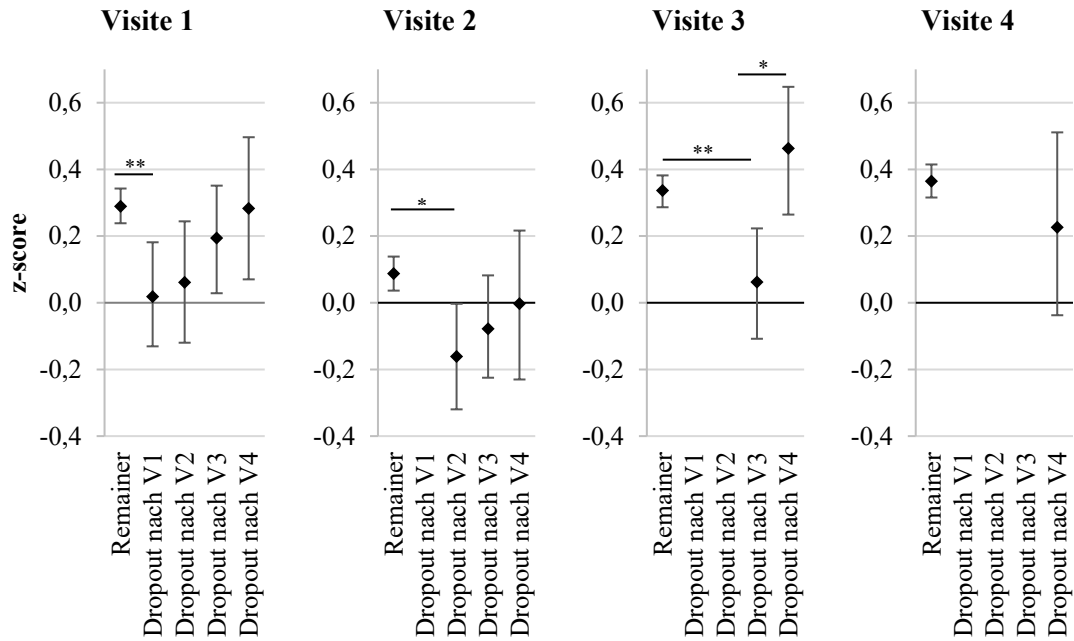


Abbildung 37: language domain im Querschnitt (Visiten)
 Mittelwerte der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Zu weiteren Details zu den Post-Hoc-Tests (Mittlere Differenzen, Standardfehler, exakte p-Werte, 95 % Konfidenzintervalle) siehe ausführliche Tabelle im Anhang (Anhang 3).

3.4.3 executive function domain

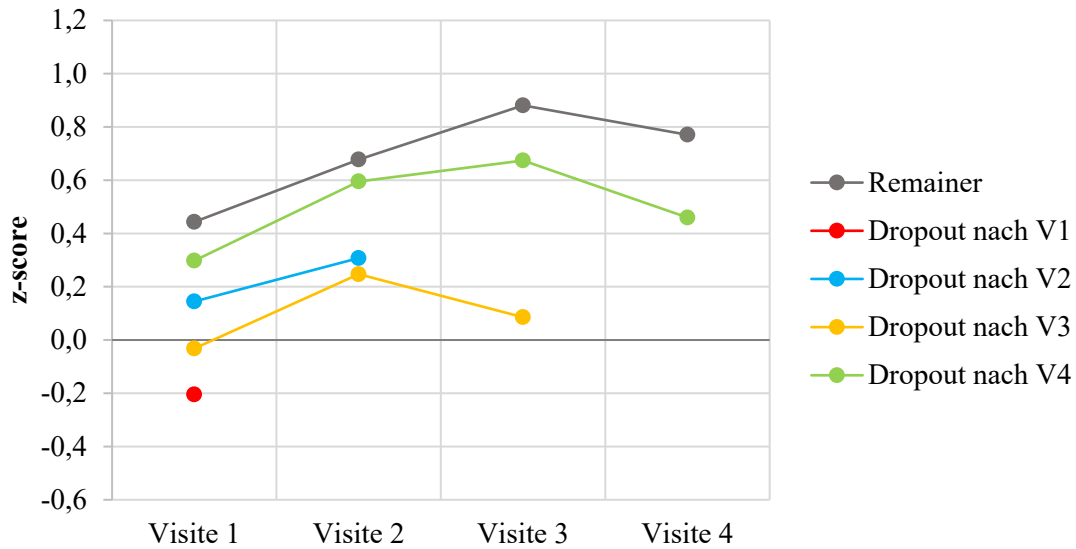


Abbildung 38: executive function domain im Verlauf
Mittelwerte der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Wie Abbildung 38 zeigt, sind die Dropouts nach V1 in ihrer einzigen Visite die schlechteste aller Gruppen. Alle anderen Gruppen verbessern im Verlauf ihre Leistung zunächst; bei den Remainern und den Dropouts nach V3 und V4 fällt die Leistung ab Visite 3 wieder ab. Remainer sind durchgehend die beste Gruppe.

Die ANOVAs für Visite 1 bis 3 zeigten signifikante Ergebnisse:

Tabelle 21: executive function domain – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1067	4 (1062)	9,327	<,001	***	0,034	klein
Visite 2	968	3 (972)	4,914	,002	**	0,015	klein
Visite 3	891	2 (892)	13,292	<,001	***	0,029	klein
Visite 4	820	1 (820)	1,963	,162	n. s.	0,002	-

Einfaktoriellen Varianzanalysen; * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

In den Post-Hoc-Analysen (siehe auch Abbildung 39) zeigte sich, dass Remainer in Visite 1, 2 und 3 signifikant bessere Leistungen zeigen als diejenige Dropout-Gruppe, deren letzte Visite gerade betrachtet wird (z. B. Visite 2: Remainer und „Dropout nach V2“). Zusätzlich ergab sich bei Visite 1 und 2 signifikante Unterschiede zwischen der Remainer- und der „Dropout nach V3“-Gruppe (Remainer zeigen eine bessere Leistung als „Dropouts nach V3“).

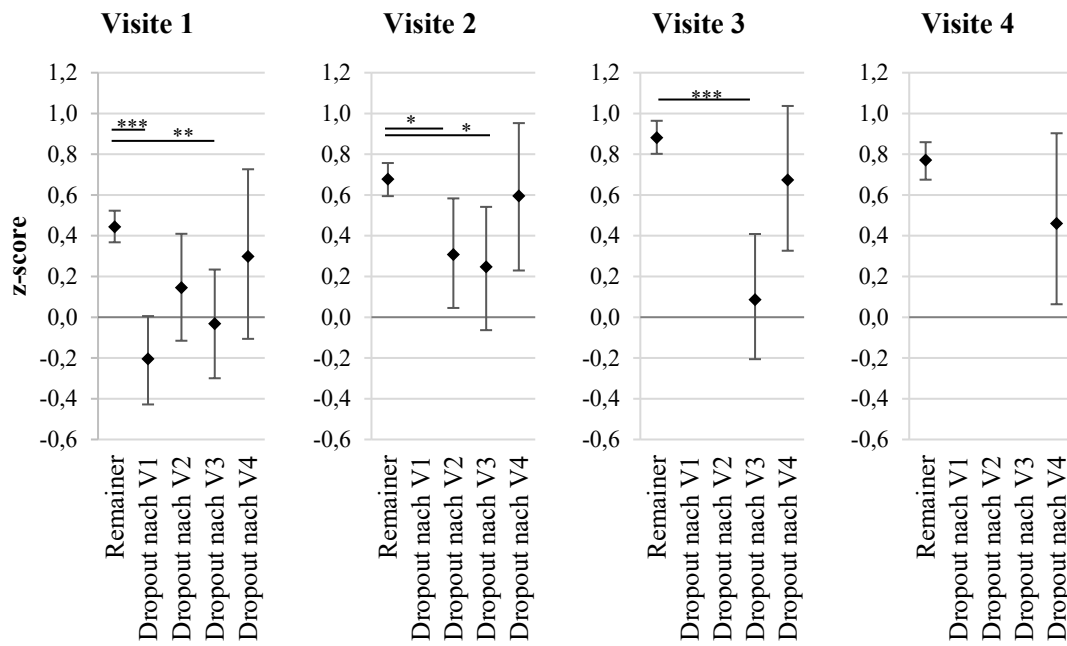


Abbildung 39: executive function domain im Querschnitt (Visiten)
 Mittelwerte der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Eine ausführliche Tabelle im Anhang zeigt weitere Details zu den Post-Hoc-Tests (Mittlere Differenzen, Standardfehler, exakte p-Werte, 95 % Konfidenzintervalle) (95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben) Anhang 4).

3.4.4 visuo-spatial domain

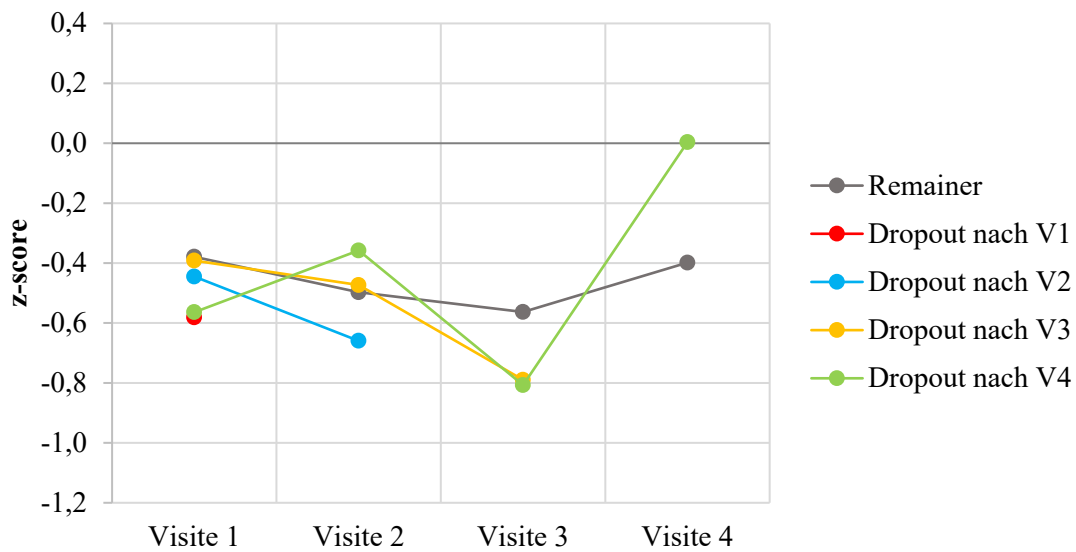


Abbildung 40: visuo-spatial domain im Verlauf
Mittelwerte der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Auffallend beim Verlauf der „visuo-spatial domain“ (Abbildung 40) ist, dass sich alle Gruppen durchweg im negativen Bereich bewegen somit deutlich schlechter sind als die Normstichprobe, bis auf die Dropouts nach Visite 4, die sich von Visite 3 auf Visite 4 deutlich verbessern. Die Konfidenzintervalle finden sich wegen der besseren Übersicht in Abbildung 41 auf der nächsten Seite.

Auf der Querschnittsebene zeigte sich in den einfaktoriellen Varianzanalysen nur bei Visite 4 ein signifikanter Unterschied zwischen der Remainer- und der „Dropout nach V4“-Gruppe dahingehend, dass die Dropouts bessere Leistungen zeigten. In allen anderen Visiten wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

Tabelle 22: visuo-spatial domain – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1075	4 (1070)	0,852	,492	n. s.	0,003	-
Visite 2	975	3 (971)	0,725	,537	n. s.	0,002	-
Visite 3	895	2 (72,219)	2,267	,111	n. s.	0,004	-
Visite 4	822	1 (820)	4,259	,039	*	0,005	-

Visite 1 und 2: ANOVA, Visite 3: Welch-Test, Visite 4: t-test

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

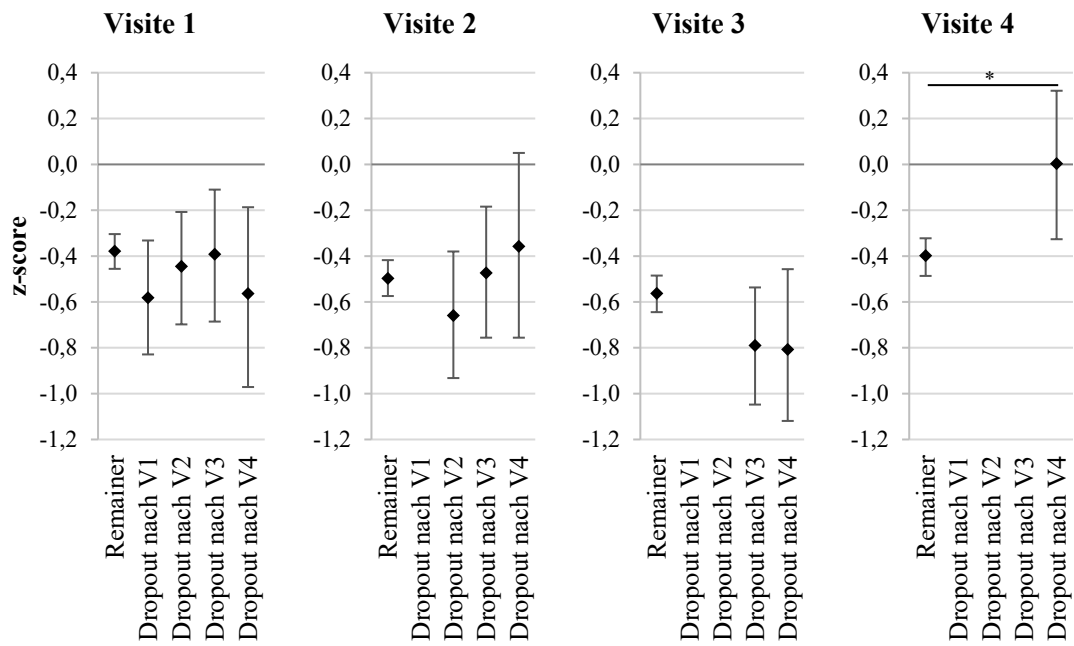


Abbildung 41: visuo-spatial domain im Querschnitt (Visiten)
 Mittelwerte der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Weitere Details zu den in Abbildung 41 gezeigten Ergebnissen der Post-Hoc-Tests (Mittlere Differenzen, Standardfehler, exakte p-Werte, 95 % Konfidenzintervalle) sind dem Anhang zu entnehmen (Anhang 5).

3.4.5 CERAD Summenscore

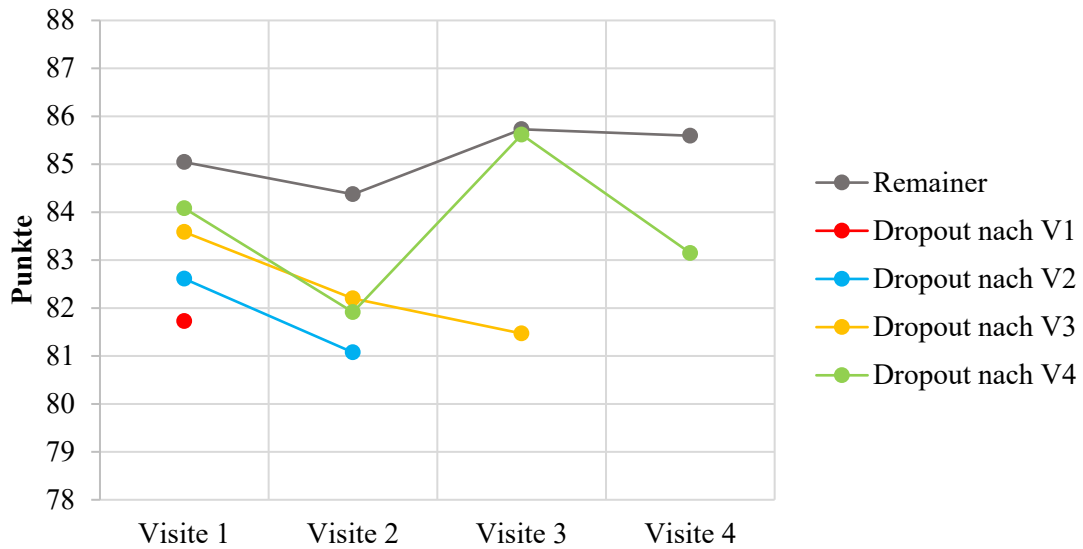


Abbildung 42: CERAD Summenscore im Verlauf
 Mittelwerte der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten
 Kovariate: Alter, Geschlecht, Bildungsjahre (jeweils zum jeweiligen Visitenzeitpunkt)

Abbildung 42 zeigt den Verlauf des CERAD Summenscores über 4 Visiten für alle Gruppen. Zu jedem Zeitpunkt fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied. Die Post-Hoc-Tests auf Querschnittsebene (Abbildung 43) zeigten, dass zu jeder Visite die jeweilige Dropout-Gruppe (z. B. Dropouts nach V1 zu Visite 1) schlechtere Testergebnisse hatte als die Remainer. Darüber hinaus waren die Dropouts nach V2 bereits zu Visite 1 schlechter als die Remainer.

Tabelle 23: CERAD Summenscore – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	partielles η^2	Effektstärke
Visite 1	1073	4 (1068)	7,197	<,001	***	0,026	klein
Visite 2	972	3 (968)	6,945	<,001	***	0,021	klein
Visite 3	893	2 (890)	12,868	<,001	***	0,028	klein
Visite 4	822	1 (820)	4,341	,038	*	0,005	-

Visite 1-4: ANCOVA (Kovariate: Alter, Geschlecht, Bildungsjahre)

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

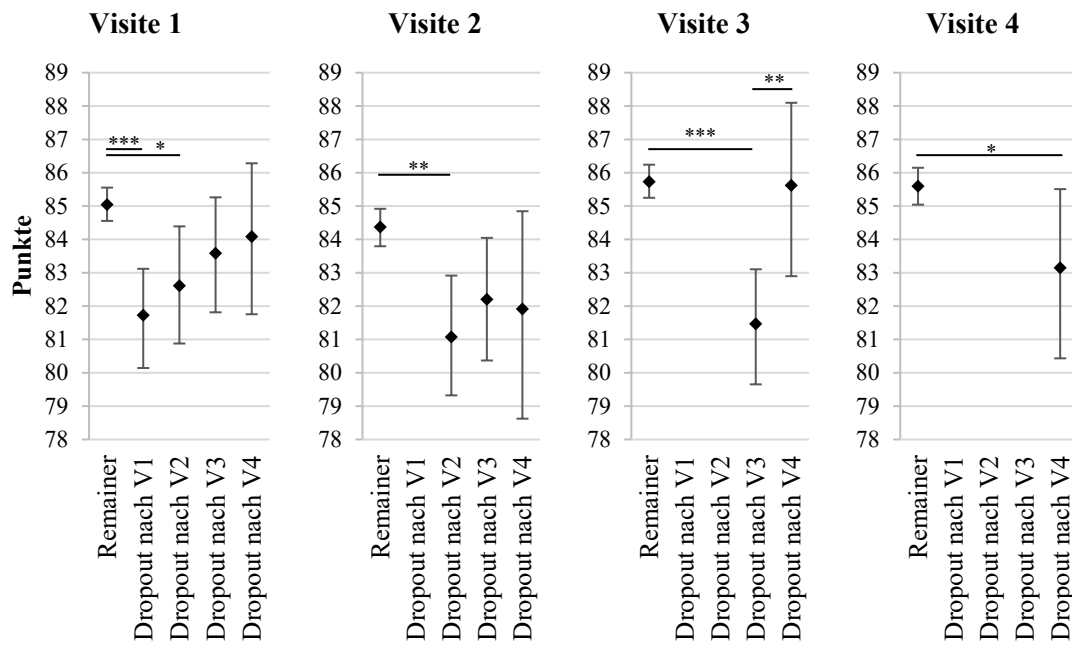


Abbildung 43: CERAD Summenschore im Querschnitt (Visiten)
 Mittelwerte der Gruppen; Kovariate: Alter, Geschlecht, Bildungsjahre (jeweils zum jeweiligen Visitenzeitpunkt); Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$;

Für Details zu den Post-Hoc-Tests (Mittlere Differenzen, Standardfehler, exakte p-Werte, 95 % Konfidenzintervalle) sei an dieser Stelle auf den Anhang (Anhang 5) verwiesen.

3.4.6 Mild Cognitive Impairment (MCI)

3.4.6.1 amnestic MCI (aMCI)

In allen 4 Visiten ist der Anteil der Probanden mit einer aMCI (≤ -1 SD und $\leq -1,5$ SD) in den Dropout-Gruppen im Vergleich zur Remainer-Gruppe signifikant erhöht (Abbildung 44, Tabelle 24):

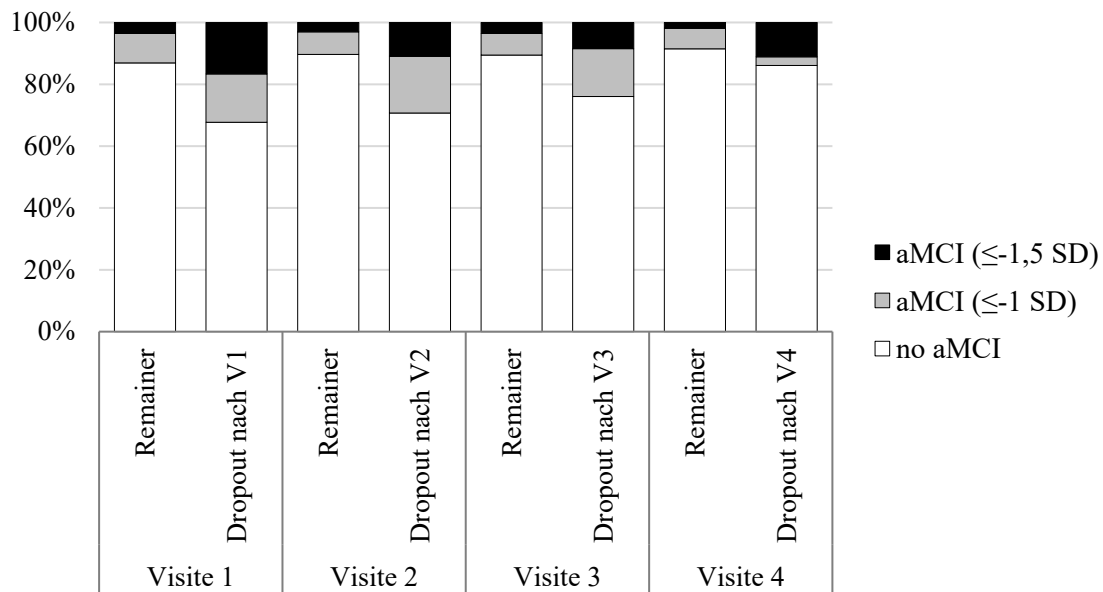


Abbildung 44: amnestic MCI (aMCI)

Tabelle 24: amnestic MCI (aMCI)

aMCI Schweregrad	Teilnahme-Status		<i>p</i>	Sign. niv.	Cramérs V
	Remainer	Dropout nach V1			
no aMCI	684 (87%) ^a	65 (68%) ^b	<.001	***	0,203
aMCI (≤ -1 SD)	75 (10%) ^a	15 (16%) ^a			
aMCI ($\leq -1,5$ SD)	28 (4%) ^a	16 (17%) ^b			
Dropout nach V2					
no aMCI	703 (90%) ^a	58 (71%) ^b	<.001	***	0,174
aMCI (≤ -1 SD)	57 (7%) ^a	15 (18%) ^b			
aMCI ($\leq -1,5$ SD)	24 (3%) ^a	9 (11%) ^b			
Dropout nach V3					
no aMCI	703 (89%) ^a	54 (76%) ^b	,004	**	0,115
aMCI (≤ -1 SD)	55 (7%) ^a	11 (15%) ^b			
aMCI ($\leq -1,5$ SD)	28 (4%) ^a	6 (8%) ^b			
Dropout nach V4					
no aMCI	719 (91%) ^a	31 (86%) ^a	,010	*	0,128
aMCI (≤ -1 SD)	52 (7%) ^a	1 (3%) ^a			
aMCI ($\leq -1,5$ SD)	15 (2%) ^a	4 (11%) ^b			

Visite 1-4: Freeman-Holton-Erweiterung des Fisher's Exact Test
 verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen sign. Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile (z-Spaltenvergleichstest, korrigiert für Multiples Testen nach Bonferroni)

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

3.4.6.2 MCI-Form

Was die Art der MCI anbelangt, unterscheiden sich Remainer und Dropouts signifikant in Visite 1 bis 3 (Tabelle 25); es lässt sich jedoch kein eindeutiges Muster identifizieren:

- In Visite 1 haben Dropouts häufiger eine amnestic MCI multi-domain (aMCI_{md}) und seltener keine MCI.
- In Visite 2 stammt der signifikante Gruppenunterschied daher, dass bei Dropouts – wie in Visite 1 – signifikant häufiger eine aMCI_{md} vorliegt, aber weniger häufig als bei den Remainern eine non-amnestic MCI single-domain (naMCI_{sd}).
- In Visite 3 sind alle MCI-Formen außer naMCI_{sd} bei Dropouts signifikant häufiger zu finden.
- Kein signifikanter Unterschied zeigte sich bei Visite 4.

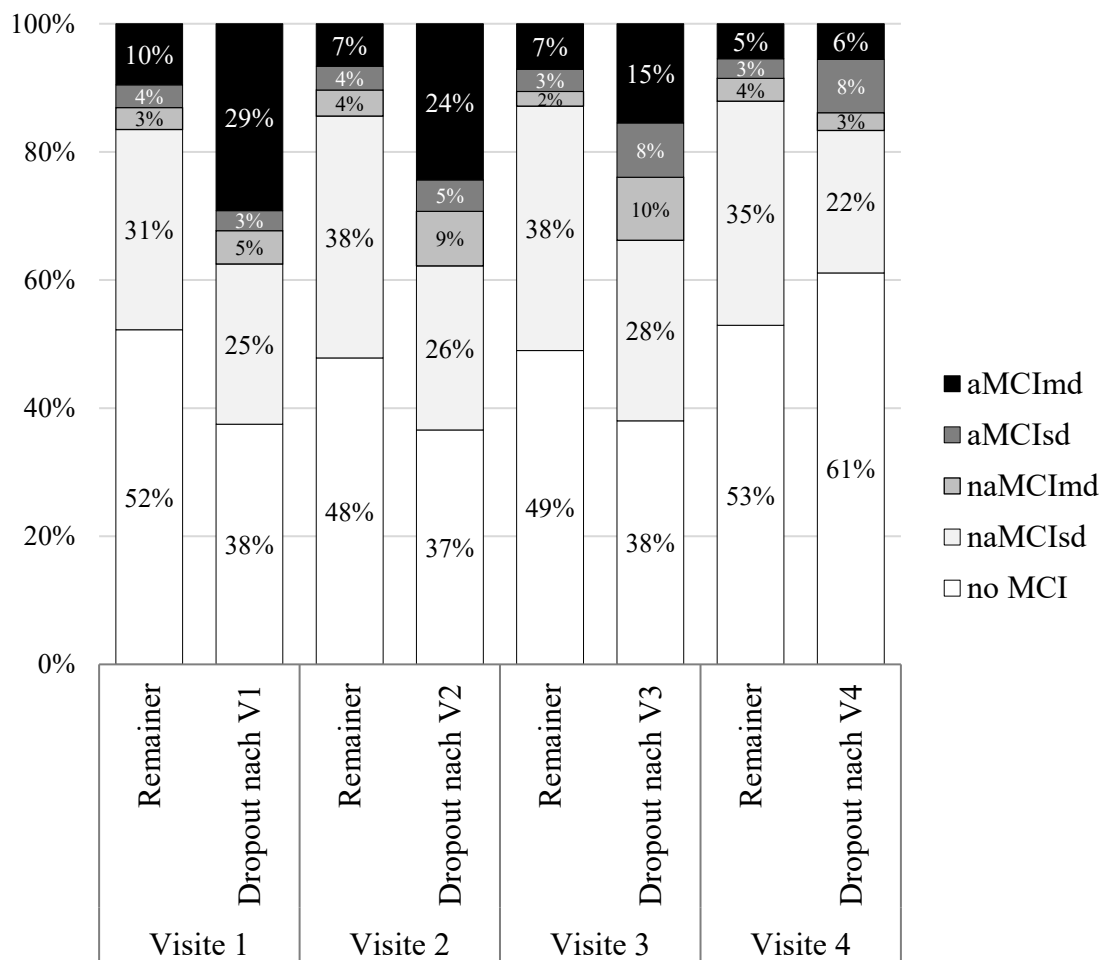


Abbildung 45: MCI-Form (Remainer vs. Dropout-Gruppen)

Tabelle 25: MCI-Form (≤ -1 SD)

	MCI-Form	Teilnahme-Status		<i>p</i>	Sign. .niv.	Cramér's V
		Remainer	Dropout nach V1			
Visite 1	no MCI	411 (52%) ^a	36 (38%) ^b	$<,001$	***	0,196
	naMCIsd	246 (31%) ^a	24 (25%) ^a			
	naMCImd	27 (3%) ^a	5 (5%) ^a			
	aMCIsd	28 (4%) ^a	3 (3%) ^a			
	aMCImd	75 (10%) ^a	28 (29%) ^b			
Dropout nach V2						
Visite 2	no MCI	375 (48%) ^a	30 (37%) ^a	$<,001$	***	0,206
	naMCIsd	296 (38%) ^a	21 (26%) ^b			
	naMCImd	32 (4%) ^a	7 (9%) ^a			
	aMCIsd	29 (4%) ^a	4 (5%) ^a			
	aMCImd	52 (7%) ^a	20 (24%) ^b			
Dropout nach V3						
Visite 3	no MCI	385 (49%) ^a	27 (38%) ^a	$<,001$	***	0,175
	naMCIsd	300 (38%) ^a	20 (28%) ^a			
	naMCImd	18 (2%) ^a	7 (10%) ^b			
	aMCIsd	27 (3%) ^a	6 (8%) ^b			
	aMCImd	56 (7%) ^a	11 (15%) ^b			
Dropout nach V4						
Visite 4	no MCI	416 (53%)	22 (61%)	,216	n. s.	0,078
	naMCIsd	275 (35%) ^l	8 (22%)			
	naMCImd	28 (4%)	1 (3%)			
	aMCIsd	24 (3%)	3 (8%)			
	aMCImd	43 (5%)	2 (6%)			

Visite 1-4: Freeman-Holton-Erweiterung des Fisher's Exact Test
 verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile (z-Spaltenvergleichstest, korrigiert für Multiples Testen nach Bonferroni)
 * = $p <,05$; ** = $p <,01$; *** = $p <,001$

3.4.7 Subjective Memory Impairment (SMI)

In Visite 1 und 4 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Remainern und der jeweiligen Dropout-Gruppe (Abbildung 46, Tabelle 26). Bei Visite 1 machen sich Dropouts signifikant weniger Sorgen um ihr Gedächtnis als Remainer; bei Visite 4 ist es genau umgekehrt.

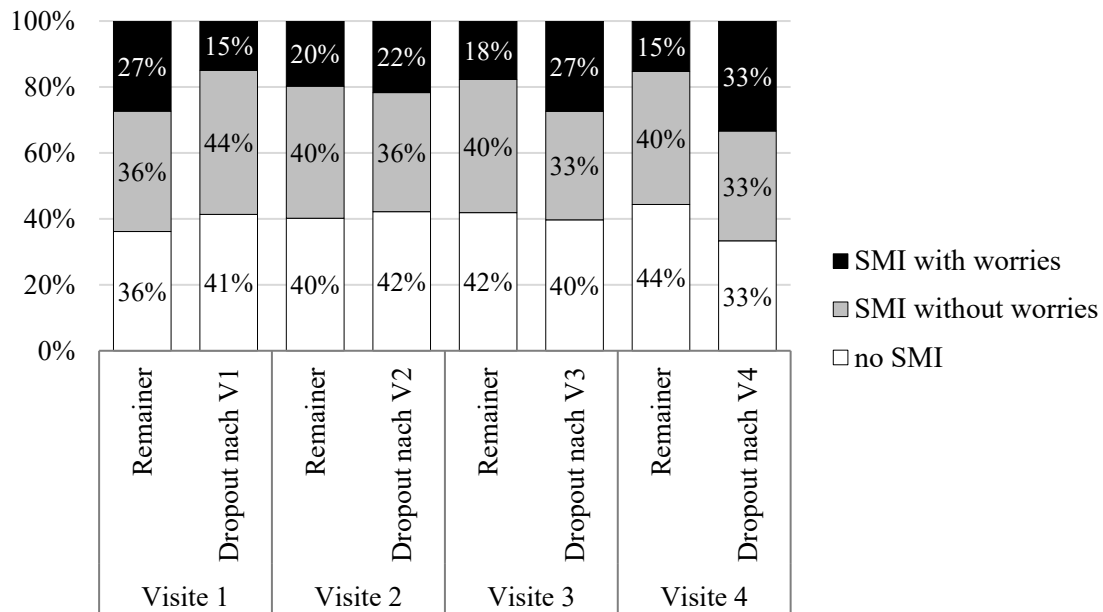


Abbildung 46: Subjective Memory Impairment (Remainer- vs. Dropout-Gruppen)
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Tabelle 26: Subjective Memory Impairment (SMI)

		Teilnahme-Status		<i>p</i>	Sign. niv.	Cramér's V
	SMI	Remainer	Dropout nach V1			
Visite 1	no SMI	262 (36%) ^a	36 (41%) ^a	,044	*	0,088
	SMI without worries	264 (36%) ^a	38 (44%) ^a			
	SMI with worries	198 (27%) ^a	13 (15%) ^b			
Dropout nach V2						
Visite 2	no SMI	315 (40%)	35 (42%)	,809	n. s.	0,024
	SMI without worries	314 (40%)	30 (36%)			
	SMI with worries	155 (20%)	18 (22%)			
Dropout nach V3						
Visite 3	no SMI	329 (42%) ^a	29 (40%)	,115	n. s.	0,072
	SMI without worries	317 (40%) ^a	24 (33%)			
	SMI with worries	139 (18%) ^a	20 (27%)			
Dropout nach V4						
Visite 4	no SMI	348 (44%) ^a	12 (33%) ^a	,015	*	0,101
	SMI without worries	316 (40%) ^a	12 (33%) ^a			
	SMI with worries	120 (15%) ^a	12 (33%) ^b			

Visite 1-4: Freeman-Holton-Erweiterung des Fisher's Exact Test; verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile (z-Spaltenvergleichstest, korrigiert für Multiples Testen nach Bonferroni); * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

3.4.8 Einfluss kognitiver Variablen auf Dropout

3.4.8.1 Kognitive Domänen

Mittels einer Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten wurde der Einfluss der vier kognitiven Domänen (memory, language, executive function und visuo-spatial) auf das Dropout-Risiko untersucht. Wie Tabelle 27 zeigt, waren das Modell als Ganzes und 2 der 4 ins Modell aufgenommenen Prädiktoren signifikant (memory und executive function domain).

Tabelle 27: Kognitive Domänen – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
memory	-0,423	0,079	28,585	1	<,000	***	0,655	0,561 – 0,765
language	-0,159	0,088	3,242	1	,072	n. s.	0,853	0,717 – 1,014
executive function	-0,248	0,055	20,477	1	<,000	***	0,781	0,701 – 0,869
visuo-spatial	0,045	0,053	0,703	1	,402	n. s.	1,046	0,942 – 1,161

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (N = 1040): -2LL des Nullmodells = 3830,420; $\chi^2(1) = 85,389$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Abbildung 47 zeigt die Veränderung des Dropout-Hazards für die vier kognitiven Domänen (umgerechnet aus den Hazard Ratios). Eine Verbesserung des z-scores der memory domain um eine Einheit führt also zu einer Verringerung des Dropout-Hazards um 34,5 % bzw. in der executive function domain um 21,9 %; bei der language domain gibt es nur einen TREND in dieselbe Richtung (höhere Werte → geringerer Dropout-Hazard):

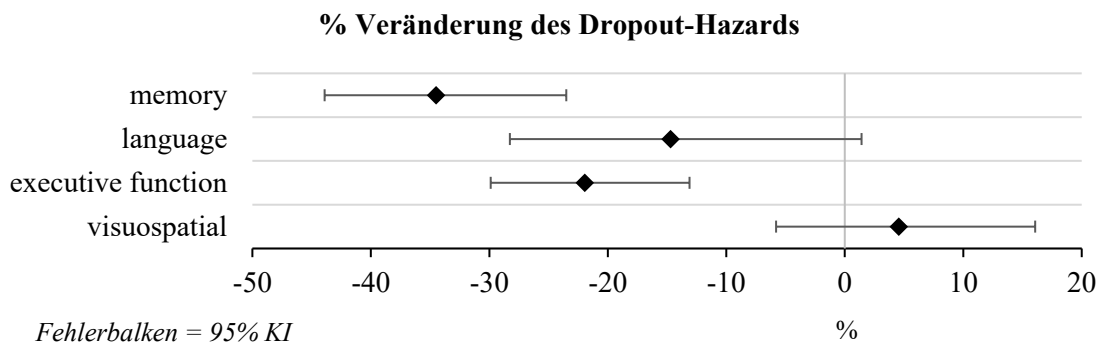


Abbildung 47: Kognitive Domänen – Veränderung des Dropout-Hazards

3.4.8.2 amnestic MCI

Der Einfluss von amnestic MCI (aMCI) auf den Dropout-Hazard wurde in einer Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten untersucht. Das Modell wurde signifikant (Tabelle 28):

Tabelle 28: amnestic MCI – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
aMCI			51,770	2	<,001	***		
no aMCI vs. aMCI ≤ -1 SD	0,711	0,170	17,548	1	<,001	***	2,035	1,460 – 2,838
no aMCI vs. aMCI ≤ -1,5 SD	1,185	0,184	41,616	1	<,001	***	3,271	2,282 – 4,688

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (N = 1065): -2LL des Nullmodells = 3899,192; $\chi^2(2) = 56,703$; $p <,001$

* = $p <,05$; ** = $p <,01$; *** = $p <,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Daraus lässt sich schließen, dass sowohl „aMCI ≤ -1 SD“ als auch „aMCI ≤ -1,5 SD“ einen signifikanten Einfluss auf das Dropout-Risiko haben, siehe auch Abbildung 48:

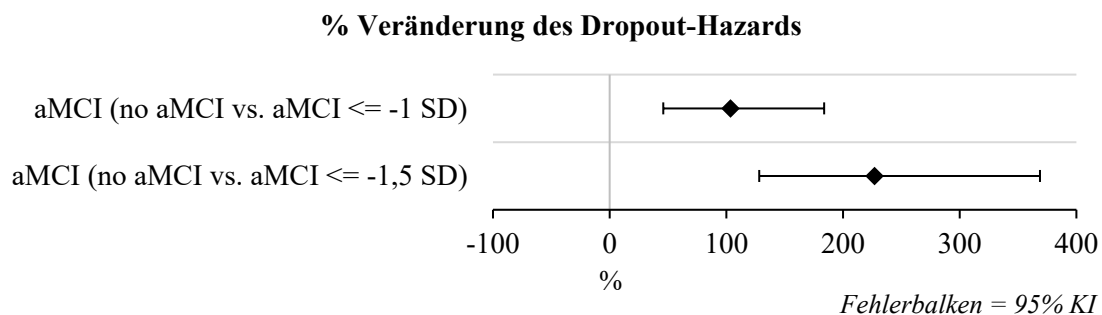


Abbildung 48: amnestic MCI – Veränderung des Dropout-Hazards

Das Vorliegen einer „aMCI ≤ -1 SD“ erhöht das Dropout-Risiko um 103,5 %; das Vorliegen einer „aMCI ≤ -1,5 SD“ sogar um 227,1 %.

3.4.8.3 MCI-Form

Ob und wie die verschiedenen MCI-Formen Dropout beeinflussen, wurde in einem Modell mit den Prädiktoren aMCI_{sd}, aMCI_{md}, naMCI_{sd} und naMCI_{md} untersucht. Das Modell wurde signifikant und alle Prädiktoren bis auf naMCI_{sd} hatten einen signifikanten Einfluss auf das Dropout-Risiko (Tabelle 29):

Tabelle 29: MCI-Form – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
MCI-Form (≤ -1 SD)			60,982	4	<,000	***		
aMCI_{sd}¹	0,525	0,267	3,871	1	,049	*	1,691	1,002 – 2,854
aMCI_{md}¹	1,051	0,159	43,671	1	<,000	***	2,861	2,095 – 3,908
naMCI_{sd}¹	-0,098	0,150	0,427	1	,513	n. s.	0,906	0,675 – 1,217
naMCI_{md}¹	0,789	0,243	10,567	1	,001	***	2,200	1,368 – 3,540

¹ Referenz = no MCI

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (N = 1065): -2LL des Nullmodells = 3899,192; $\chi^2(4) = 66,414$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Dies bedeutet also, dass das Vorliegen einer aMCI_{sd} im Vergleich zu „no MCI“ bei der letzten vorhandenen Visite das Dropout-Risiko um 69 % erhöht, das Vorliegen einer aMCI_{md} sogar um 186 % und das einer naMCI_{md} um 120 % (Abbildung 49):

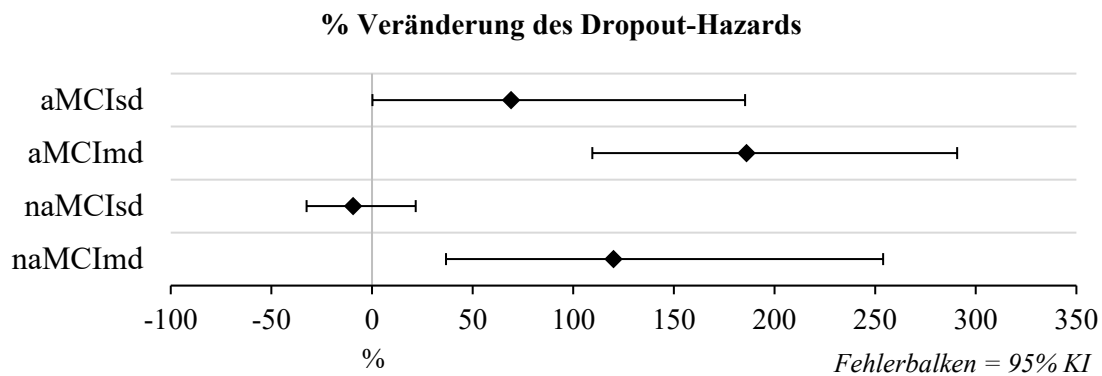


Abbildung 49: MCI-Form – Veränderung des Dropout-Hazards

3.4.8.4 Subjective Memory Impairment (SMI)

In einem weiteren Modell wurde der Einfluss von SMI geprüft. Das Modell wurde nicht signifikant ($p=,836$), was bedeutet, dass SMI keinen Einfluss auf Dropout hat (Tabelle 30, Abbildung 50):

Tabelle 30: SMI – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	<i>p</i>	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
SMI			0,359	2	,836	n. s.		
no SMI vs. SMI without worries	-0,071	0,140	0,259	1	,611	n. s.	0,931	0,707 – 1,226
no SMI vs. SMI with worries	0,014	0,165	0,007	1	,934	n. s.	1,014	0,734 – 1,400

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N=978$): -2LL des Nullmodells = 3538,954; $\chi^2(2) = 0,359$; $p=,836$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

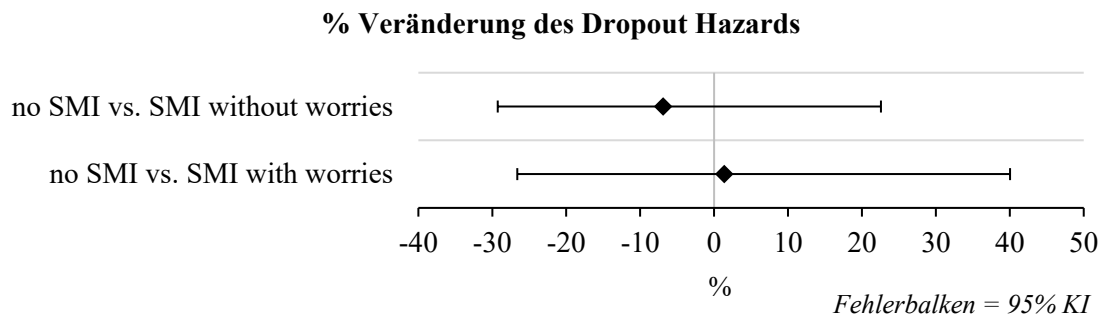


Abbildung 50: SMI – Veränderung des Dropout-Hazards

3.5 Motorische Auffälligkeiten

3.5.1 UPDRS III

Zum Zeitpunkt Visite 1 fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 31), der sich jedoch in den Post-Hoc-Tests nur noch als Trend zeigte (Remainer hatten tendenziell niedrigere Werte als Dropouts nach V2):

Tabelle 31: UPDRS III – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	Teststatistik [#]	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1072	4	12,518	,014	*	0,008	-
Visite 2	975	3	4,089	,252	n. s.	0,001	-
Visite 3	894	2	4,831	,087	n. s.	0,003	-
Visite 4	821	1	1,611	,204	n. s.	0,003	-

[#]Visite 1 bis 4: Kruskal-Wallis H; asymptotische p-Werte

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Abbildung 51 zeigt die Boxplots der Gruppen auf Querschnittsebene (Visiten):

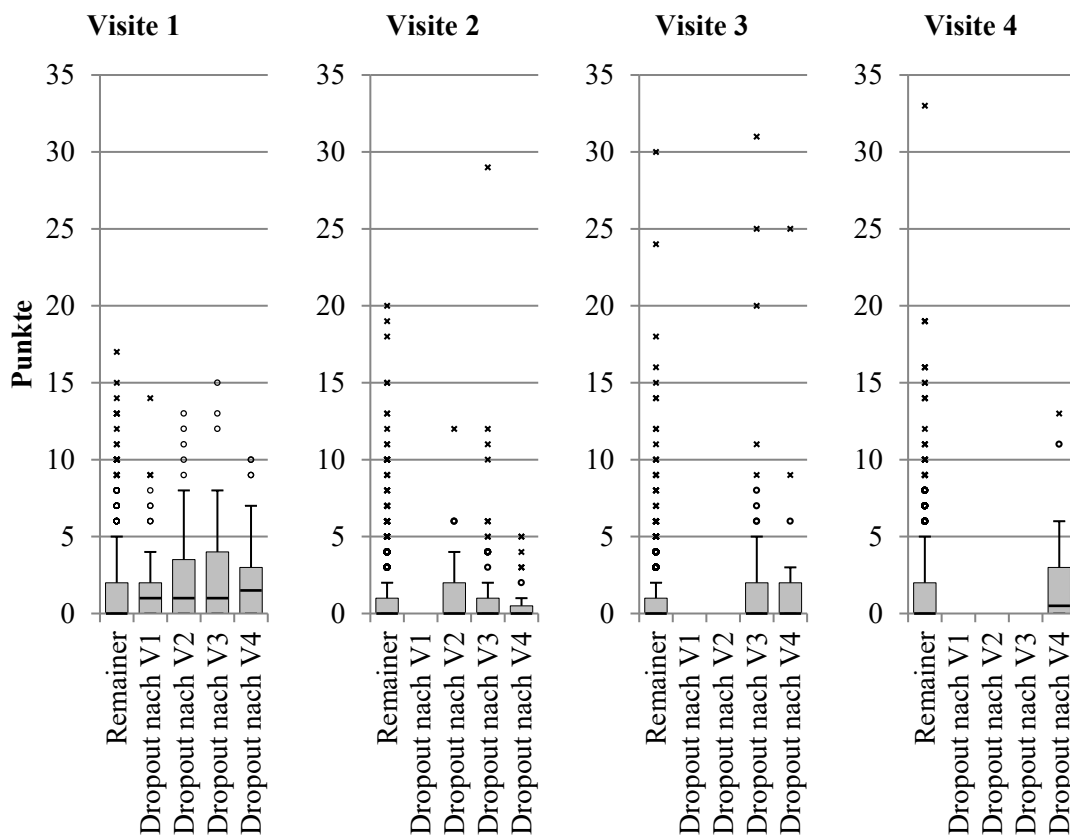


Abbildung 51: UPDRS III Boxplots

3.5.2 Mild Parkinsonian Signs (MPS)

Was das Vorliegen von „Mild Parkinsonian Signs“ anbelangt, wurde ein signifikanter Gruppenunterschied in Visite 3 gefunden (15 % MPS bei den „Dropouts nach V3“ vs. 7 % bei den Remainern), siehe Abbildung 52 und Tabelle 32:

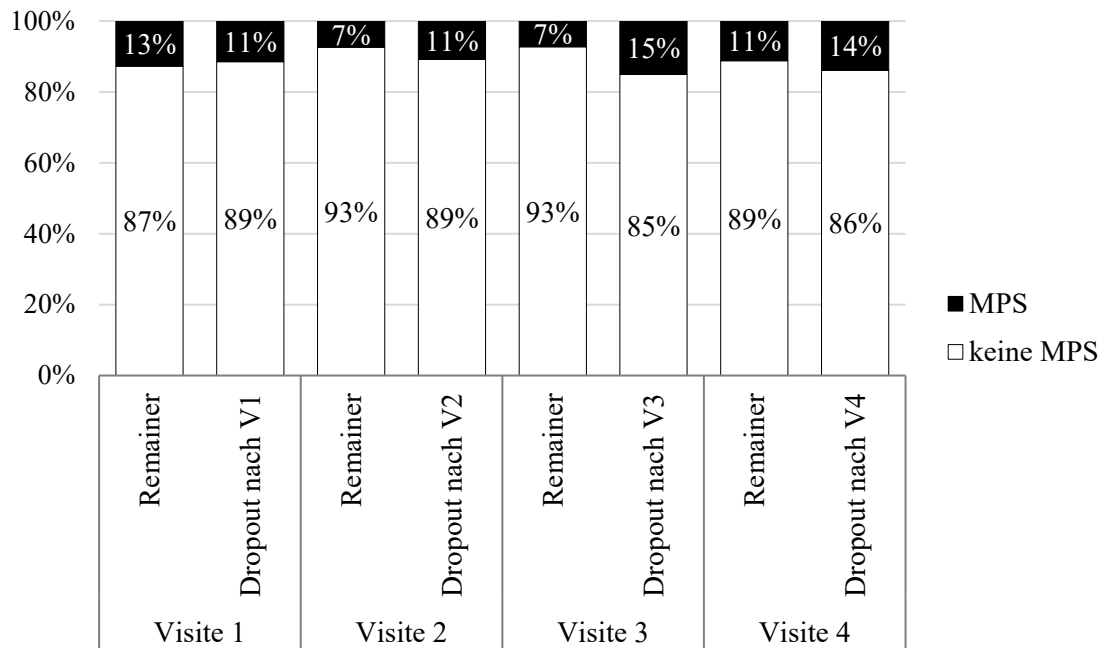


Abbildung 52: Mild Parkinsonian Signs (MPS)

Tabelle 32: Mild Parkinsonian Signs (MPS)

	Teilnahme-Status		<i>p</i>	Sign. niv.	ϕ
	MPS	keine MPS			
Visite 1	keine MPS	685 (87%)	,871	n. s.	-0,012
	MPS	100 (13%)			
Visite 2	keine MPS	725 (93%)	,278	n. s.	0,038
	MPS	58 (7%)			
Visite 3	keine MPS	728 (93%)	,037	*	0,081
	MPS	57 (7%)			
Visite 4	keine MPS	697 (89%)	,590	n. s.	0,017
	MPS	88 (11%)			

Visite 1-4: Fisher's Exact Test

3.5.3 Einfluss motorischer Auffälligkeiten auf Dropout

3.5.3.1 UPDRS III

In einem Cox-Regressionsmodell mit zeitabhängigen Kovariaten wurde der Einfluss des UPDRS III-Summenwerts untersucht; Alter und Geschlecht wurden als Kontrollvariablen ins Modell aufgenommen. Wie Tabelle 33 zeigt, waren im Modell nur die Prädiktoren Alter und Geschlecht signifikant; der UPDRS III-Summenwert hat somit keinen Einfluss auf den Dropout-Hazard:

Tabelle 33: UPDRS III – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,070	0,009	63,514	1	<,001	***	1,073	1,054 - 1,091
Geschlecht (w vs. m)	0,454	0,120	14,352	1	<,001	***	1,574	1,245 - 1,990
UPDRS III (Summe)	0,010	0,018	0,325	1	,568	n. s.	1,011	0,975 - 1,048

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (N = 1064): -2LL des Nullmodells = 3939,066; $\chi^2(3) = 80,258$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Abbildung 53 zeigt die Veränderung des Dropout-Hazards (umgerechnet aus den Hazard Ratios).

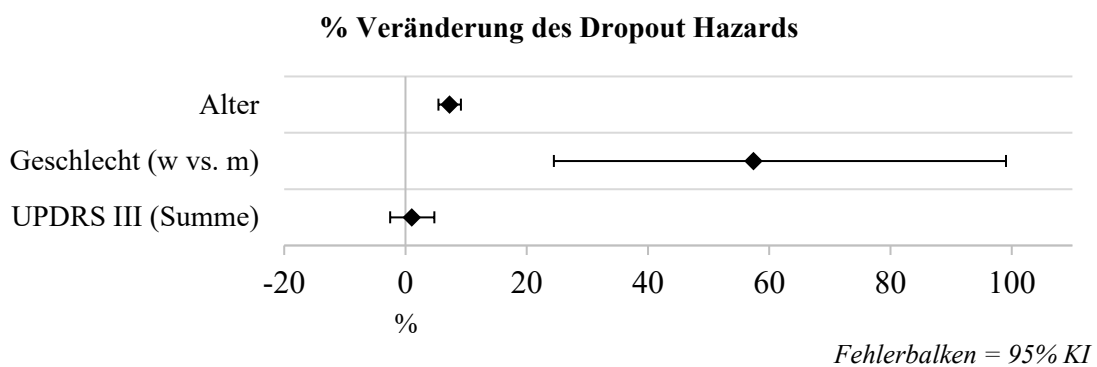


Abbildung 53: UPDRS III – Veränderung des Dropout-Hazards

3.6 Risikofaktoren

3.6.1 Positive Familienanamnese

Remainer- und Dropout-Gruppe unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der Familienanamnese für Verwandte 1. Grades, die an Parkinson erkrankt sind, jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p <,001$) bei der Familienanamnese für Demenz: Remainer haben häufiger als Dropouter Blutsverwandte 1. Grades, die an einer Demenz erkrankt sind (Abbildung 54, Tabelle 34):

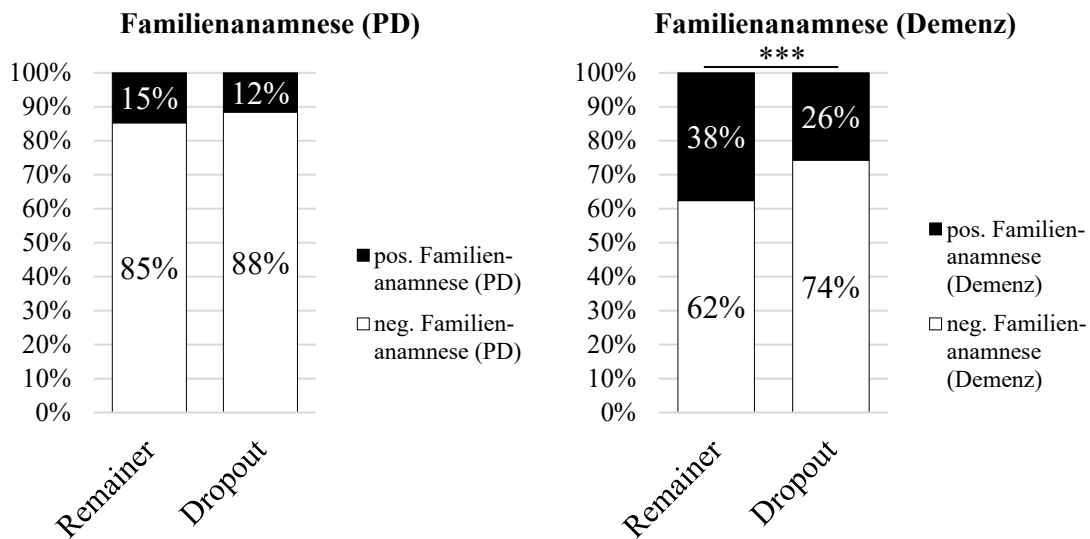


Abbildung 54: Familienanamnese Parkinson- und Demenz-Erkrankungen
 * = $p <,05$; ** = $p <,01$; *** = $p <,001$

Tabelle 34: Familienanamnese Parkinson- und Demenz-Erkrankungen

Familien-anamnese (PD)	Teilnahme-Status		df	χ^2	p	Sign. niv.	Cramér's V
	Remainer	Dropout					
negativ	671 (85%)	252 (88%)	1	1,746	,195	n. s.	-0,040
positiv	116 (15%)	33 (12%)					
Familien-anamnese (Demenz)							
negativ	491 (62%)	208 (74%)	1	12,937	<,001	***	-0,110
positiv	296 (38%)	72 (26%)					

Chi-Quadrat-Tests; * = $p <,05$; ** = $p <,01$; *** = $p <,001$

3.6.2 Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+)

Remainer- und Dropout-Gruppe unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich der Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) (Tabelle 35), auch wenn sich in der Remainer-Gruppe 5 % mehr Probanden mit SN+ befinden als in der Dropout-Gruppe (siehe Abbildung 55):

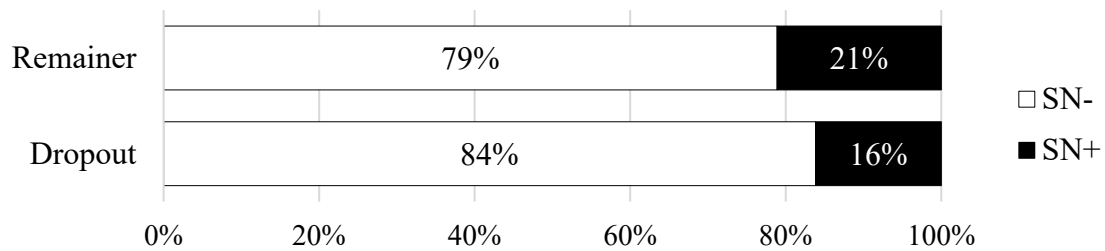


Abbildung 55: Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+)

Tabelle 35: Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+)

	Teilnahme- Status		df	χ^2	p	Sign. niv.	ϕ
	Remainer (n=725)	Dropouts (n=235)					
SN-	572 (79%)	197 (84%)	1	2,710	,110	n. s.	-0,053
SN+	153 (21%)	38 (16%)					

Chi-Quadrat-Test

3.6.3 Genetik

3.6.3.1 ApoE4-Träger-Status

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Remainern und Dropouts bezüglich des ApoE4-Träger-Status (Tabelle 36, Abbildung 56):

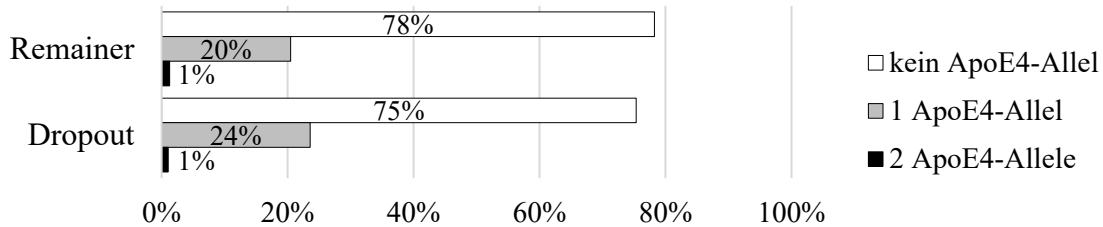


Abbildung 56: ApoE4-Träger-Status

Tabelle 36: ApoE4-Träger-Status

ApoE4	Teilnahme-Status		p	Sign. niv.	ϕ
	Remainer (n=781)	Dropouts (n=284)			
kein ApoE4-Allel	611 (78%)	214 (75%)	,528	n. s.	0,034
1 ApoE4-Allel	160 (20%)	67 (24%)			
2 ApoE4-Allele	10 (1%)	3 (1%)			

Freeman-Halton-Erweiterung des Fisher's Exact Test

3.6.3.2 MAPT-Haplotyp

Auch beim MAPT-Haplotyp wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Remainern und Dropouts gefunden (Abbildung 57, Tabelle 37):

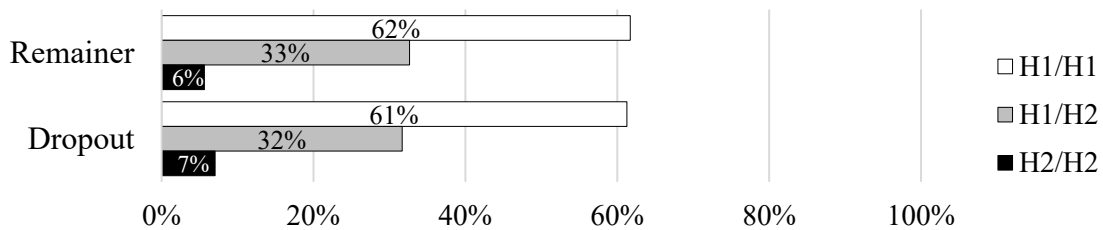


Abbildung 57: MAP-Haplotyp

Tabelle 37: MAPT-Haplotyp

MAPT Haplotyp	Teilnahme-Status		df	χ ²	p	Sign. niv.	ϕ
	Remainer (n=781)	Dropouts (n=284)					
H1/H1	482 (62%)	174 (61%)	1	0,754	,702	n. s.	0,027
H1/H2	255 (33%)	90 (32%)					
H2/H2	44 (6%)	20 (7%)					

Chi-Quadrat-Test

3.6.4 Lifestyle

3.6.4.1 Rauchen

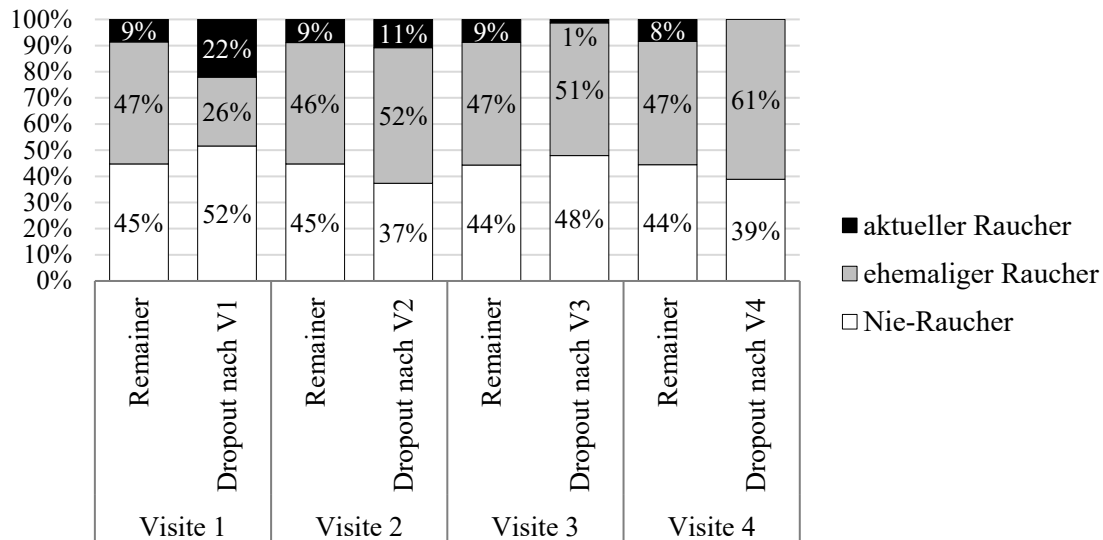


Abbildung 58: Raucher-Status (Remainer vs. Dropout-Gruppen)

Ein signifikanter Gruppenunterschied beim Raucher-Status ließ sich nur bei Visite 1 finden (in der Gruppe „Dropout nach V1“ sind im Vergleich zu den „Remainern“ signifikant mehr aktuelle und weniger ehemalige Raucher, $p < ,001$). Ab Visite 3 gibt es in den Dropout-Gruppen weniger aktuelle Raucher als bei den Remainern, wobei hier jedoch nur ein Trend besteht (Tabelle 38):

Tabelle 38: Raucher-Status

		Teilnahme-Status		p	Sign. niv.	Cramérs V
		Remainer	Dropout nach V1			
Visite 1	Nie-Raucher	352 (45%) ^a	49 (52%) ^a	<,001	***	0,165
	ehem. Raucher	367 (47%) ^a	25 (26%) ^b			
	aktueller Raucher	68 (9%) ^a	21 (22%) ^b			
Dropout nach V2						
Visite 2	Nie-Raucher	352 (45%)	31 (37%)	,418	n. s.	0,044
	ehem. Raucher	365 (46%)	43 (52%)			
	aktueller Raucher	70 (9%)	9 (11%)			
Dropout nach V3						
Visite 3	Nie-Raucher	349 (44%)	35 (48%)	,059	n. s.	0,075
	ehem. Raucher	369 (47%)	37 (51%)			
	aktueller Raucher	69 (9%)	1 (1%)			
Dropout nach V4						
Visite 4	Nie-Raucher	350 (44%)	14 (39%)	,085	n. s.	0,022
	ehem. Raucher	371 (47%)	22 (61%)			
	aktueller Raucher	66 (8%)	0 (0%)			

Visite 1-4: Holton-Freemann-Erweiterung des Fisher's Exact Tests; verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile (z-Spaltenvergleichstest, korrigiert für Multiples Testen nach Bonferroni); * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

3.6.4.2 Sportliche Aktivität

Wie beim Raucher-Status zeigte sich auch bei der sportlichen Aktivität ein signifikanter Gruppenunterschied nur bei Visite 1 (Dropouts treiben häufiger keinen Sport als Remainer, 29 % vs. 11 %), siehe Abbildung 59 und Tabelle 39:

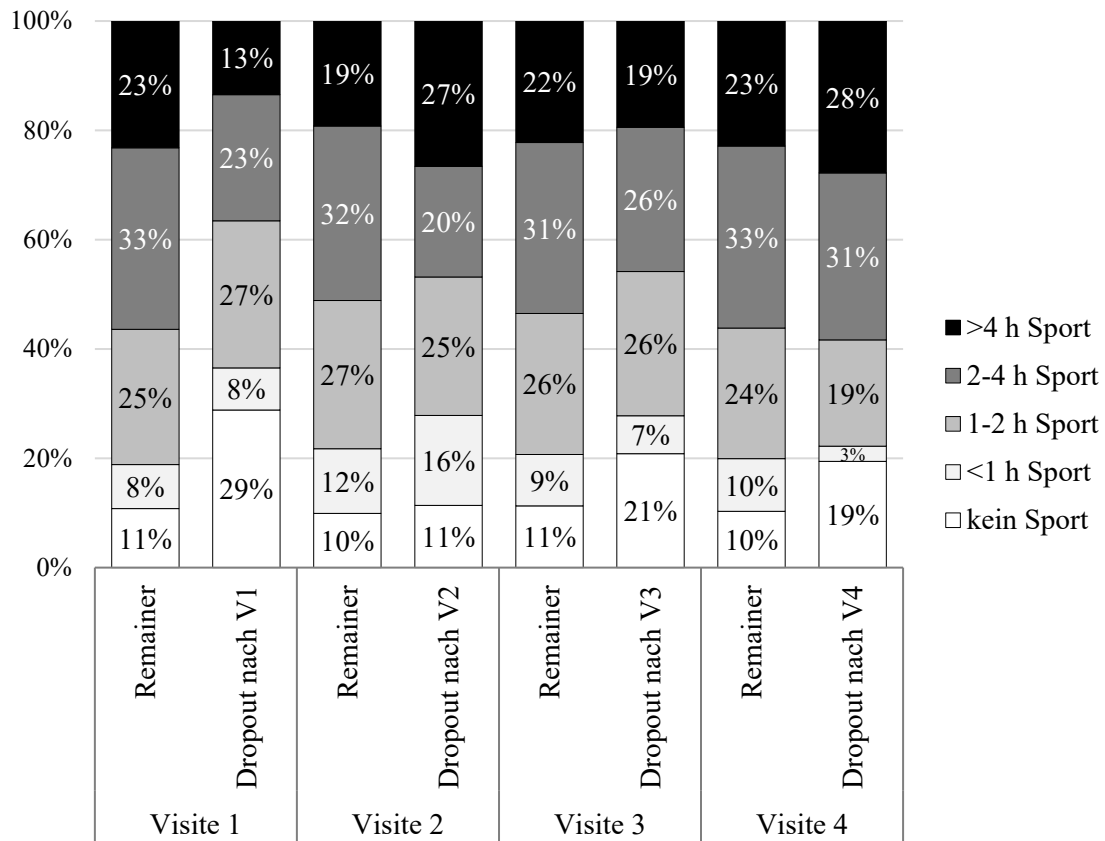


Abbildung 59: Sportliche Aktivität (Remainer- vs. Dropout-Gruppen)

Tabelle 39: Sportliche Aktivität

		Teilnahme-Status			Sign.	Cramérs V
		Remainer	Dropout nach V1	p	niv.	
Visite 1	>4h/Woche	176 (23%) ^a	7 (13%) ^a	,006	**	0,144
	2-4h/Woche	252 (33%) ^a	12 (23%) ^a			
	1-2h/Woche	188 (25%) ^a	14 (27%) ^a			
	<1h/Woche	61 (8%) ^a	4 (8%) ^a			
	kein Sport	82 (11%) ^a	15 (29%) ^b			
Dropout nach V2						
Visite 2	>4h/Woche	151 (19%)	21 (27%)	,134	n. s.	0,088
	2-4h/Woche	251 (32%)	16 (20%)			
	1-2h/Woche	213 (27%)	20 (25%)			
	<1h/Woche	93 (12%)	13 (16%)			
	kein Sport	78 (10%)	9 (11%)			
Dropout nach V3						
Visite 3	>4h/Woche	175 (22%)	14 (19%)	,238	n. s.	0,084
	2-4h/Woche	246 (31%)	19 (26%)			
	1-2h/Woche	203 (26%)	19 (26%)			
	<1h/Woche	74 (9%)	5 (7%)			
	kein Sport	89 (11%)	15 (21%)			
Dropout nach V4						
Visite 4	>4h/Woche	180 (23%)	10 (28%)	,295	n. s.	0,079
	2-4h/Woche	262 (33%)	11 (31%)			
	1-2h/Woche	188 (24%)	7 (19%)			
	<1h/Woche	76 (10%)	1 (3%)			
	kein Sport	81 (10%)	7 (19%)			

Visite 1-4: Freeman-Holton-Erweiterung des Fisher's Exact Tests

verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile (z-Spaltenvergleichstest, korrigiert für Multiples Testen nach Bonferroni)

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

3.6.4.3 Body Mass Index (BMI)

Beim BMI zeigte sich nur zu Visite 2 ein signifikanter Gruppenunterschied. Dropouts waren dort häufiger adipös und seltener normalgewichtig als Remainer ($p=,026$):

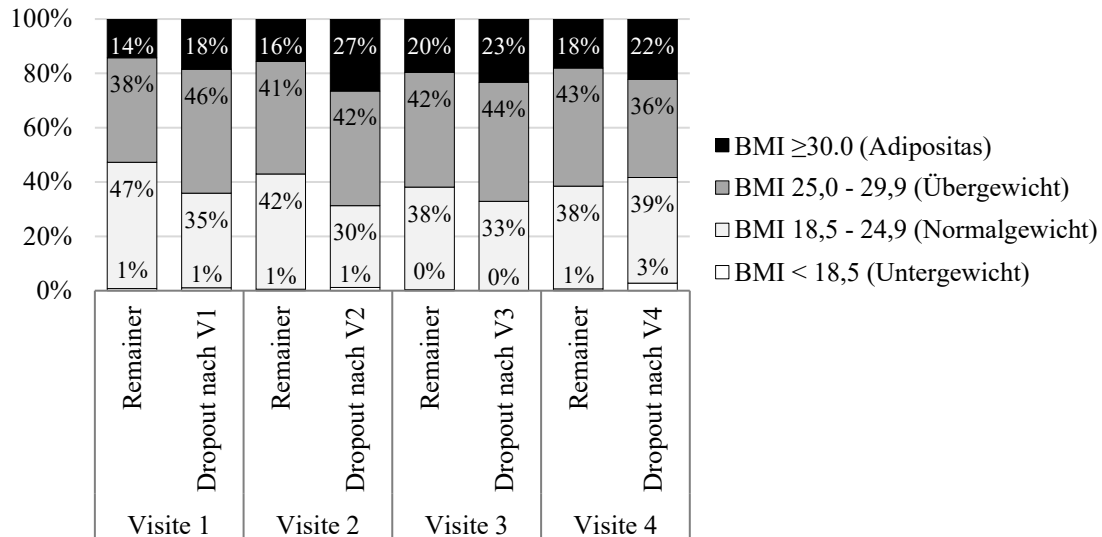


Abbildung 60: Körpergewicht (Remainer vs. Dropout-Gruppen)

Tabelle 40: Körpergewicht

	BMI	Teilnahme-Status		<i>p</i>	Sign. niv.	Cramérs V
		Remainer	Dropout nach V1			
Visite 1	< 18,5	6 (1%)	1 (1%)	<i>,134</i>	n. s.	0,074
	18,5 - 24,9	359 (47%)	32 (35%)			
	25,0 - 29,9	297 (38%)	42 (46%)			
	≥ 30,0	110 (14%)	17 (18%)			
Dropout nach V2						
Visite 2	< 18,5	4 (1%) ^a	1 (1%) ^a	<i>,026</i>	*	0,100
	18,5 - 24,9	331 (42%) ^a	25 (30%) ^b			
	25,0 - 29,9	323 (41%) ^a	35 (42%) ^a			
	≥ 30,0	122 (16%) ^a	22 (27%) ^b			
Dropout nach V3						
Visite 3	< 18,5	3 (0%)	0 (0%)	<i>,715</i>	n. s.	0,037
	18,5 - 24,9	296 (38%)	24 (33%)			
	25,0 - 29,9	331 (42%)	32 (44%)			
	≥ 30,0	154 (20%)	17 (23%)			
Dropout nach V4						
Visite 4	< 18,5	5 (1%)	1 (3%)	<i>,292</i>	n. s.	0,060
	18,5 - 24,9	296 (38%)	14 (39%)			
	25,0 - 29,9	340 (43%)	13 (36%)			
	≥ 30,0	141 (18%)	8 (22%)			

Visite 1-4: Halton-Freeman-Erweiterung des Fisher's Exact Tests; verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile (z-Spaltenvergleichstest, korrigiert für Multiples Testen nach Bonferroni); * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

3.6.5 Einfluss von Lifestyle-Faktoren auf Dropout

3.6.5.1 Lifestyle

Der Einfluss von Lifestyle-Faktoren (Körpergewicht, sportliche Aktivität, Rauchen) auf den Dropout-Hazard wurde in einer Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten untersucht. Alter, Geschlecht und Bildung wurden ins Modell mitaufgenommen. Detaillierte Informationen zum Modell, das insgesamt signifikant wurde, zeigt Tabelle 41:

Tabelle 41: Lifestyle – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,072	0,010	46,787	1	,000	***	1,074	1,052 - 1,096
Geschlecht (Ref: m)	0,644	0,157	16,829	1	,000	***	1,904	1,400 - 2,589
Bildungsjahre	0,008	0,029	0,083	1	,774	n. s.	1,008	0,953 - 1,067
Gewicht[#]			3,989	3	,263	n. s.		
Untergewicht	0,052	0,721	0,005	1	,942	n. s.	1,053	0,256 - 4,329
leichtes Übergewicht	0,115	0,165	0,486	1	,486	n. s.	1,122	0,812 - 1,551
Adipositas	0,375	0,190	3,888	1	,049	*	1,455	1,002 - 2,113
Rauchen[§]			6,378	2	,041	*		
ehem. Raucher	0,164	0,152	1,164	1	,281	n. s.	1,178	0,875 - 1,588
aktueller Raucher	0,601	0,239	6,331	1	,012	*	1,824	1,142 - 2,913
sportliche Aktivität[§]			8,640	4	,071	n. s.		
<1h Sport/Woche	-0,422	0,274	2,386	1	,122	n. s.	0,655	0,383 - 1,120
1-2h Sport/Woche	-0,440	0,218	4,091	1	,043	*	0,644	0,420 - 0,986
2-4h Sport/Woche	-0,641	0,223	8,308	1	,004	**	0,527	0,340 - 0,814
>4h Sport/Woche	-0,343	0,226	2,299	1	,129	n. s.	0,710	0,456 - 1,106

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 942$): $-2LL$ des Nullmodells = 2839,302; $\chi^2(12) = 78,766$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

[#]Gewicht: Referenz = Normalgewicht; [§]Rauchen: Referenz = Nichtraucher; [§]Sport: Referenz = keine sportliche Aktivität

Daraus lässt sich schließen, dass nicht nur Alter und Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das Dropout-Risiko haben, sondern auch Lifestyle-Faktoren, und zwar Rauchen (aktuelle Raucher haben ein um 82 % erhöhtes Dropout-Risiko gegenüber Nie-Rauchern) und mangelnde sportliche Aktivität (1-4h Sport/Woche senken das Dropout-Risiko um 35-47 %, verglichen mit „keine sportliche Aktivität“). Probanden mit einem Gewicht im Bereich einer Adipositas ($BMI > 30$) haben im Vergleich zu Normalgewichtigen (BMI

18,5 bis 25) ein um 45,5 % erhöhtes Dropout-Risiko. Die Veränderungen des Dropout-Hazards in Prozentwerten zeigt Abbildung 61:

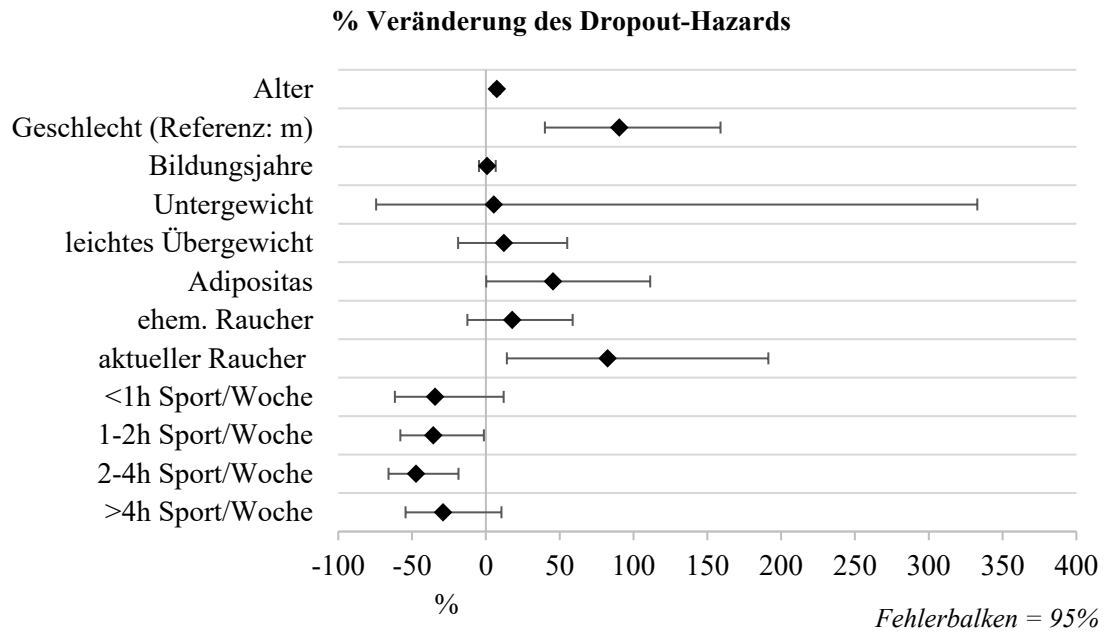


Abbildung 61: Lifestyle – Veränderung des Dropout-Hazards
 Gewicht: Referenz = Normalgewicht; Rauchen: Referenz = Nichtraucher; Sport: Referenz = keine sportliche Aktivität

3.6.5.2 Familienanamnese, Genetik, SN+

In einer Cox-Regression wurde der Einfluss einer positiven Familienanamnese für Parkinson- oder Demenzerkrankungen, Genetik (ApoE4 und Tau-Haplotyp) sowie Hyperchogenität der Substantia Nigra (SN+) geprüft. Als Kontrollvariablen wurden Alter und Geschlecht ins Modell aufgenommen. Details zum Modell enthält Tabelle 42:

Tabelle 42: Risikofaktoren – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95 % KI
Alter	0,068	0,010	46,707	1	<,000	***	1,071	1,050 - 1,092
Geschlecht (Ref.: m)	0,445	0,138	10,446	1	<,000	***	1,561	1,192 - 2,045
Familienanamnese PD	-0,095	0,208	0,207	1	,649	n. s.	0,909	0,604 - 1,368
Familienanamnese Demenz	-0,532	0,164	10,505	1	,001	**	0,588	0,426 - 0,810
SN+	-0,362	0,187	3,768	1	,052	n. s.	0,696	0,483 - 1,004
ApoE4 (Ref.: neg.)	0,264	0,162	2,653	1	,103	n. s.	1,303	0,948 - 1,790
Tau Haplotyp			0,496	2	,780	n. s.		
H1/H2 vs. H1/H1	0,073	0,147	0,249	1	,618	n. s.	1,076	0,807 - 1,435
H2/H2 vs. H1/H1	0,168	0,292	0,331	1	,565	n. s.	1,183	0,668 - 2,095

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 941$): $-2LL$ des Nullmodells = 2998,505; $\chi^2(8) = 78,164$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Im Modell hatte (neben Alter und Geschlecht) nur das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Demenz einen signifikanten Einfluss auf das Dropout-Risiko, und zwar verringert diese das Risiko um 48,6 %. Ein Trend zeigte sich bei SN+ (Vorliegen von SN+ reduziert das Dropout-Risiko). Die Veränderung des Dropout-Risikos durch die Prädiktoren in Prozent zeigt Abbildung 62:

% Veränderung des Dropout Hazards

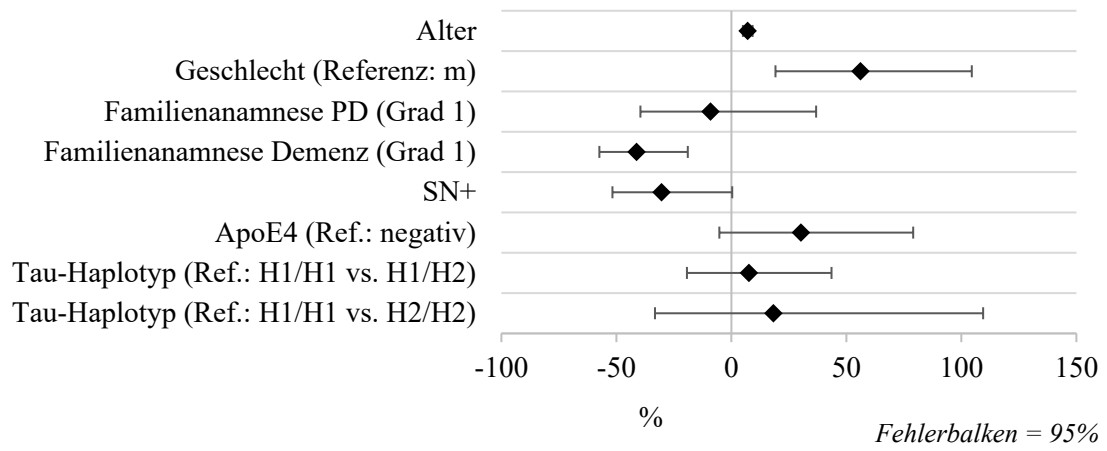


Abbildung 62: Familienanamnese, Genetik und SN+ – Veränderung des Dropout-Hazards

3.7 Prodromal-Symptome

3.7.1 Depression, Hyposmie und RBD

Beim *Prodromalmarker Depression*, definiert durch das Vorliegen einer depressiven Episode in der Vergangenheit und/oder zum Zeitpunkt der Untersuchung) fand sich in keiner Visite ein signifikanter Gruppenunterschied (Tabelle 43):

Tabelle 43: Prodromalmarker Depression

		Teilnahme-Status		df	χ^2	p	Sign. niv.	Φ
		Remainer	Dropout nach V1					
Visite 1	keine Depression	564 (72%)	69 (72%)	1	0,002	>,999	n. s.	-0,001
	Depression	223 (28%)	27 (28%)					
		Dropout nach V2						
Visite 2	keine Depression	551 (70%)	56 (67%)	1	0,230	,706	n. s.	0,016
	Depression	236 (30%)	27 (33%)					
		Dropout nach V3						
Visite 3	keine Depression	543 (69%)	45 (62%)	1	1,670	,236	n. s.	0,044
	Depression	244 (31%)	28 (38%)					
		Dropout nach V4						
Visite 4	keine Depression	540 (69%)	24 (67%)	1	0,061	,855	n. s.	0,009
	Depression	247 (31%)	12 (33%)					

Chi-Quadrat-Tests

Beim *Prodromalmarker Hyposmie* wurde in Visite 1 und 2 wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Remainern und der jeweiligen Dropout-Gruppe gefunden (Tabelle 44), d. h. es scheiden in diesen beiden Visiten Probanden mit einer Hyposmie häufiger vorzeitig aus der Studie aus. Ein Trend in dieselbe Richtung zeigte sich in Visite 3:

Tabelle 44: Prodromalmarker Hyposmie

		Teilnahme-Status			df	χ^2	p	Sign. niv.	Φ
		Remainer	Dropout nach V1	Dropout nach V2					
Visite 1	keine Hyposmie	643 (82%)	65 (71%)		1	7,483	,008	**	0,093
	Hyposmie	137 (18%)	27 (29%)						
		Dropout nach V2							
Visite 2	keine Hyposmie	657 (85%)	57 (71%)		1	10,463	,002	**	0,111
	Hyposmie	114 (15%)	23 (29%)						
		Dropout nach V3							
Visite 3	keine Hyposmie	615 (81%)	49 (71%)		1	4,195	,056	n. s.	0,071
	Hyposmie	142 (19%)	20 (29%)						
		Dropout nach V4							
Visite 4	keine Hyposmie	612 (82%)	28 (80%)		1	0,116	,821	n. s.	0,012
	Hyposmie	132 (18%)	7 (20%)						

Chi-Quadrat-Tests

Probanden mit dem *Prodromalmarker RBD* waren zu keinem Zeitpunkt häufiger in der Dropout-Gruppe zu finden, jedoch besteht in Visite 1 ein Trend in diese Richtung (Tabelle 45):

Tabelle 45: Prodromalmarker RBD

		Teilnahme-Status			df	χ^2	p	Sign. niv.	Φ
		Remainer	Dropout nach V1	Dropout nach V2					
Visite 1	keine RBD	758 (97%)	89 (93%)		1	4,095	,050	n. s.	0,068
	RBD	25 (3%)	7 (7%)						
		Dropout nach V2							
Visite 2	keine RBD	770 (98%)	83 (100%)		1	1,721	,256	n. s.	-0,045
	RBD	16 (2%)	0 (0%)						
		Dropout nach V3							
Visite 3	keine RBD	773 (98%)	70 (96%)		1	1,873	,169	n. s.	0,047
	RBD	14 (2%)	3 (4%)						
		Dropout nach V4							
Visite 4	keine RBD	763 (97%)	35 (97%)		1	0,009	>,999	n. s.	0,003
	RBD	24 (3%)	1 (3%)						

Chi-Quadrat-Tests

3.7.2 Anzahl der Prodromalmarker

Betrachtet man die Anzahl der Prodromalmarker (Depression, Hyposmie und RBD) – siehe Abbildung 63, Tabelle 46 –, so zeigte sich

- bei Visite 1 ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen der Remainer- und der „Dropout nach V1“-Gruppe; Dropouts haben in dieser Visite häufiger 3 Prodromalmarker als Remainer;
- bei Visite 2 ein Trend („Dropouts nach V2“ haben seltener keinen oder einen Prodromalmarker als Remainer);
- bei Visite 3, dass „Dropouts nach V3“ häufiger 2 oder 3 Prodromalmarker haben;
- bei Visite 4, dass „Dropouts nach V4“ häufiger 2 Prodromalmarker haben.

Daraus lässt sich schließen, dass das Vorliegen von Prodromalmarkern bei Dropouts insgesamt häufiger ist als bei Remainern.

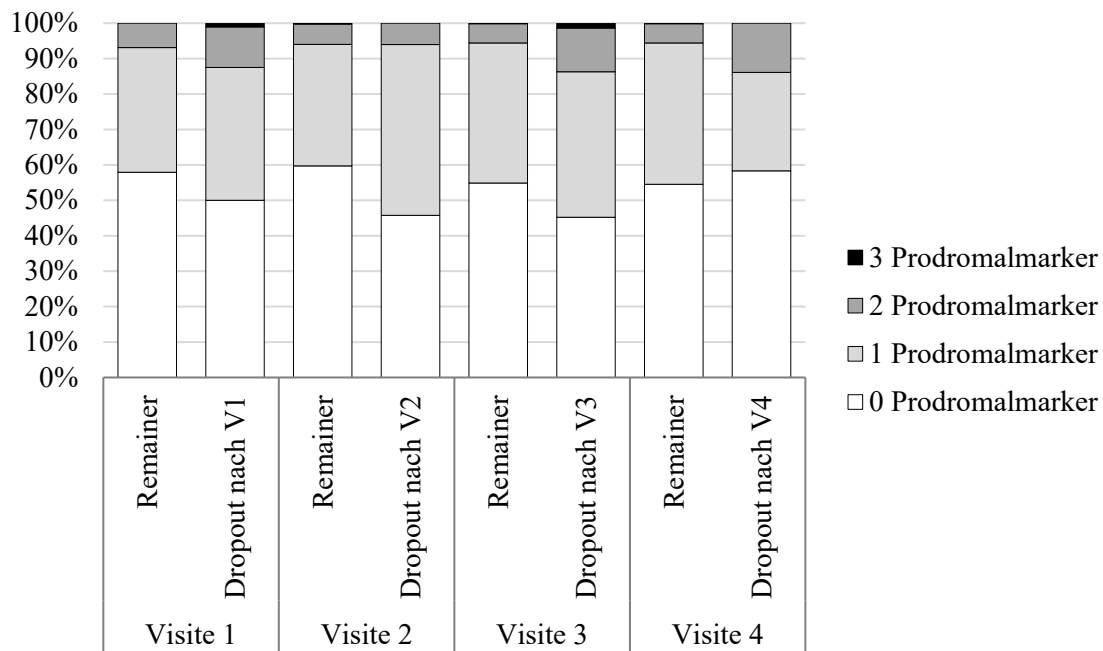


Abbildung 63: Anzahl der Prodromalmarker

Tabelle 46: Anzahl der Prodromalmarker

		Teilnahme-Status		<i>p</i>	Sign. niv.	Cramér's V
		Remainer	Dropout nach V1			
Visite 1	kein Prodromalmarker	456 (58%) ^a	48 (50%) ^a	,035	*	0,115
	1 Prodromalmarker	277 (35%) ^a	36 (38%) ^a			
	2 Prodromalmarker	54 (7%) ^a	11 (11%) ^a			
	3 Prodromalmarker	0 (0%) ^a	1 (1%) ^b			
		Dropout nach V2				
Visite 2	kein Prodromalmarker	470 (60%)	38 (46%)	,070	n. s.	0,088
	1 Prodromalmarker	270 (34%)	40 (48%)			
	2 Prodromalmarker	45 (6%)	5 (6%)			
	3 Prodromalmarker	2 (0%)	0 (0%)			
		Dropout nach V3				
Visite 3	kein Prodromalmarker	432 (55%) ^a	33 (45%) ^a	,022	*	0,112
	1 Prodromalmarker	311 (40%) ^a	30 (41%) ^a			
	2 Prodromalmarker	43 (5%) ^a	9 (12%) ^b			
	3 Prodromalmarker	1 (0%) ^a	1 (1%) ^b			
		Dropout nach V4				
Visite 4	kein Prodromalmarker	429 (55%)	21 (58%)	,099	n. s.	0,083
	1 Prodromalmarker	314 (40%)	10 (28%)			
	2 Prodromalmarker	43 (5%)	5 (14%)			
	3 Prodromalmarker	1 (0%)	0 (0%)			

Visite 1-4: Halton-Freeman-Erweiterung des Fisher's Exact Tests

verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile (z-Spaltenvergleichstest, korrigiert für Multiples Testen nach Bonferroni)

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

3.7.3 Prodromal PD Probability

In Visite 1 bis 3 fanden sich bezüglich der „Prodromal PD Probability“ signifikante Gruppenunterschiede mit kleiner Effektstärke (Abbildung 64, Tabelle 47):

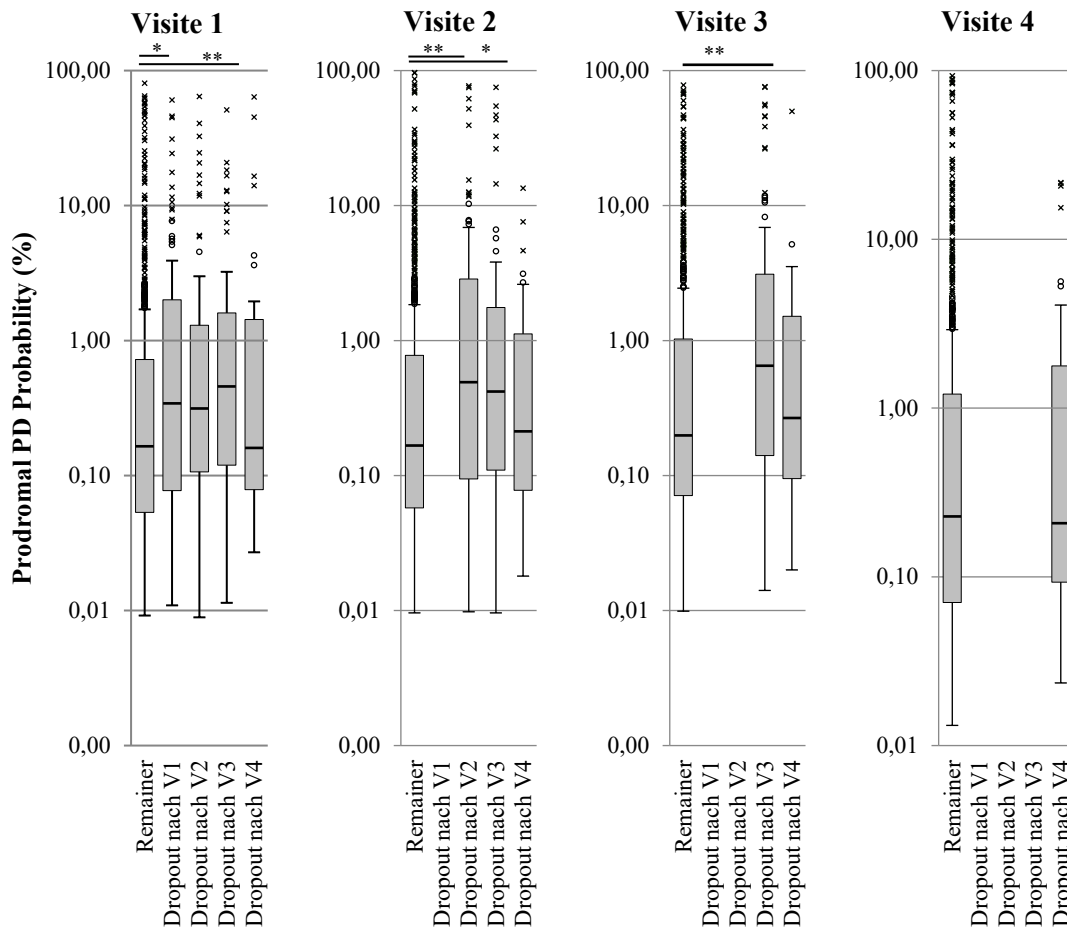


Abbildung 64: Prodromal PD Probability im Querschnitt (Visiten) Boxplots mit logarithmischer Skala

Tabelle 47: Prodromal PD Probability – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	Kruskal-Wallis H	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1075	4	15,975	< ,001	***	0,011	klein
Visite 2	979	3	13,543	< ,001	***	0,011	klein
Visite 3	896	2	10,789	,002	**	0,010	-
Visite 4	823	1	0,254	,401	n. s.	0,000	-

Kruskal-Wallis-H-Tests

Die Post-Hoc-Tests zeigten,

- dass sich die Gruppe „Dropout nach V3“ in Visite 1 bis 3 signifikant von der Remainer-Gruppe unterscheidet (Dropout > Remainer; Visite 1: $p=,009$; Visite 2: $p=,016$; Visite 3: $p=,001$);
- in Visite 1 signifikant höhere Werte bei „Dropouts nach V1“ im Vergleich zu den Remainern ($p=,034$);
- in Visite 2 signifikant höhere Werte bei „Dropouts nach V2“ im Vergleich zu den Remainern ($p=,006$).

In Visite 2 und 3 hatten die jeweiligen Dropouts signifikant häufiger als die Remainer-Gruppe „Prodromal PD Probability“-Werte ≥ 30 (Fisher's Exact Test: Visite 2: 6 % vs. 2 %, $p=,022$; Visite 3: 10 % vs. 2 %, $p=,002$) und ≥ 50 (Fisher's Exact Test: Visite 2: 5 % vs. 1 %, $p=,028$; Visite 3: 5 % vs. 1 %, $p=,014$). In Visite 2 und 3 befindet sich also ein im Vergleich zu den Remainern erhöhter Anteil von Probanden mit einer wahrscheinlichen neurodegenerativen Synucleinopathie in den Dropout-Gruppen.

3.7.4 Einfluss von Prodromalmarkern für Neurodegeneration auf Dropout

3.7.4.1 Prodromalmarker (Art)

Im ersten Modell wurde untersucht, ob die Art der Prodromalmarker (Depression, Hyposmie, RBD) einen signifikanten Einfluss auf Dropout hat. Im Modell, das insgesamt signifikant wurde, zeigte sich beim Prodromalmarker Hyposmie eine Hazard Ratio von 1,608, d. h. bei Vorliegen einer Hyposmie ist das Dropout-Risiko um 60,8 % erhöht (Tabelle 48, Abbildung 65):

Tabelle 48: Art der Prodromalmarker – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,064	0,009	50,727	1	,000	***	1,066	1,047 - 1,085
Geschlecht (Ref.: m)	0,402	0,126	10,223	1	,001	***	1,495	1,168 - 1,912
Depression	0,126	0,134	0,888	1	,346	n. s.	1,134	0,873 - 1,474
Hyposmie	0,475	0,140	11,505	1	,001	**	1,608	1,222 - 2,116
RBD	0,315	0,327	0,930	1	,335	n. s.	1,370	0,722 - 2,598

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 962$): $-2LL$ des Nullmodells = 3635,662; $\chi^2(5) = 83,905$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

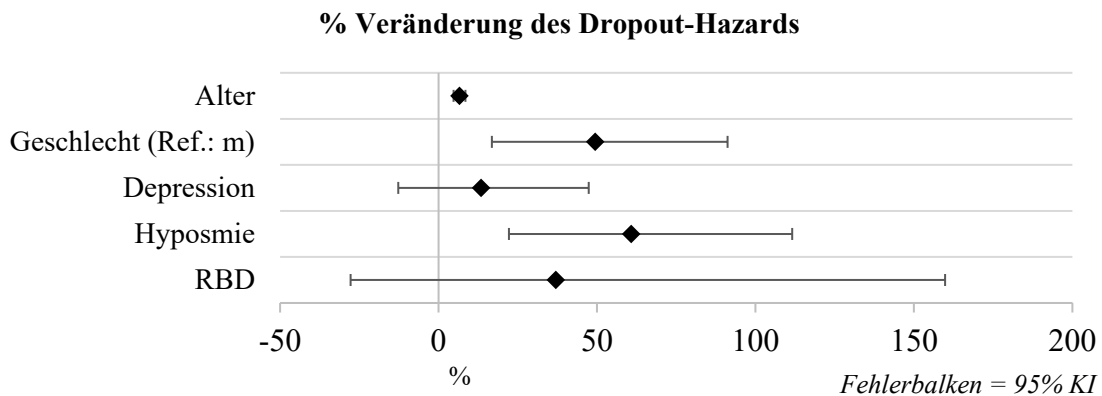


Abbildung 65: Art der Prodromalmarker – Veränderung des Dropout-Hazards

3.7.4.2 Prodromalmarker (Anzahl)

Im zweiten Modell wurde die Anzahl der Prodromalmarker als Prädiktor für Dropout untersucht. Das Gesamtmodell wurde signifikant ($p < ,001$). Über den signifikanten Einfluss von Alter und Geschlecht hinaus haben Probanden mit 2 Prodromalmarkern im Vergleich zu Probanden ohne Prodromalmarker ein um 75,4 % erhöhtes Dropout-Risiko (Tabelle 49, Abbildung 66):

Tabelle 49: Anzahl der Prodromalmarker - Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,071	0,009	68,238	1	<,001	***	1,073	1,055 - 1,091
Geschlecht (Ref.: m)	0,417	0,120	12,060	1	,001	***	1,517	1,199 - 1,920
Prodromalmarker (Anzahl)			9,500	3	,023	*		
1 vs. 0 Prodromalmarker	0,176	0,126	1,949	1	,163	n. s.	1,193	0,931 - 1,528
2 vs. 0 Prodromalmarker	0,562	0,201	7,780	1	,005	*	1,754	1,182 - 2,604
3 vs. 0 Prodromalmarker	0,950	0,713	1,773	1	,183	n. s.	2,585	0,639 - 10,458

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 1075$): -2LL des Nullmodells = 3959,171; $\chi^2(5) = 91,783$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

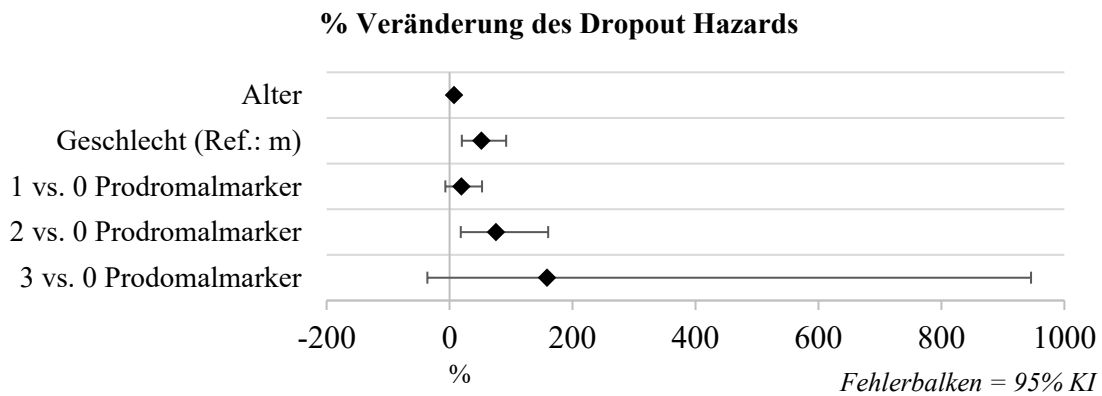


Abbildung 66: Anzahl der Prodromalmarker – Veränderung des Dropout-Hazards

3.7.4.3 Prodromalmarker (Gruppe)

In einem dritten Modell wurden die Prodromalmarker-Gruppen als Prädiktoren für Dropout untersucht. Das Modell als Ganzes wurde signifikant ($p < ,001$). Obwohl der Overall-Test für „Prodromalmarker (Gruppe)“ nur einen Trend zeigt ($p = ,068$), erhöhte die Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen HYP und DEP+HYP das Dropout-Risiko um 45,7 bzw. 74 % (Tabelle 50, Abbildung 67):

Tabelle 50: Prodromalmarker-Gruppe - Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,069	0,009	62,425	1	<,001	***	1,071	1,053 - 1,089
Geschlecht (Ref.: m)	0,439	0,122	13,011	1	<,001	***	1,551	1,222 - 1,968
Prodromalmarker (Gruppe)			13,164	7	,068	n. s.		
DEP	0,053	0,153	0,120	1	,729	n. s.	1,054	0,781 - 1,424
HYP	0,377	0,165	5,191	1	,023	*	1,457	1,054 - 2,015
RBD	-0,530	1,005	0,279	1	,598	n. s.	0,588	0,082 - 4,215
DEP+HYP	0,554	0,230	5,816	1	,016	*	1,740	1,109 - 2,730
DEP+RBD	0,649	0,418	2,409	1	,121	n. s.	1,914	0,843 - 4,343
HYP+RBD	0,419	0,714	0,345	1	,557	n. s.	1,521	0,375 - 6,166
DEP+HYP+RBD	0,958	0,713	1,805	1	,179	n. s.	2,607	0,644 - 10,548

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 1075$): $-2LL$ des Nullmodells = 3959,171; $\chi^2(9) = 95,839$; $p < ,001$; * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Prodromalmarker (Gruppe): Referenz ist jeweils die Gruppe „keine Prodromalmarker“

DEP = Depression, HYP = Hyposmie, RBD = REM-Schlafverhaltensstörung

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

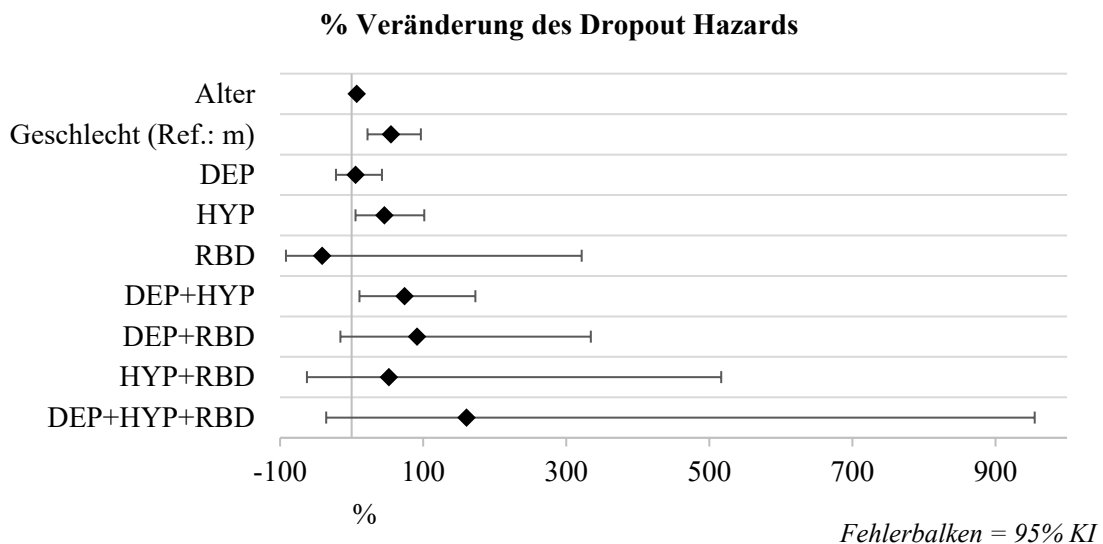


Abbildung 67: Prodromalmarker-Gruppen – Veränderung des Dropout-Hazards
 Prodromalmarker (Gruppe): Referenz ist jeweils die Gruppe „keine Prodromalmarker“
 DEP = Depression, HYP = Hyposmie, RBD = REM-Schlafverhaltensstörung

3.7.4.4 Prodromal PD Probability

Im vierten Modell wurde der Einfluss der „Prodromal PD Probability“ auf das Dropout-Risiko untersucht. Wie Tabelle 51 zeigt, wurden alle drei ins Modell aufgenommene Prädiktoren signifikant (Alter, Geschlecht und Prodromal PD Probability):

Tabelle 51: Prodromal PD Probability – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95 % KI
Alter	0,067	0,009	56,843	1	<,001	***	1,069	1,051 - 1,088
Geschlecht (Ref.: m)	0,472	0,121	15,174	1	<,001	***	1,603	1,264 - 2,032
Prodromal PD Probability	0,010	0,004	5,203	1	,023	*	1,010	1,001 - 1,018

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (N = 1075): -2LL des Nullmodells = 3959,171; $\chi^2(3) = 88,918$; $p <,001$

* = $p <,05$; ** = $p <,01$; *** = $p <,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Die Prodromal PD Probability hat einen sehr kleinen, aber signifikanten Einfluss auf das Dropout-Risiko (eine Veränderung des Prodromal PD Probability Scores um 1 führt zu einer Erhöhung des Dropout-Hazards um 1 %), und das selbst dann, wenn Alter und Geschlecht als Kontrollvariablen ins Modell aufgenommen werden (Abbildung 68):

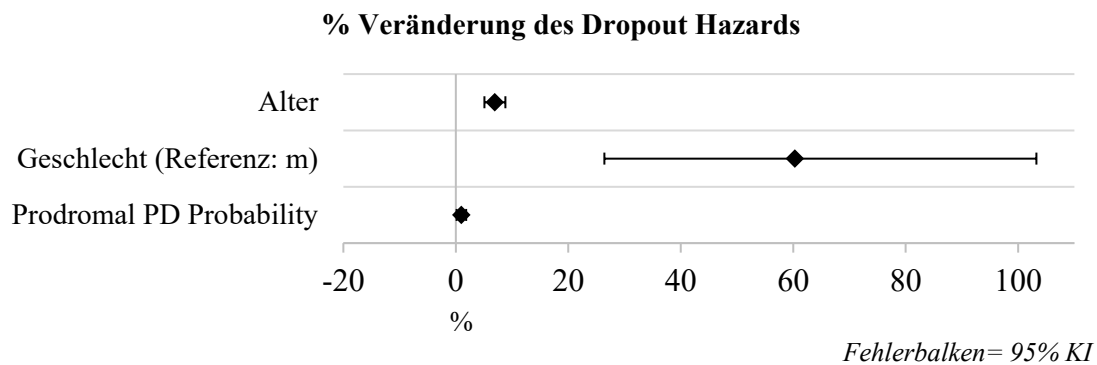


Abbildung 68: Prodromal PD Probability – Veränderung des Dropout-Hazards

3.8 Depressivität

3.8.1 Geriatric Depression Scale (15 item-Version)

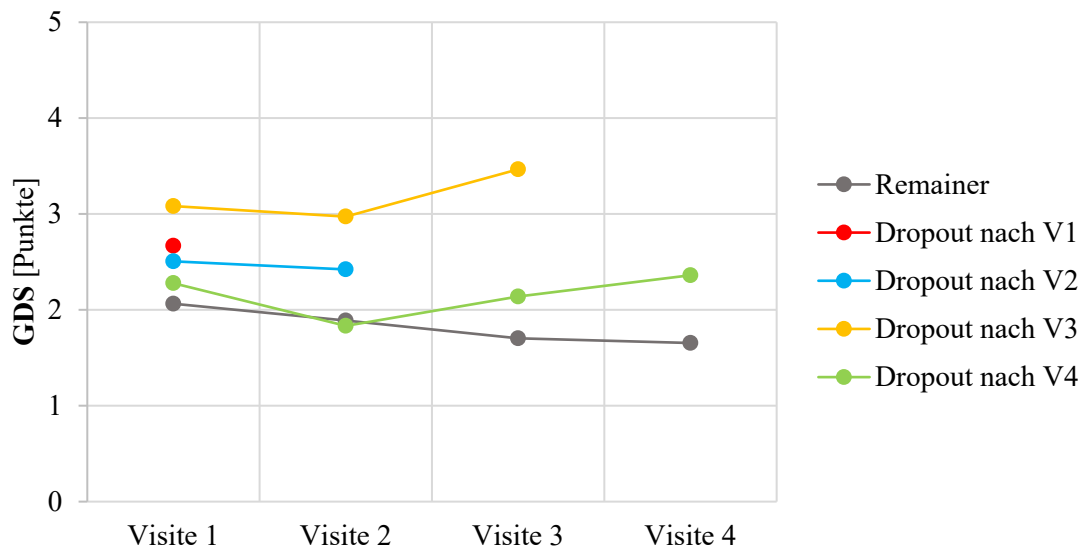


Abbildung 69: GDS im Verlauf
Mittelwerte der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Die Mittelwerte aller Gruppen bewegen sich durchgehend unterhalb des empfohlenen Cut-Offs von ≥ 6 , der auf das Vorliegen von Depressivität hinweisen würde. In Visite 1 bis 3 konnten signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Tabelle 52):

Tabelle 52: GDS – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1070	4 (135,996)	2,615	,038	**	0,012	klein
Visite 2	979	3 (101,638)	3,363	,022	*	0,015	klein
Visite 3	896	2 (67,976)	10,563	<,001	***	0,041	klein
Visite 4	823	1 (821)	3,315	,069	n. s.	0,004	-

Einfaktorielle Varianzanalyse (Visite 1 bis 3: Welch-Test); Visite 4: t-Test

Die Post-Hoc-Tests (siehe auch Abbildung 70) deckten auf, dass dies wesentlich durch die Gruppe „Dropout nach V3“ verursacht ist. Diese hat

- in Visite 1 tendenziell höhere GDS-Werte als Remainer ($p=,076$),
- in Visite 2 signifikant höhere GDS-Werte als Remainer ($p=,028$),
- was sich in Visite 3 wiederholt ($p<,001$), wo auch der Unterschied auch zur „Dropout nach V4“-Gruppe signifikant wird (Dropout nach V3 > Dropout nach V4; $p=,046$).

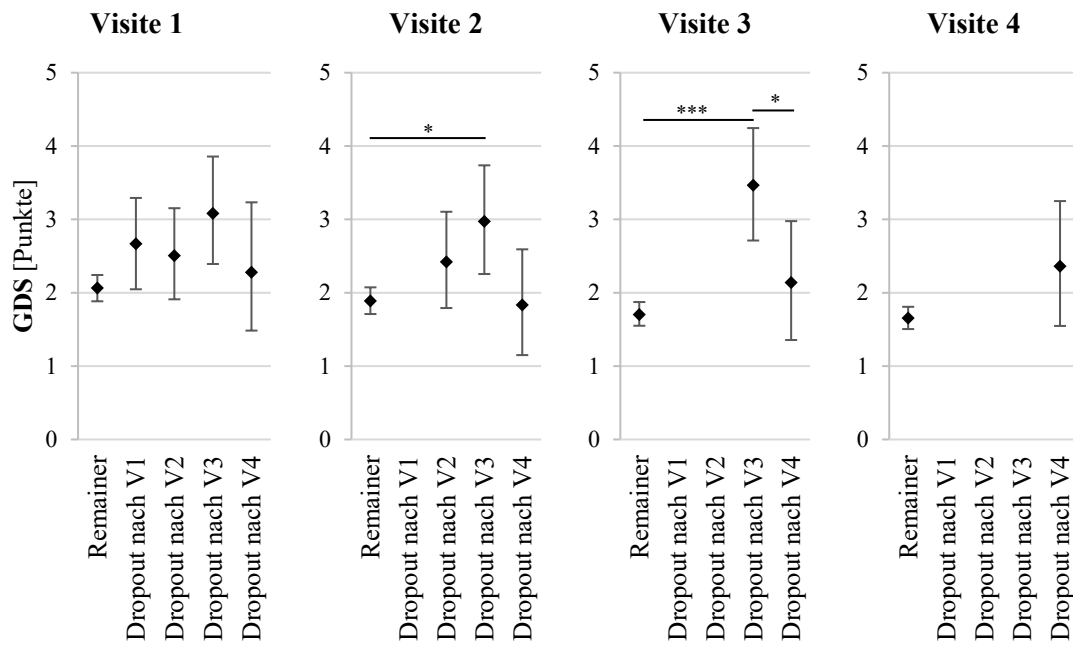


Abbildung 70: GDS im Querschnitt (Visiten)
 Mittelwerte der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Details zu den Post-Hoc-Tests (Mittlere Differenzen, Standardfehler, exakte p-Werte, 95 % Konfidenzintervalle) finden sich im Anhang in einer ausführlichen Tabelle (Anhang 7).

3.8.2 Einfluss von Depressivität auf Dropout

In einer Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten wurde das Modell mit den drei demographischen Prädiktoren und dem Prädiktor GDS (Summe) signifikant (Tabelle 53); für den GDS (Summe) zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf Dropout:

Tabelle 53: Depressivität - Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,071	0,008	69,715	1	<,001	***	1,073	1,056 - 1,091
Geschlecht (Ref.: m)	0,293	0,128	5,273	1	,022	*	1,341	1,044 - 1,722
Bildungsjahre	-0,055	0,024	5,326	1	,021	*	0,947	0,903 - 0,992
GDS	0,097	0,019	26,117	1	<,001	***	1,102	1,062 - 1,143

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (N = 1070): -2LL des Nullmodells = 3956,170; $\chi^2(4) = 115,566$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Wie Abbildung 71 zeigt, erhöht – über den Einfluss von Alter, Geschlecht und Bildung hinaus – jeder GDS-Punkt mehr das Dropout-Risiko um 10,2 %:

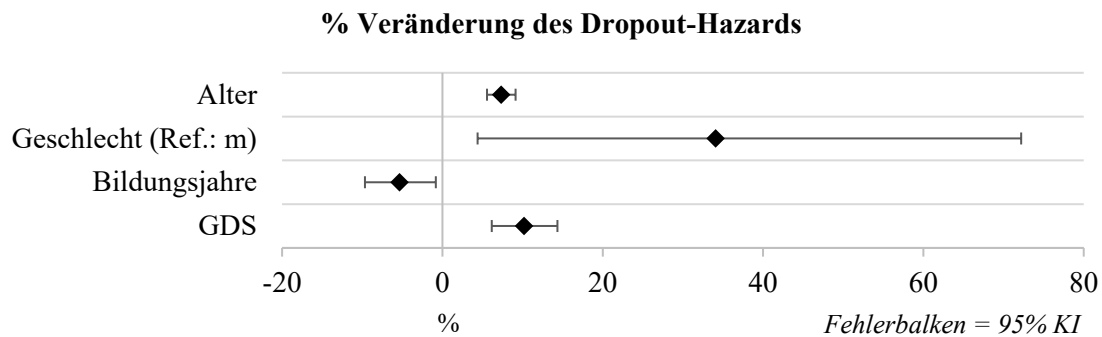


Abbildung 71: Depressivität – Veränderung des Dropout-Hazards

3.9 Gesundheitszustand

Wie Abbildung 72 und Tabelle 54 zeigen, gab es nur zu Visite 1 einen signifikanten Unterschied zwischen Remainern und Dropouts, was die Anzahl der Medikamente angeht, und damit auch indirekt die Anzahl medikamentös behandelter Vorerkrankungen:

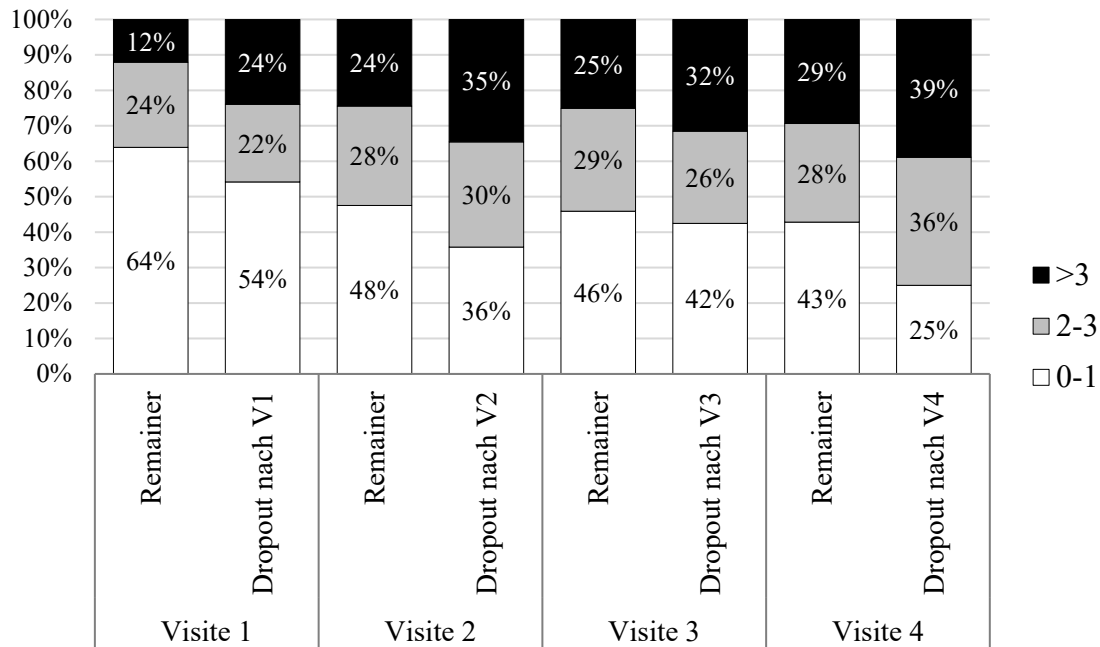


Abbildung 72: Anzahl der Medikamente (Remainer vs. Dropout-Gruppen)

Tabelle 54: Anzahl der Medikamente

		Teilnahme-Status		df	χ^2	p	Sign. niv.	Cramérs V
		Remainer	Dropout nach V1					
Visite 1	0-1	503 (64%) ^a	52 (54%) ^a	2	10,505	,006	**	0,109
	2-3	189 (24%) ^a	21 (22%) ^a					
	> 3	95 (12%) ^a	23 (24%) ^b					
Dropout nach V2								
Visite 2	0-1	374 (48%)	30 (37%)	2	4,740	,094	n. s.	0,074
	2-3	220 (28%)	24 (29%)					
	> 3	192 (24%)	28 (34%)					
Dropout nach V3								
Visite 3	0-1	360 (46%)	31 (42%)	2	1,497	,484	n. s.	0,042
	2-3	228 (29%)	19 (26%)					
	> 3	196 (25%)	23 (32%)					
Dropout nach V4								
Visite 4	0-1	335 (43%)	9 (25%)	2	4,524	,110	n. s.	0,074
	2-3	217 (28%)	13 (36%)					
	> 3	229 (29%)	14 (39%)					

Visite 1-4: Chi-Quadrat-Tests

Visite 1: verschiedene hochgestellte Buchstaben zeigen signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts in der jeweiligen Zeile (z-Spaltenvergleichstest, korrigiert für Multiples Testen nach Bonferroni)

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Zusätzlich zur Anzahl der Medikamente wurde die Art der Medikamente und deren Einfluss auf das Dropout-Risiko untersucht. Auf Querschnittsebene (siehe auch ausführliche Tabelle im Anhang, Anhang 11) fanden sich relativ unsystematisch Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts; z. B. hatten Dropouts zu Visite 1 und 2 signifikant häufiger Antihypertensiva und Medikamente gegen COPD/chronisches Asthma, während Dropouts nach V3 signifikant häufiger Antidepressiva einnahmen. Benzodiazepine waren ab Visite 3 bei Dropouts häufiger zu finden. Ginkgo-Präparate wurden bereits ab Visite 2 signifikant häufiger von Dropouts angegeben.

3.9.1 Einfluss der Anzahl der Medikamente auf Dropout

Eine Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten zeigte keinen Einfluss der Anzahl der Medikamente auf das Dropout-Risiko (Tabelle 55 und Abbildung 73):

Tabelle 55: Medikamente – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,066	0,009	53,611	1	<,001	***	1,068	1,049 - 1,087
Geschlecht (w vs. m)	0,340	0,127	7,135	1	,008	**	1,405	1,095 - 1,803
Bildungsjahre	-0,052	0,024	4,591	1	,032	*	0,950	0,906 - 0,996
Medikamente (Anzahl)	0,035	0,027	1,715	1	,190	n. s.	1,035	0,983 - 1,091

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 1064$): $-2LL$ des Nullmodells = 3939,051; $\chi^2(4) = 86,359$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

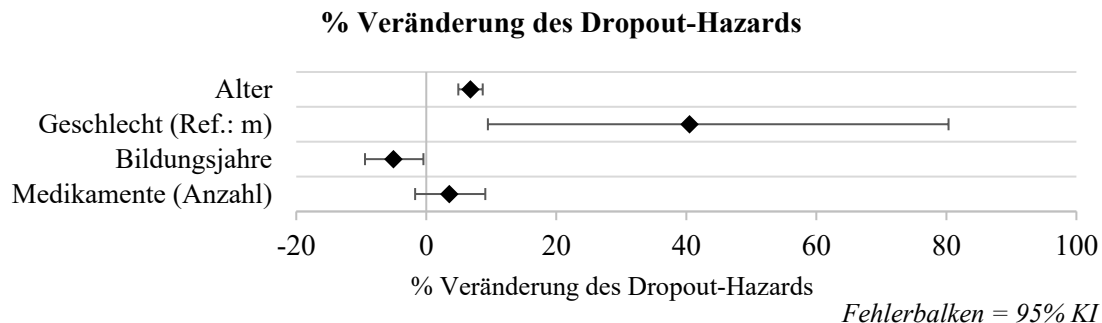


Abbildung 73: Medikamente – Veränderung des Dropout-Hazards

Weitere Cox-Regressionsanalysen mit zeitabhängigen Kovariaten für einzelne Medikamentengruppen zeigten, dass bei Aufnahme von Alter, Geschlecht und Bildungsjahren in die Modelle nur Calcium-Antagonisten und Ginkgo-Präparate mit einem erhöhten Drop-out-Hazard assoziiert sind (Tabelle 56):

Tabelle 56: Einfluss verschiedener Medikamentengruppen auf Dropout

	Hazard Ratio[§]	<i>p</i>	Hazard Ratio^{§#}	<i>p</i>
Antihypertensiva	1,463	,001	1,140	,291
• Betablocker	1,419	,013	1,109	,471
• ACE-Hemmer	0,961	,819	0,822	,236
• AT1-Antagonisten	1,295	,090	1,068	,670
• Calcium-Antagonisten	1,877	<,001	1,445	,033
TAH	1,157	,330	0,927	,625
Schilddrüsenhormone	1,214	,159	1,043	,767
Antidiabetika	1,517	,066	1,427	,118
Lipidsenker	1,171	,279	1,019	,899
Beta2-Mimetika	1,568	,128	1,322	,346
inhal. Glucocorticoide	1,050	,281	1,239	,469
Antidepressiva	1,206	,305	1,202	,316
• SSRI	0,981	,953	1,146	,674
• SSNRI	0,827	,706	0,808	,673
• trizyklische AD	1,425	,229	1,179	,563
• tetrayklische AD	1,633	,234	1,557	,283
Antiepileptika	0,432	,149	0,510	,246
Benzodiazepine	1,717	,190	1,637	,235
Ginkgo	1,462	<,001	1,644	,045

§ Cox-Regressionen (einzeln für jede Medikamentengruppe) mit zeitabhängigen Kovariaten ($N=1065$);

mit Alter, Geschlecht und Bildungsjahren im Modell

ACE = Angiotensin Converting Enzyme; AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1; TAH: Thrombozytenaggregationshemmer; SSRI = Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; AD = Antidepressiva

3.10 Funktionelle Mobilität

3.10.1 Timed Up and Go (TUG)

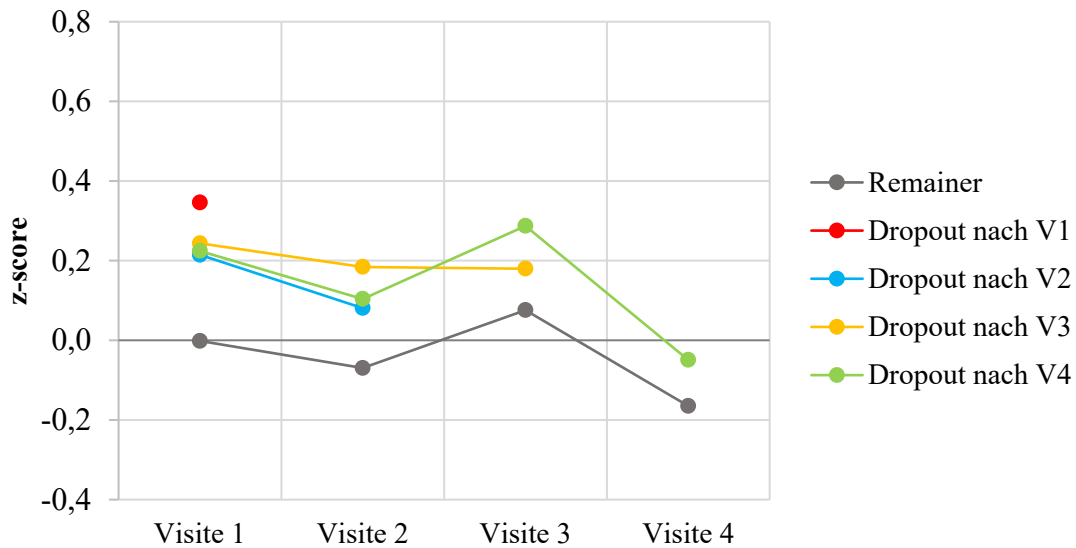


Abbildung 74: Timed Up and Go im Verlauf
z-scores der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Beim TUG bedeuten höhere z-scores schlechtere Werte (also eine langsamere Bewältigung der Aufgabe). Dropouts nach V1 waren bei ihrer einzigen Visite signifikant schlechter (also langsamer) als Remainer. Alle Gruppen bewegen sich über die vier Visiten hinweg auf einem relativ stabilen Niveau, mit einer leichten Verbesserung der Remainer und Dropouts zu Visite 4 (schnellere Bewältigung der Aufgabe).

Nur in Visite 1 zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede mit einer kleinen Effektstärke, und zwar waren die „Dropouts nach V1“ signifikant langsamer als die Remainer ($p=,004$), siehe Tabelle 57 und Abbildung 75:

Tabelle 57: Timed Up and Go – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1073	4 (1068)	4,999	,001	**	0,018	klein
Visite 2	973	3 (97,862)	1,353	,262	n. s.	0,005	-
Visite 3	858	2 (66,014)	1,032	,362	n. s.	0,002	-
Visite 4	762	1 (760)	0,445	,505	n. s.	0,001	-

ANOVAs (Visite 2 und 3: Welch-Test); Visite 4: t-Test

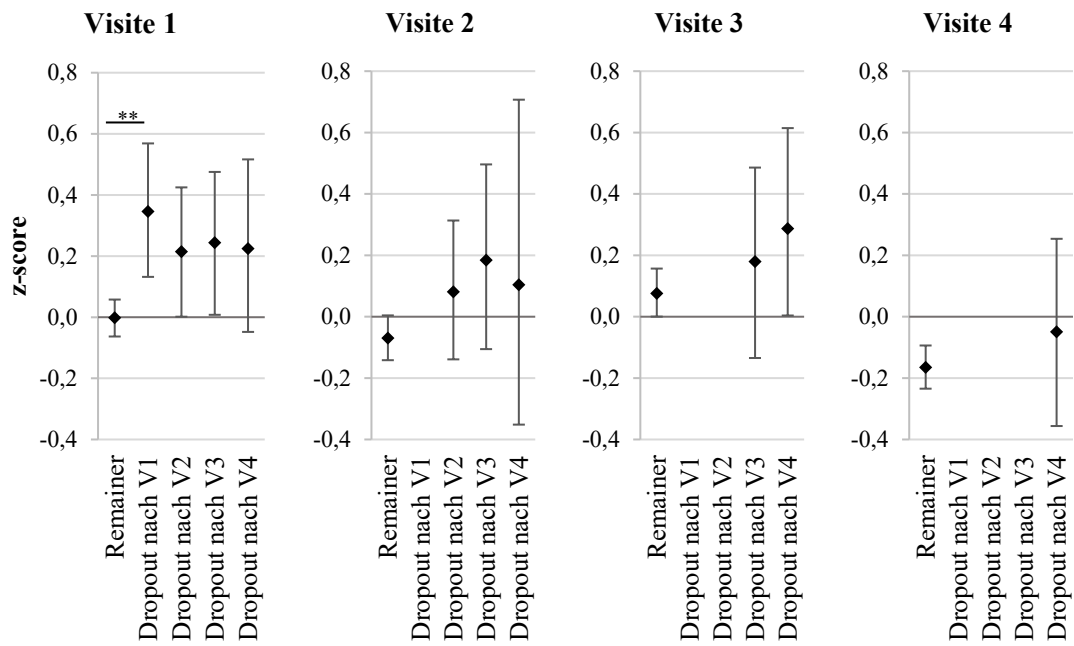


Abbildung 75: Timed Up and Go im Querschnitt (alle Visiten)
 z-scores der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Details zu den Post-Hoc-Tests finden sich in einer ausführlichen Tabelle im Anhang (Anhang 8).

3.10.2 Gehgeschwindigkeit

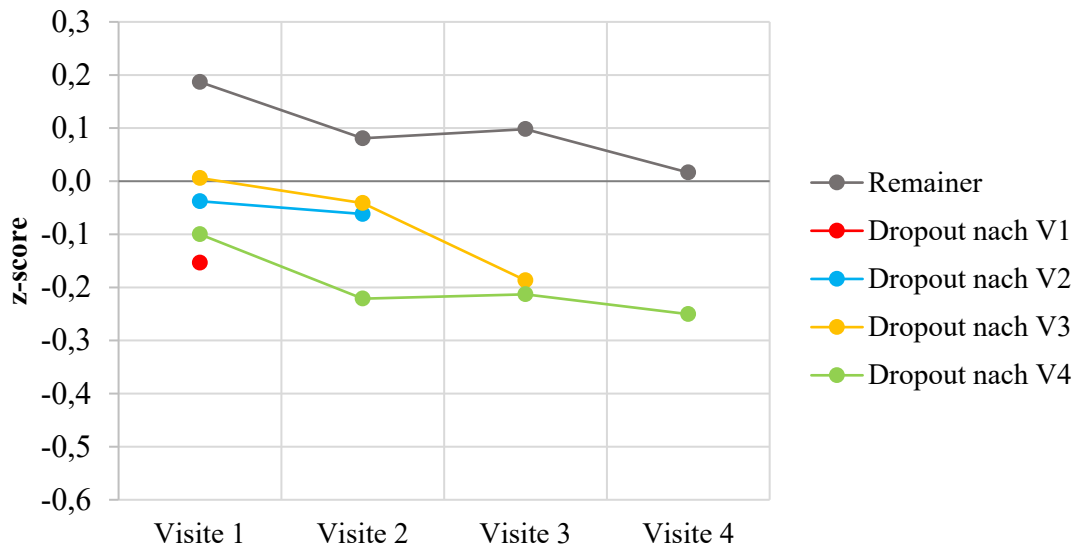


Abbildung 76: Gehgeschwindigkeit (selbstgewähltes Tempo) im Verlauf z-score der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Die z-scores der Gehgeschwindigkeit aller Gruppen (bis auf die „Dropouts nach V1“, die bei Visite 1 die schlechteste Gruppe war) nehmen im Verlauf ab. Obwohl die ANOVAs bei Visite 1, 2 und 3 signifikante Gruppenunterschiede mit einer kleinen Effektstärke fanden (Tabelle 58), zeigten die Post-Hoc-Tests jedoch, dass sich nur bei Visite 1 Remainer und „Dropouts nach V1“ unterscheiden (Dropouts gehen langsamer, $p = ,031$).

Tabelle 58: Gehgeschwindigkeit (normales Tempo) – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effektstärke
Visite 1	1069	4 (135,080)	3,232	,014	*	0,013	klein
Visite 2	969	3 (969)	3,395	,009	**	0,006	-
Visite 3	884	2 (68,737)	4,472	,015	*	0,010	klein
Visite 4	805	1 (760)	2,302	,130	n. s.	0,003	-

ANOVAs (Visite 1 und 3: Welch-Test); Visite 4: t-Test

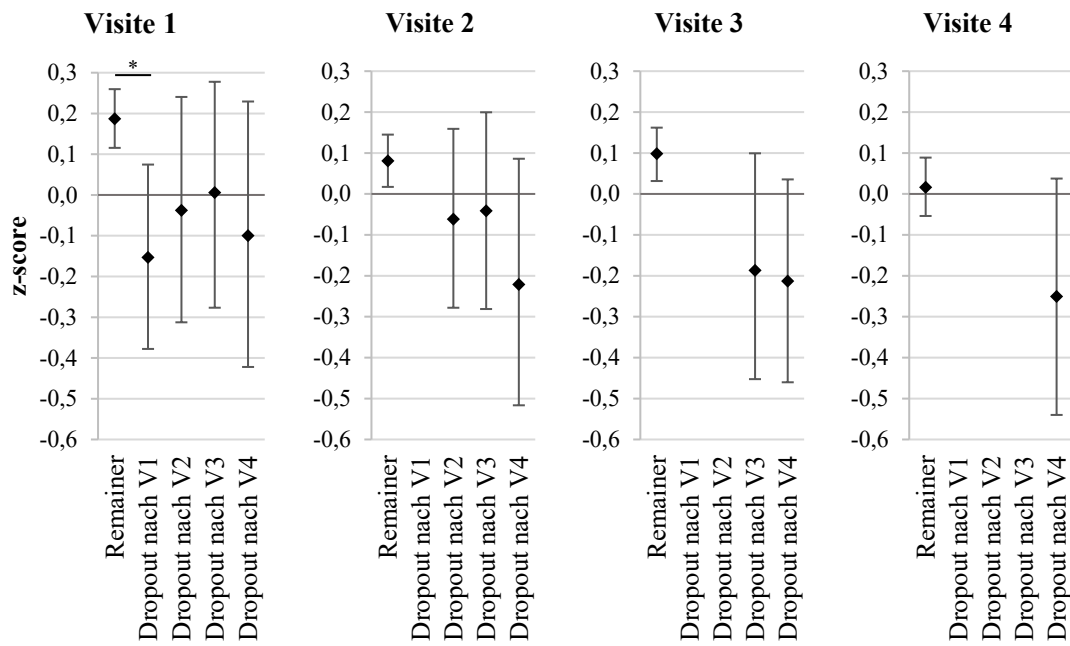


Abbildung 77: Gehgeschwindigkeit (selbstgewähltes Tempo) im Querschnitt (alle Visiten)
 z-scores der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI (aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Im Anhang finden sich Details zu den Post-Hoc-Tests in einer ausführlichen Tabelle (Anhang 9).

3.10.3 Funktionelle Reichweite

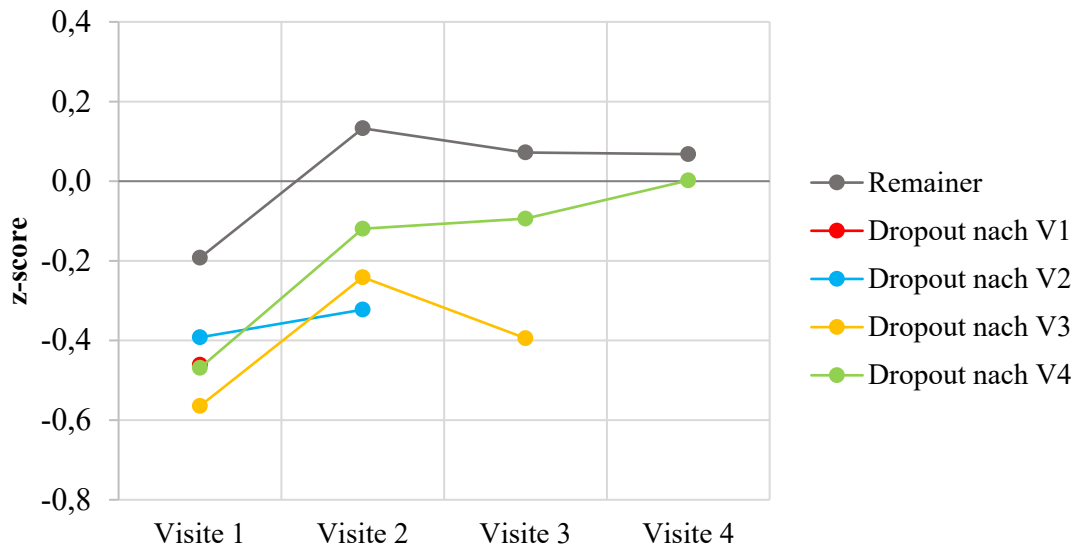


Abbildung 78: Funktionelle Reichweite im Verlauf
z-scores der Remainer- und Dropout-Gruppen, alle Visiten

Alle Gruppen (bis auf die Dropouts nach V1) erreichen von Visite 1 zu Visite 2 eine Verbesserung ihrer funktionellen Reichweite (= höhere z-scores). Während sich die Remainer- und die „Dropout nach V4“-Gruppe relativ stabil halten können, kommt es bei den Dropouts nach V3 zu einer Verschlechterung bei ihrer letzten Visite.

Tabelle 59: Funktionelle Reichweite – Gruppenvergleiche auf Querschnittsebene (Visiten)

	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Sign. niv.	η^2	Effekt- stärke
Visite 1	1070	4 (1068)	4,348	,002	**	0,016	klein
Visite 2	965	3 (961)	8,545	<,001	***	0,026	klein
Visite 3	851	2 (348)	7,193	<,001	***	0,017	klein
Visite 4	761	1 (759)	0,111	,740	n. s.	0,000	-

Visite 1-3: ANOVAS, Visite 4: t-Test

Im Querschnitt zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede bei Visite 1 bis 3. Die Post-Hoc-Tests deckten auf, dass bei Visite 1 die „Dropouts nach V3“ signifikant weniger funktionelle Reichweite hatten als die Remainer ($p=,023$); dieser Unterschied fand sich auch bei Visite 2 ($p=,010$) und 3 ($p=,001$). Bei Visite 2 zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Remainern und „Dropouts nach V2“ ($p<,001$).

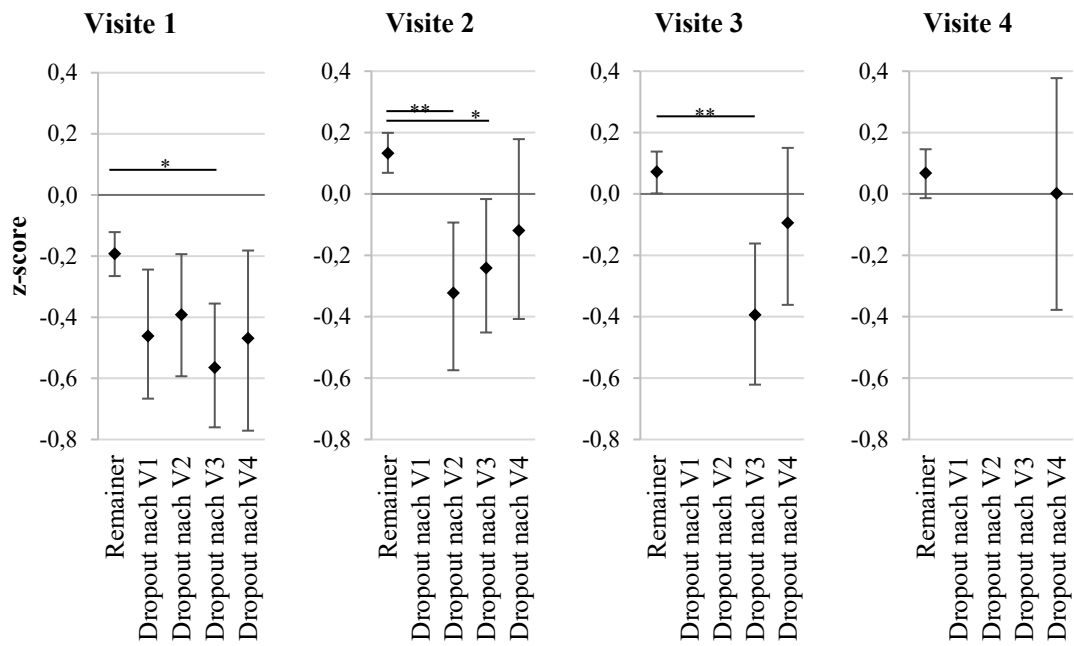


Abbildung 79: Funktionelle Reichweite im Querschnitt (alle Visiten)
 z-scores der Gruppen; Fehlerbalken: 95% KI aus Bootstrapping (1000 Stichproben))
 * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Für Details zu den Post-Hoc-Tests (Mittlere Differenzen, Standardfehler, exakte p-Werte, 95 % Konfidenzintervalle) sei an dieser Stelle auf die ausführliche Tabelle im Anhang verwiesen (Anhang 10).

3.10.4 Einfluss der funktionellen Mobilität auf Dropout

Im Modell mit drei Tests für die funktionelle Mobilität ergab sich ein signifikanter Einfluss auf das Dropout-Risiko durch die „Funktionelle Reichweite“ (eine Standardabweichung mehr reduziert das Dropout-Risiko um 22,6 %) und ein Trend für die Gehgeschwindigkeit (eine um eine Standardabweichung höhere Gehgeschwindigkeit senkt das Dropout-Risiko um 12,6 %). Der „Timed Up and Go“-Test hatte im Modell keinen Einfluss auf Dropout.

Tabelle 60: Funktionelle Mobilität - Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Functional Reach (z-score)	-0,256	0,065	15,522	1	,000	***	0,774	0,681 - 0,879
Timed Up and Go (z-score)	0,080	0,067	1,425	1	,233	n. s.	1,083	0,950 - 1,234
Gehgeschwindigkeit (z-score)	-0,135	0,071	3,662	1	,056	n. s.	0,874	0,761 - 1,003

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (N = 896): -2LL des Nullmodells = 3501,425; $\chi^2(3) = 29,736$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

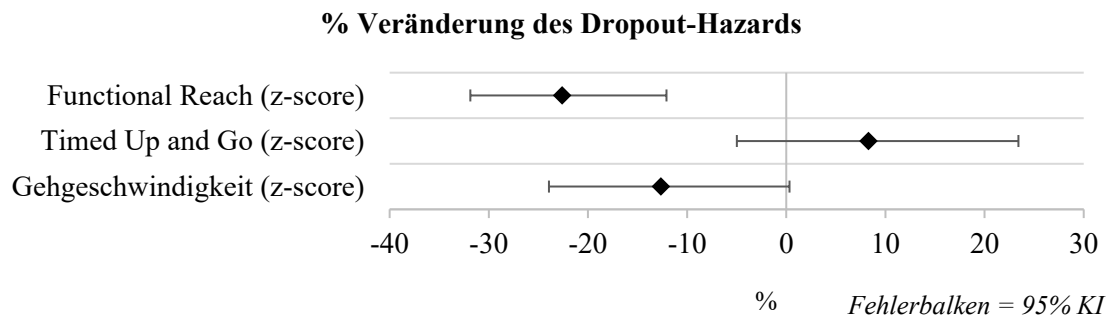


Abbildung 80: Funktionelle Mobilität – Veränderung des Dropout-Hazards

3.11 Persönlichkeit

Im „10 Item Big Five Inventory“ (BFI-10) finden sich in den z-Werten nur in der Skala „Neurotizismus“ signifikante Unterschiede zwischen „Remainer“- und „Dropout“-Gruppe ($p=,039$), mit höheren Werten in der „Dropout“-Gruppe; es besteht jedoch nach Cohen kein Effekt ($\eta^2 = 0,004$).

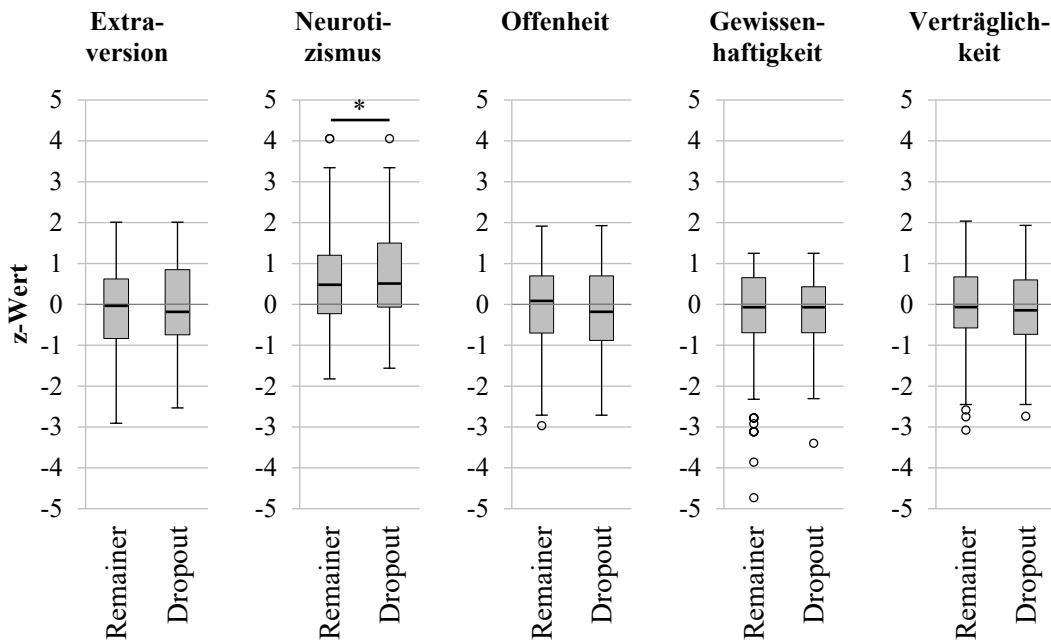


Abbildung 81: Big-5 Dimensionen (Boxplots Remainer- vs. Dropout-Gruppe)

Tabelle 61: Big-5 Dimensionen

	Teilnahme-Status		U	z	p	Sign. niv.	η^2
	Remainer (n = 786)	Dropout (n = 189)					
Extraversion	-0,034	-0,183	71745,500	-0,702	,482	n. s.	-
Neurotizismus	0,480	0,510	67097,000	-2,068	,039	*	0,004
Offenheit	0,085	-0,181	69234,500	-1,560	,119	n. s.	-
Gewissenhaftigkeit	-0,070	-0,070	74145,500	-0,151	,880	n. s.	-
Verträglichkeit	-0,067	-0,145	70963,500	-0,954	,340	n. s.	-

Mann-Whitney-U-Tests; angegeben sind Mediane asymptotische p-Werte; * = $p <,05$; ** = $p <,01$; *** = $p <,001$

3.11.1 Einfluss von Persönlichkeitsfaktoren auf Dropout

Mittels einer Cox-Regression wurde der Einfluss der Big-5-Persönlichkeitsdimensionen auf den Dropout-Hazard untersucht. Das Modell mit allen fünf Dimensionen war insgesamt nicht signifikant, jedoch zeigte sich ein Trend für Extraversion (je extravertierter, desto höher der Dropout-Hazard) und ein Trend für Neurotizismus (je höher, desto größer der Dropout-Hazard):

Tabelle 62: Persönlichkeit – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Extraversion	0,143	0,074	3,772	1	,052	n. s.	1,154	0,999 - 1,334
Neurotizismus	0,136	0,071	3,672	1	,055	n. s.	1,145	0,997 - 1,316
Offenheit	-0,105	0,071	2,200	1	,138	n. s.	0,901	0,784 - 1,034
Gewissenhaftigkeit	0,039	0,079	0,245	1	,621	n. s.	1,040	0,890 - 1,215
Verträglichkeit	-0,056	0,079	0,492	1	,483	n. s.	0,946	0,810 - 1,105

Cox-Regression ($N = 973$): $-2LL$ des Nullmodells: 2559,560; $\chi^2(5) = 9,086$; $p = ,106$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Abbildung 82 zeigt die Veränderung des Dropout-Hazards durch die Big-5-Persönlichkeitsfaktoren:

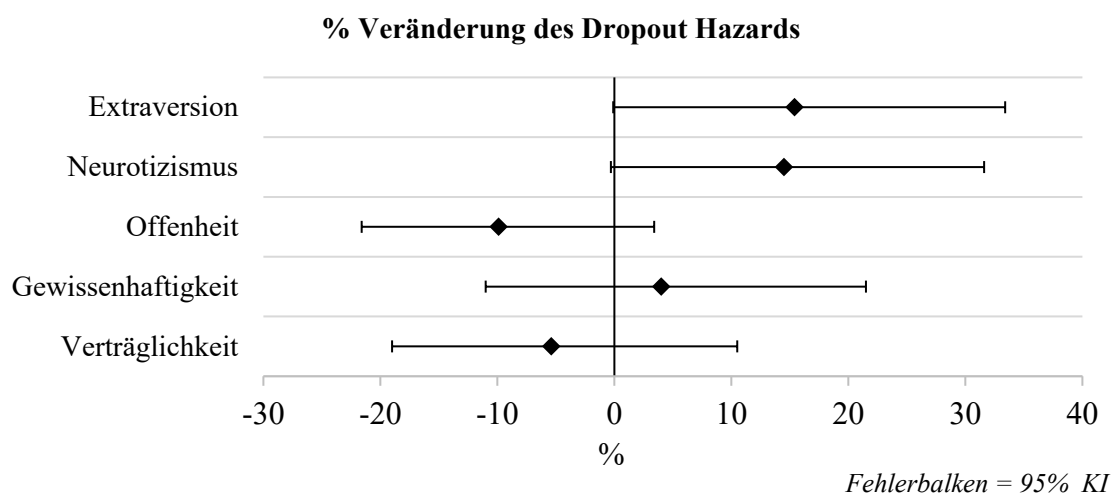


Abbildung 82: Persönlichkeit – Veränderung des Dropout-Hazards

3.12 Motivation

Bei den Fragen zur Motivation zur Teilnahme an der TREND-Studie zeigte sich nur bei Frage 1 („Ich habe Interesse an Forschung.“) ein signifikanter Unterschied ($p=,003$) zwischen der „Remainer“- und der „Dropout“-Gruppe (Dropouts interessieren sich weniger für Forschung). Ebenfalls signifikant ist der Unterschied zwischen den Gruppen, was die „Teilnahme des (Ehe)partners in TREND“ anbelangt ($p=,009$) (Dropouts haben häufiger zusammen mit einem Partner an TREND teilgenommen).

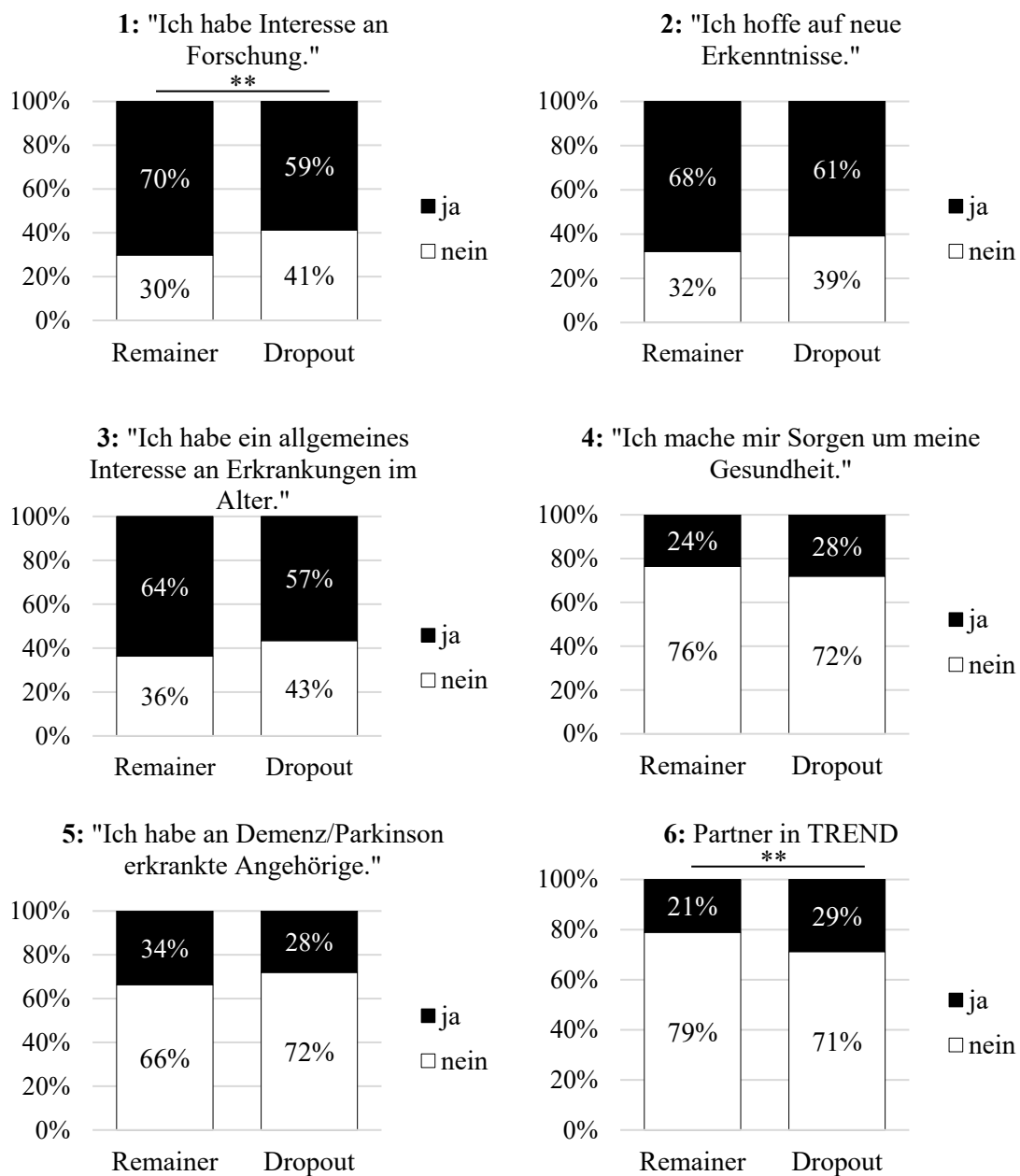


Abbildung 83: Motivation zur Studienteilnahme (Remainer vs. Dropout-Gruppe)

Tabelle 63: Motivation zur Studienteilnahme

1: "Ich habe Interesse an Forschung."	Teilnahme-Status		df	χ^2	p	Sign. niv.	ϕ
	Remainer	Dropout					
nein	235 (30%)	78 (41%)	1	9,107	,003	**	-0,097
ja	552 (70%)	111 (59%)					
2: "Ich hoffe auf neue Erkenntnisse."							
nein	253 (32%)	74 (39%)	1	3,358	,072	n. s.	-0,059
ja	534 (68%)	115 (61%)					
3: "Ich habe ein allgemeines Interesse an Erkrankungen im Alter."							
nein	286 (36%)	82 (43%)	1	3,221	,079	n. s.	-0,057
ja	501 (64%)	107 (57%)					
4: "Ich mache mir Sorgen um meine Gesundheit."							
nein	602 (76%)	136 (72%)	1	1,700	,220	n. s.	0,042
ja	185 (24%)	53 (28%)					
5: "Ich habe an Demenz/Parkinson erkrankte Angehörige."							
nein	522 (66%)	136 (72%)	1	2,199	,138	n. s.	-0,047
ja	265 (34%)	53 (28%)					
6: "Mein Partner/Angehörige/ Bekannte macht auch mit."							
nein	621 (79%)	205 (71%)	1	7,073	,009	**	0,081
ja	166 (21%)	83 (29%)					

Chi-Quadrat-Tests

Anmerkung: Der Fragebogen zur Motivation wurde in TREND erst ab 2013 (FU2) eingesetzt, weshalb von Dropouts, die bereits nach BL oder FU1 aus der Studie ausgeschieden sind und bei denen die Daten nicht nacherhoben werden konnten, diese Daten fehlen; die Stichprobengröße beträgt hier $N = 979$. Item 6 konnte mit Hilfe von Angaben aus der Probandenliste ergänzt werden ($N = 1075$).

3.12.1 Einfluss der Teilnahme-Motivation auf Dropout

Ein Cox-Regressionsmodell mit zeitabhängigen Kovariaten, in das auch Alter, Geschlecht und Bildungsjahre aufgenommen wurden, erwies sich als signifikant ($p < ,001$). Wie Tabelle 64 und Abbildung 84 zeigen, hatte die Teilnahme-Motivation „Ich habe ein allgemeines Interesse an Erkrankungen im Alter“ über den Einfluss von Alter und Geschlecht hinaus einen signifikanten Einfluss auf das Dropout-Risiko (je höher das Interesse, desto geringer das Dropout-Risiko):

Tabelle 64: Teilnahme-Motivation – Einfluss auf den Dropout-Hazard

	B	SE	Wald	df	p	Sign. niv.	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,094	0,011	67,915	1	<,001	***	1,099	1,074 - 1,123
Geschlecht	0,595	0,161	13,554	1	<,001	***	1,812	1,321 - 2,487
Bildungsjahre	-0,023	0,030	0,578	1	,447	n. s.	0,978	0,922 - 1,036
Interesse an Forschung	-0,247	0,161	2,370	1	,124	n. s.	0,781	0,570 - 1,070
Hoffnung auf neue Erkenntnisse	-0,009	0,162	0,003	1	,956	n. s.	0,991	0,721 - 1,362
allg. Interesse an Alterserkrankungen	-0,436	0,153	8,095	1	,004	**	0,647	0,479 - 0,873
Sorgen um eigene Gesundheit	0,242	0,163	2,210	1	,137	n. s.	1,274	0,926 - 1,754
betroffene Angehörige	-0,090	0,170	0,278	1	,598	n. s.	0,914	0,655 - 1,276
Partner macht auch mit	0,214	0,166	1,665	1	,197	n. s.	1,238	0,895 - 1,713

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 976$): -2LL des Nullmodells: 2574,332; $\chi^2(9) = 107,704$; $p < ,001$; * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

% Veränderung des Dropout-Hazards

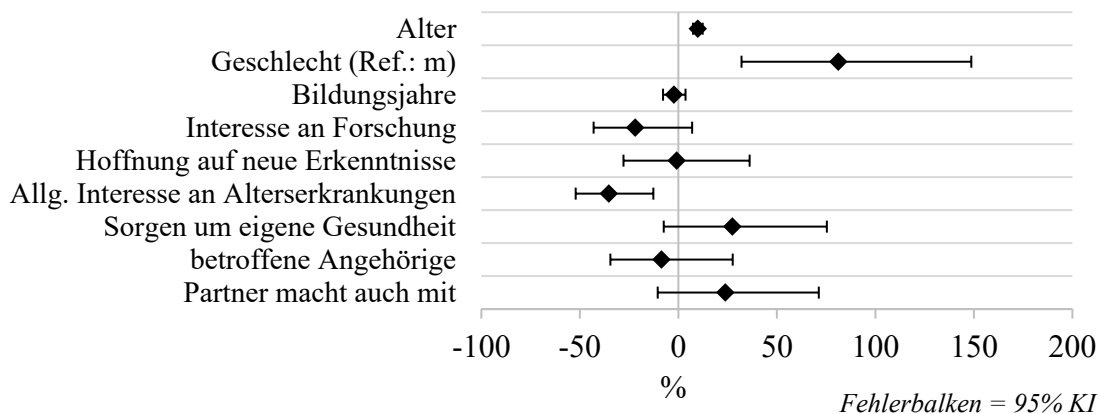


Abbildung 84: Teilnahme-Motivation – Veränderung des Dropout-Hazards

3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse der Querschnittsanalysen

Tabelle 65: Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts auf Querschnittsebene

		visi- ten- unab- hängig (Drop- out vs. Remai- ner)	Visite 1 (Drop- out nach V1 vs. Remai- ner)	Visite 2 (Drop- out nach V2 vs. Remai- ner)	Visite 3 (Drop- out nach V3 vs. Remai- ner)	Visite 4 (Drop- out nach V4 vs. Remai- ner)
Demographie	Alter		↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
	Geschlecht (w)	↑↑			↑	↑
	Bildungsjahre	↓↓↓	↓↓↓			
	höchster Schulabschluss	***				
	Volks-/Hauptschule	↑	↑			
	Realschule					
	FH-Reife	↓				
	Abitur					
	höchster beruflicher Abschluss	***				
	ungelernt	↑	↑			
Ausbildung	↓					
Akademiker	↓	↓				
Familienstand					**	
ledig						
verheiratet						
getrennt lebend oder geschieden						
verwitwet					↑	
Kognition	memory domain		↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	
	language domain		↓↓	↓	↓↓	
	executive function domain		↓↓↓		↓↓↓	
	visuospatial domain					
	CERAD Summenscore		↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	
	amnesic MCI		***	***	**	**
	no aMCI		↓		↓	
	aMCI ≤ -1 SD			↑	↑	
	aMCI ≤ -1,5 SD			↑	↑	↑
	MCI-Form		***	***	***	
	no MCI		↓			
	naMCI _{sd}			↓		
	naMCI _{md}				↑	
	aMCI _{sd}				↑	
	aMCI _{md}		↑	↑	↑	
SMI		*			*	
no SMI						
SMI without worries						
SMI with worries		↓		↑	↑	

		visi- ten- unab- hängig (Drop- out vs. Remai- ner)	Visite 1 (Drop- out nach V1 vs. Remai- ner)	Visite 2 (Drop- out nach V2 vs. Remai- ner)	Visite 3 (Drop- out nach V3 vs. Remai- ner)	Visite 4 (Drop- out nach V4 vs. Remai- ner)
Motorik	UPDRS III (motor part)					
	Mild Parkinsonian Signs (MPS)					↑
Risiko- faktoren	Pos. Familienanamnese (PD)					
	Pos. Familienanamnese (De- menz)	↓↓↓				
	SN+					
	ApoE4-Trägerstatus					
	Tau Haplotyp					
	BMI			*		
	< 18,5					
	18,5 - 24,9			↓		
	25,0 - 29,9					
	30,0+			↑		
	Rauchen		***			
	Nie-Raucher					
	ehemalige Raucher		↓			
	aktuelle Raucher		↑			
	Sportliche Aktivität		**			
	kein Sport		↑			
	<1h/Woche					
	1-2h/Woche					
	2-4h/Woche					
	>4h/Woche					
Prodromal- marker	Depression					
	Hyposmie		↑↑	↑↑		
	RBD					
	Anzahl der Prodromalmarker		*		*	
	0 PM					
	1 PM					
	2 PM					↑
	3 PM		↑			↑
	Prodromal PD Probability		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	
Depressivität	GDS				↑↑↑	
Gesundheit	Medikamente (Anzahl)		↑			
Funktionelle Mobilität	Functional Reach			↓↓↓	↓↓	
	Timed Up and Go		↑↑↑			
	Gehgeschwindigkeit		↓			

		visi- ten- unab- hängig (Drop- out vs. Remai- ner)	Visite 1 (Drop- out nach V1 vs. Remai- ner)	Visite 2 (Drop- out nach V2 vs. Remai- ner)	Visite 3 (Drop- out nach V3 vs. Remai- ner)	Visite 4 (Drop- out nach V4 vs. Remai- ner)
Persönlich- keit	Big-Five	Extraversion				
		Neurotizismus	↑			
		Offenheit				
		Gewissenhaftigkeit				
		Verträglichkeit				
Motivation		Interesse an Forschung	⇓			
		Hoffnung auf neue Erkenntnisse				
		allg. Interesse an Alterserkrankungen				
		Sorgen um Gesundheit an Demenz/Parkinson erkrankte Angehörige				
		Partner macht auch mit	⇓			
			⇓			

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** $p < ,001$

ein Pfeil: $p < ,05$; zwei Pfeile: $p < ,01$; drei Pfeile: $p < ,001$

Die Richtung der Pfeile gibt die Richtung des Unterschieds an, mit der Referenz „Remainer“. So zeigen die Pfeile bei „Alter“ also, dass Dropouts bei Visite 1 bis 4 signifikant älter sind als Remainer.

3.14 Gesamtmodelle

In den bisherigen Regressionsanalysen wurden die Prädiktoren thematisch in Gruppen aufgeteilt und jeweils in eigenen Modellen untersucht. Ein Gesamtmodell mit allen 38 Prädiktoren gleichzeitig ist zwar möglich, unterliegt aber der Einschränkung, dass Fälle, bei denen bei mindestens einem Prädiktor zu mindestens einem Zeitpunkt ein Wert fehlt, technisch bedingt automatisch aus den Analysen ausgeschlossen werden. Was dies für die folgenden Modelle bedeutet, zeigt Tabelle 66:

Tabelle 66: verfügbare Fälle für Gesamtmodelle (Regressionen)

	insgesamt verfügbar	bei keinem Prädiktor fehlende Werte	verfügbar für Regressions- modelle
	<i>N</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
gesamt	1075	492	46 %
Remainer	787	417	53 %
Dropouts (alle)	288	75	26 %
Dropout nach V1	96	4	4 %
Dropout nach V2	83	23	28 %
Dropout nach V3	73	26	36 %
Dropout nach V4	36	22	61 %

D. h. die folgenden Modelle (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten und binär-logistische Regression) können nur mit 46 % der eigentlich zur Verfügung stehenden Fälle gerechnet werden (53 % der Remainer und 26 % der Dropouts). Insbesondere von den Dropouts nach Visite 1 können nur 4 % eingeschlossen werden.

3.14.1 Gesamtmodell 1 (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten)

Als erstes Gesamtmodell wurde eine Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten gerechnet, in die 38 Prädiktoren aufgenommen wurden. Das Modell als Ganzes erwies sich als signifikant ($p < ,001$). Abbildung 85 auf der folgenden Seite zeigt das Ergebnis.

Einen signifikanten Einfluss auf Dropout haben im Modell Demographie (Alter, Geschlecht), Kognition (memory und executive function domain), Lifestyle-Faktoren (Adipositas, sportliche Aktivität), Depressivität (GDS) und die Teilnahme-Motivation (Interesse an Forschung, allgemeines Interesse an Alterserkrankungen). Ein Trend zeigt sich für einen weiteren Lifestyle-Faktor (Rauchen), die Anzahl der Medikamente, den Persönlichkeitsfaktor „Verträglichkeit“ und die Teilnahme-Motivation „Partner nimmt ebenfalls an TREND teil“. Eine ausführliche Ergebnistabelle befindet sich bei Anhang 12.

Gesamtmodell 1 (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten)

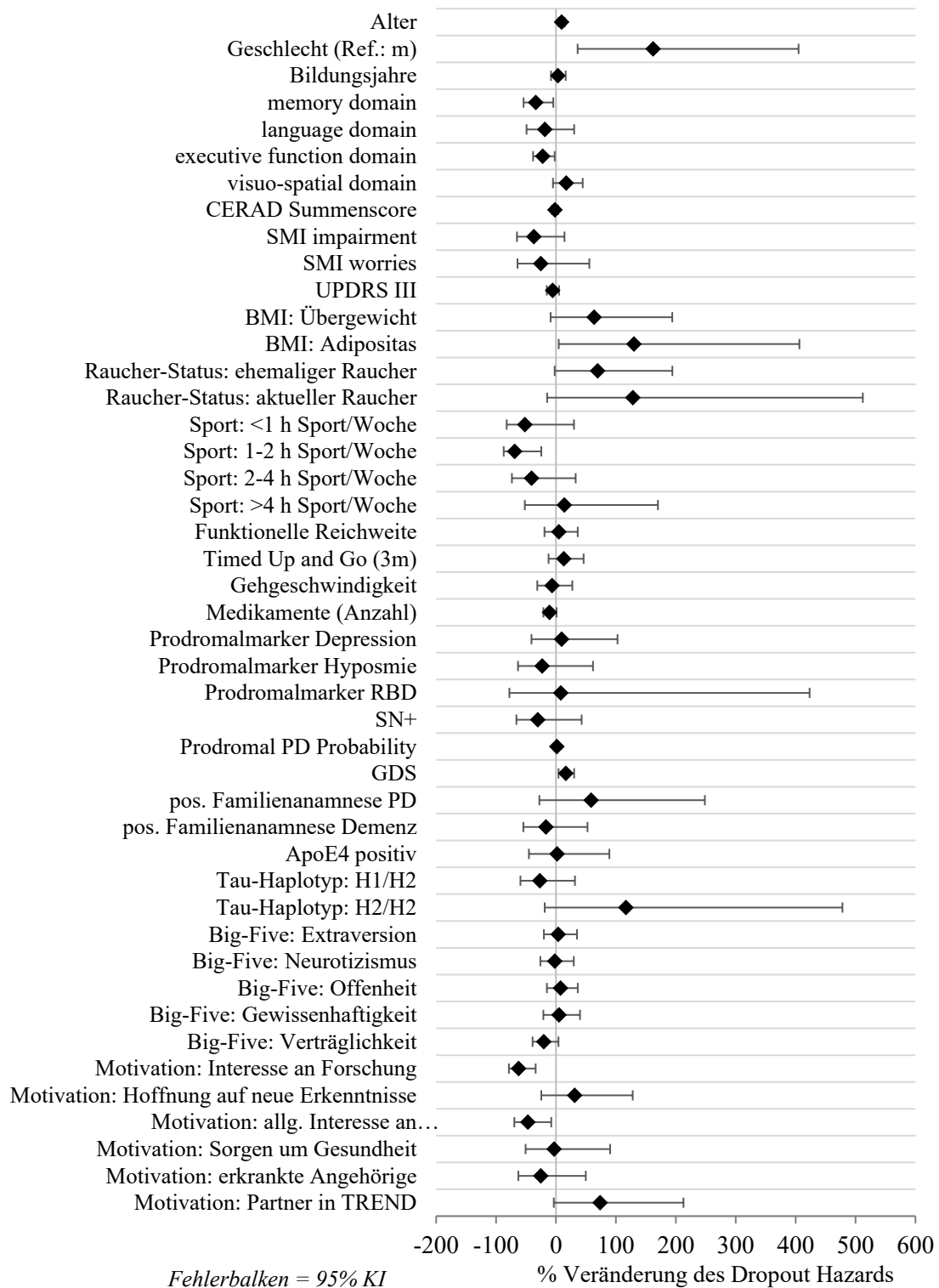


Abbildung 85: Gesamtmodell 1 (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten)
 Gewicht: Referenz = Normalgewicht; Rauchen: Referenz = Nichtraucher; Sport: Referenz = keine sportliche Aktivität; Tau-Haplotyp: Referenz = H1/H1
 Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 492$: 75 Dropouts, 417 Remainer), Methode = ENTER: $-2LL$ des Nullmodells = 921,446; $\chi^2(45) = 129,592$; $p < ,001$

3.14.2 Gesamtmodell 2 (binär-logistische Regression)

In einem zweiten Modell wurde eine binär-logistische Regression mit Daten aus Visite 1 gerechnet. Damit soll untersucht werden, welche bereits bei Visite 1 vorliegenden Daten Einfluss auf das Dropout-Risiko haben (Änderungen von Variablen im Studienverlauf bleiben also unberücksichtigt). Das Modell als Ganzes wurde signifikant ($p < ,001$).

Signifikanten Einfluss auf Dropout hatten Demographie (Alter, Geschlecht), Kognition (executive function domain, CERAD Summenscore), Sorgen um eine subjektiv wahrgenommene Gedächtnisbeeinträchtigung (SMI worries), die Lifestyle-Faktoren Rauchen und Sport, Depressivität (GDS), der Persönlichkeitsfaktor „Verträglichkeit“ sowie zwei Teilnahme-Motivationsgründe (Interesse an Forschung, allgemeines Interesse an Alterserkrankungen). Ein Trend zeigte sich für die Funktionelle Reichweite, eine positive Familienanamnese für Demenz und den Tau-Haplotypen H2/H2.

Die Ergebnisse des zweiten Gesamtmodells sind in Abbildung 86 auf der folgenden Seite grafisch dargestellt.

Details zum Modell (B, SE, Wald-Statistik, p-Werte, Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen) finden sich in der ausführlichen Ergebnistabelle im Anhang (Anhang 13).

Die Modellgüte dieses komplexen Modells ist trotz Anzeichen von Overfitting (sehr große Konfidenzintervalle bei einzelnen Prädiktoren) mit einem R^2 nach Nagelkerke von 0,397 relativ gut.

Gesamtmodell 2 (binär-logistische Regression)

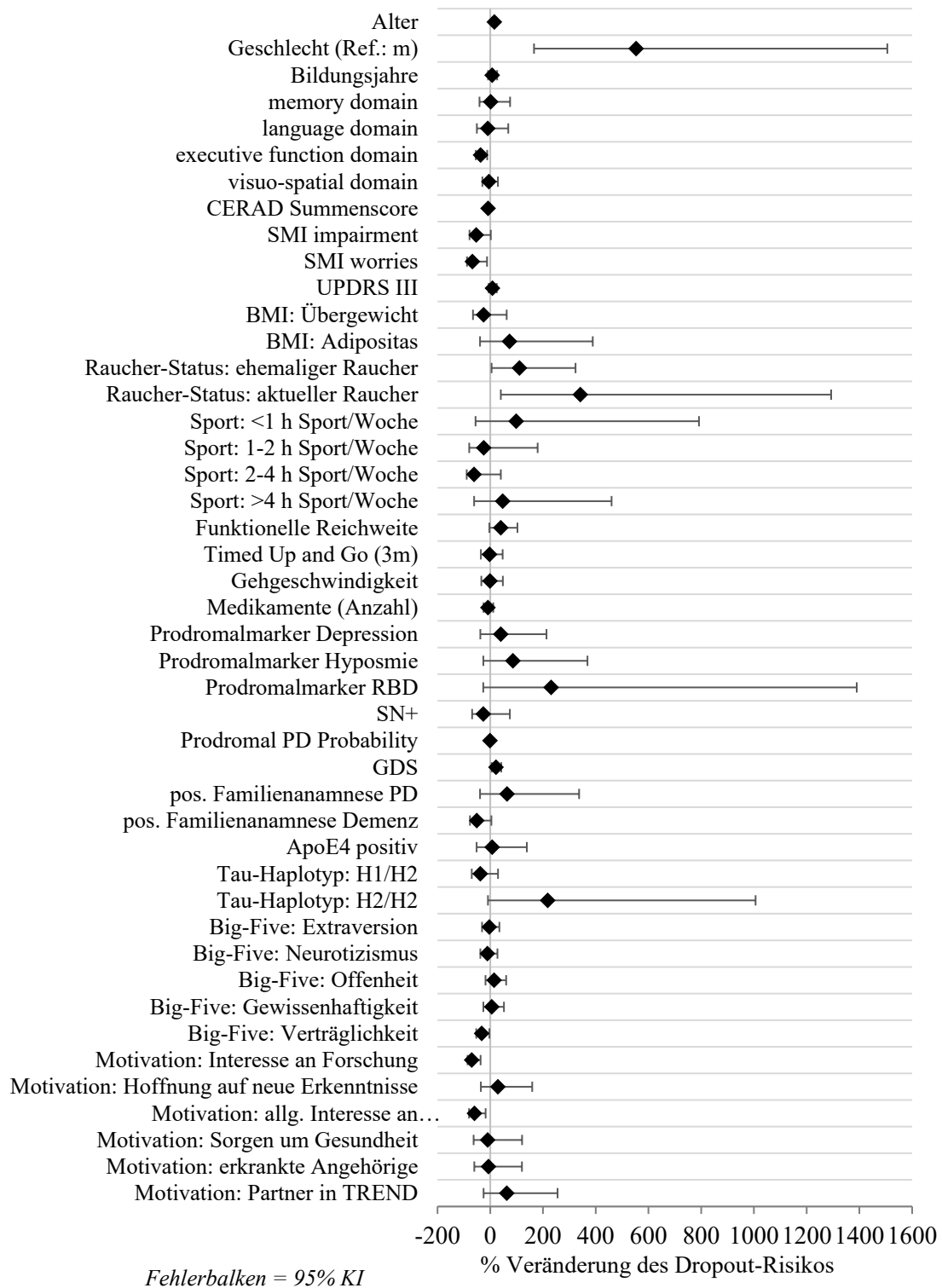


Abbildung 86: Gesamtmodell 2 (binär-logistische Regression)

Gewicht: Referenz = Normalgewicht; Rauchen: Referenz = Nichtraucher; Sport: Referenz = keine sportliche Aktivität; Tau-Haplotyp: Referenz = H1/H1

Binär-logistische Regression ($N = 492$: 75 Dropouts, 417 Remainer): $\chi^2(45) = 127,414$; $p < ,001$; Cox & Snell $R^2 = 0,228$; Nagelkerkes $R^2 = 0,397$

4 Diskussion

4.1 Fragestellung 1

Wie hoch sind die Dropout- bzw. Retentionsraten der TREND-Studie?

4.1.1 Dropout-Rate

Nach 11 Jahren Studiendauer hat die TREND-Studie eine Retentionsrate von 75,3 % („*Percentage*“-Methode) bzw. 84,4 % („*True Person Time*“-Methode), was einer Dropout-Rate von 24,7 bzw. 15,6 % entspricht.

Bei der Berechnung der Retentionsraten für die Sub-Kohorten der TREND-Studie (Ur-TREND, PRIPS und Nachrekrutierte) zeigte sich, dass zwar mit der „*Percentage*“-Methode bis zu 15 % Unterschied zwischen den Sub-Kohorten besteht (65,6 % bei Ur-TREND, 74,6 % bei PRIPS und 80,7% bei den Nachrekrutierten), die „*True Person Time*“ (TPT) jedoch nicht sehr abweicht (82,8 % bei Ur-TREND vs. 83,1 % bei PRIPS und 85 % bei den Nachrekrutierten). Dieser Vergleich zeigt auch eine Schwachstelle der häufig in Studien verwendeten „*Percentage*“-Methode, die nicht einbezieht, dass viele Probanden erst ein bis zwei Erhebungsrunden später in die TREND-Studie aufgenommen wurden (in TREND die Sub-Kohorten „PRIPS“ und „Nachrekrutierte“) und folglich allein schon durch die längere Studiendauer mehr Probanden aus der Ur-TREND-Kohorte ausgeschieden sind. Dies verdeutlicht, wie wichtig die Wahl der Berechnungsmethode auch beim Vergleich verschiedener Studien ist.

Wie von Lugtig (2014) bereits aus einer anderen Studie berichtet, führte Überspringen von Visiten auch in TREND häufiger zu Dropout (Überspringeranteil: Remainer = 4 %, Dropouts = 6,9 %).

Eine Einordnung der Dropout-Rate der TREND-Studie ist schwierig, da es zum einen an Literatur mangelt, die sich mit Dropout-Raten in Langzeitstudien mit gesunden älteren Menschen befasst und zum anderen die Berechnung der Dropout-Rate in vielen Studien uneinheitlich und unklar ist.

Eine Übersichtsarbeit von Teague *et al.* (2018) untersuchte insgesamt 143 longitudinale Kohortenstudien hinsichtlich verwendeter Strategien, um die Probanden in der Studie zu halten, und berichtet von diesen Studien auch die sog. Retentionsraten von im Mittel

73,5 % (SD = 20,1 %) über eine Studiendauer von im Mittel 4,3 Jahren (SD= 5,0). Beachtlich ist, dass Teague *et al.* 49 Studien ausschließen mussten, da keine Angaben zur Retentions- bzw. Dropout-Rate gemacht wurden. Bei den 7 der 143 Studien, in denen die Studienpopulation mit der von TREND vergleichbar ist (nicht-klinische Kohorte, ältere Menschen), lagen die Retentionsraten bei 32 bis 45 % (entspricht einer Dropout-Rate von 55 bis 68 %) bei einer Studiendauer zwischen 2 und 6 Jahren.

In einer Studie zur Prävention der Alzheimer-Demenz mit zu Beginn der Studie kognitiv gesunden älteren Menschen lag die Dropout-Rate innerhalb der ersten 3 Jahre bei 36 % (Grill & Monsell, 2014). Eine bevölkerungsrepräsentative Studie, die mit TREND vergleichbar ist, was das Alter der Probanden und den Umfang der Untersuchungen angeht, jedoch nur 229 Teilnehmer bei jährlich stattfindenden Studienvisiten hatte, berichtete nach einer Studiendauer von 10 Jahren eine Dropout-Rate von 52 %; die Dropout-Raten dieser Studie waren über die ersten 5 Jahre stabil bei ca. 4 % und nahmen dann auf bis zu 12 % zu (Cacioppo & Cacioppo, 2018). Eine weitere Kohortenstudie mit Menschen ≥ 65 Jahren und jährlichen Studienvisiten hatte nach 10 Jahren eine Dropout-Rate von 77 % (Jacobsen *et al.*, 2020). Cacioppo & Cacioppo (2018) berichteten bei zu Beginn mit TREND etwa vergleichbaren jährlichen Dropout-Raten von 8 % und einer gleich langen Gesamtstudiendauer von ansteigenden Dropout-Raten, während die Rate in TREND bislang kontinuierlich abnimmt.

Die Retentionsrate von TREND liegt nach 11 Jahren Studiendauer bisher weit über den in den o. g. Studien berichteten Zahlen, wobei die Vergleichbarkeit mangels berichteter Methoden zur Berechnung der Raten stark eingeschränkt ist.

Eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise sehr gute Retentionsrate ist das in TREND relativ hohe Bildungsniveau der Probanden, mit dem auch ein höheres Interesse an der Studie und ein größeres Verständnis für die langfristige Teilnahme verbunden ist (siehe auch Ergebnisse zur „Motivation zur Studienteilnahme“ in Kapitel 3.12). Zudem wurde in TREND die Notwendigkeit gezielter Retentionsmaßnahmen recht früh erkannt (nach FU1), und viele in der Literatur als wirksam bekannte Strategien zur Prävention von Dropout (Given *et al.*, 1990; Ribisl *et al.*, 1996; Laurie *et al.*, 1999; Wooden, 2001; Fleming *et al.*, 2007; Bhamra *et al.*, 2008; Provencher *et al.*, 2014) nach und nach in TREND implementiert (s. auch Kapitel 1.5.7):

- Das Organisationsteam und damit die Hauptansprechpersonen für die Probanden sind seit dem vierten Studienjahr konstant.
- Ein Corporate Design der Studie mit einem ansprechenden und gut wiedererkennbaren Logo wurde geschaffen (s. Kapitel 2.1.4).
- Die Probanden erhalten Rückmeldungen zu ihren persönlichen Studienergebnissen.
- Kontaktdaten von Angehörigen/Hausärzten werden erhoben und regelmäßig aktualisiert; bei nicht mehr auffindbaren Probanden werden Einwohnermeldeämter kontaktiert.
- Die Probanden erhalten regelmäßig Post (Infobriefe, Geburtstagsbriefe) und die Gelegenheit, schriftlich und anonym die Studie zu evaluieren.

Weiteres Verbesserungspotential besteht noch hinsichtlich Studienräumlichkeiten, die nicht mehr mit jeder Erhebungsrunde wechseln; flexibleren Untersuchungszeiten und -dauern insbesondere für Probanden mit kognitiven und körperlichen Beeinträchtigungen (die mehr Zeit brauchen, als der „Zirkeltraining“-artige Aufbau zulässt); mehr Zeit für Gesprächen und einem Angebot für Hausbesuche.

4.2 Fragestellung 2

- **Aus welchen Gründen scheiden Probanden vorzeitig aus der TREND-Studie aus?**
- **Unterscheiden sich die gefundenen Dropout-Kategorien hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildung?**
- **Gibt es einen Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Alters bei Dropout?**

4.2.1 Dropout-Gründe

Insgesamt konnten mit Hilfe einer qualitativen Inhaltsanalyse 12 verschiedene Dropout-Gründe gefunden werden, die sich wiederum – orientiert an der Literatur – in 6 Kategorien einteilen ließen. Die häufigsten Gründe in TREND waren Krankheit/Gebrechlichkeit (29 %), Überforderung mit der Studie (14 %) und Tod (13 %). Im Verlauf zeigte sich keine signifikante Veränderung der Häufigkeit der Dropout-Gründe, wobei der Anteil der

Verstorbenen jedoch stetig zunimmt. Auch zwischen den Sub-Kohorten, in denen sich Unterschiede zwischen einer „*at risk bzw. enriched risk*“-Kohorte und einer bevölkerungsrepräsentativen Kohorte hätten abbilden können, bestand kein Unterschied.

Verstorbene waren als älteste Gruppe signifikant älter als Probanden, die durch Umzug aus der Studie ausschieden oder nicht mehr erreichbar waren. Es waren signifikant mehr Männer verstorben, während der Grund „*refusal*“ (=Verweigerung) häufiger von Frauen genannt wurde, insbesondere der Grund, sich um einen erkrankten Partner kümmern zu müssen („*the carers*“). Zwischen Bildung und Dropout-Gründen zeigte sich kein Zusammenhang.

Provencher *et al.* (2014) beschäftigen sich in einem systematischen Review (15 Studien) mit Dropout-Gründen für ältere (> 60 Jahre) und speziell gebrechliche Studienteilnehmer. Hauptursachen für Dropout waren ein aus Sicht der Teilnehmer fehlender persönlicher Nutzen, mangelndes Vertrauen ins Studienpersonal sowie gesundheitliche Probleme und Mobilitätseinschränkungen. Ebenfalls genannt wurden belastende Faktoren im Zusammenhang mit der Studienteilnahme (zu viele und zu lange Untersuchungen, kognitive Tests).

Dies passt zu den Ergebnissen aus TREND, wo der am häufigsten genannte Grund „*Krankheit oder Gebrechlichkeit*“ war; als zweithäufigster Grund „*Überforderung mit der Studie*“ angegeben wurde und der vierthäufigste Grund „*Unzufriedenheit*“ war.

Eine bevölkerungsrepräsentative longitudinale Kohortenstudie mit Probanden, die zu Beginn ≥ 65 Jahre alt waren („*Monongahela-Youghiogeny Healthy Aging Team (MYHAT)*“), ist mit TREND vergleichbar, was die Anzahl der Probanden (ca. 2000), die bisherige Studiendauer (ca. 10 Jahre) und das Studienziel (Erkennung bzw. Beobachtung der Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen und Demenz) angeht. Jedoch waren die Probanden bei Baseline mit 77,6 Jahren deutlich älter als die TREND-Probanden mit 63,7 Jahren; es wurden jährliche Visiten durchgeführt hat und die Studie hatte nach 10 Jahren 1530 Dropouts, was einer Dropout-Rate von 77 % entspricht (im Vergleich zu 24,7 % bei TREND) (Jacobsen *et al.*, 2020). Die von Jacobsen gebildeten Dropout-Kategorien lassen sich recht gut mit den für TREND benutzten Dropout-Kategorien (nach

Kelfve) vergleichen: In TREND war im Vergleich zu MYHAT nach 10 Jahren ein deutlich geringerer Anteil verstorben (13 % vs. 36,9 %), jedoch ein doppelt so hoher Anteil zu krank oder körperlich/kognitiv zu eingeschränkt, um weiter teilzunehmen (40 % vs. 20,2 %). Auch der Prozentsatz der „Verweigerer“ ist mit 32 % vs. 21,5 % in TREND höher. Durch Umzug gingen TREND nur 6 % (vs. 11,4 %) der Probanden verloren; nicht mehr erreichbar waren 3 %, was deutlich weniger ist als 9,6 % in MYHAT. Manche der Unterschiede sind vor dem Hintergrund erklärbar, dass die MYHAT-Probanden bereits bei Baseline ca. 14 Jahre älter waren als in TREND – dies erklärt v. a. den deutlich höheren Anteil an Verstorbenen, jedoch nicht den nur halb so hohen Anteil von zu kranken Probanden.

Die von Lemay (2009) beschriebenen vier Muster von Dropout im Verlauf einer Studie ließen sich in der TREND-Kohorte nicht nachweisen; insbesondere das Muster „*commitment*“, dem der Dropout-Grund „*the disinterested*“ entsprechen würde und seine höchste Ausprägung nach Visite 1 oder 2 haben sollte, zeigte sich in den Daten nicht.

Dass sich die Muster in TREND nicht finden ließen, könnte v. a. daran liegen, dass die Erfassung der Dropout-Gründe zu Beginn der TREND-Studie zur Beantwortung dieser Frage nicht genau genug war.

Ein weiterer Einflussfaktor ist laut Literatur die Häufigkeit, mit der Probanden für ergänzende Sub-Studien („*side studies*“) angefragt wurden, und die Reaktion der Probanden darauf (Ablehnung oder Teilnahme). Deeg *et al.* (2002) berichten, dass Probanden, die die Teilnahme an Substudien abgelehnt hatten, ein erhöhtes Dropout-Risiko hatten (RR 8,34), wohingegen Probanden, die an Substudien teilnahmen, ihr Dropout-Risiko für die Hauptstudie sogar reduzierten (RR 0,42). Darüber hinaus wurde ein nicht-linearer Dosis-Effekt gefunden: Je mehr Anfragen von Substudien ein Proband ablehnte, desto höher war sein Dropout-Risiko für die Hauptstudie; an je mehr Substudien ein Proband teilgenommen hatte, desto geringer war jedoch sein Dropout-Risiko.

Im Zusammenhang mit TREND wurden bislang 9 Substudien durchgeführt (z. B. fMRT- und PET-MRT-Studie, Diabetes-Früherkennungsstudie); 3 weitere Studien rekrutierten zusätzlich zu den ursprünglich für diese Studien gewonnenen Probanden auch Teilnehmer aus TREND. In der Dropout-Kategorie „*the dissatisfied*“ äußerten 8 von 28 Probanden

als Grund für ihren Ausstieg aus TREND Probleme im Zusammenhang mit Anfragen von und Teilnahme an den o. g. Studien. Wie in allen Studien sind dies nur die Probanden, die dies als Grund explizit genannt haben und möglicherweise besteht hier eine höhere Dunkelziffer. Es wäre interessant, TREND auf die Befunde von Deeg *et al.* zu überprüfen, jedoch müsste hierfür die Fragestellung von vornherein klarer ausgerichtet sein.

Die Frage, ob es in TREND einen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt, was das Alter zum Zeitpunkt des Dropouts betrifft, lässt sich wie folgt beantworten:

Frauen sind zum Zeitpunkt des Dropouts signifikant jünger, und zwar im Mittel 2,3 Jahre. Jedoch zeigte sich dies zu den einzelnen Dropout-Zeitpunkten nur noch als Trend (Interaktion Geschlecht x Dropout-Zeitpunkt nicht signifikant).

Generell steigt das Alter zum Zeitpunkt des Dropouts im Lauf der Studie signifikant an (von 65,4 bei Visite 1 auf 73,0 Jahre bei Visite 4), so dass es in TREND kein „typisches Dropout-Alter“ gibt.

4.3 Fragestellung 3

- **Unterscheiden sich Probanden, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind (= Dropouts), von Probanden, die in der Studie geblieben sind (= Remainer)?**
- **Ergeben sich im Verlauf Veränderungen?**
- **Welchen Einfluss haben verschiedene Faktoren auf das Dropout-Risiko?**

Den folgenden Ausführungen muss vorausgeschickt werden, dass nicht alle in der Literatur gefundenen Studien Methoden nutzen, die zu „Hazard Ratios“ (HR) führen. Stattdessen wurden häufig Regressionsmodelle benutzt, deren Ergebnisse als „Odds Ratios“ (OR) oder „Relatives Risiko“ (RR) angegeben wurden. Beides ist nur eingeschränkt mit den im Rahmen der vorliegenden Arbeit gezeigten HRs vergleichbar: In Survival-Modellen, die zu HRs führen, fließen mehr Daten ein (Daten aus allen verfügbaren Zeitpunkten) und sie berücksichtigen die Datenstruktur (zensierte Daten) sowie den zeitlichen Verlauf. Deshalb sind Ergebnisse dieser Modelle bei Survival-Daten genauer als Ergebnisse von Modellen, die keinen Zeitverlauf beinhalten, meistens nur Daten aus Visite 1 verwenden, und zu ORs und RRs (quasi einem kumulierten Risiko) führen.

4.3.1 Demographie

Dropouts in TREND sind zum Zeitpunkt des Dropouts älter als Remainer, wobei das Alter zum Zeitpunkt des Dropouts im Lauf der Studie ansteigt. Aus TREND scheiden im Verlauf zunehmend Frauen vorzeitig aus. Dropouts sind insgesamt weniger gebildet als Remainer, was Bildungsjahre, höchsten Schul- und Bildungsabschluss anbelangt; dies ist aber v. a. durch die große Gruppe der „Dropout nach V1“ bedingt.

Dass Dropouts in Longitudinalstudien mit älteren Menschen sowohl älter als auch weniger gebildet sind als die studienadhärenten Teilnehmer, wurde bereits von vielen Autoren gezeigt (Jacomb *et al.*, 2002; Van Beijsterveldt *et al.*, 2002; Chatfield *et al.*, 2005; Cacioppo & Cacioppo, 2018; Burke *et al.*, 2019; Jacobsen *et al.*, 2020).

Aus einem Review berichten Chatfield *et al.* (2005) eine OR von 1,02 pro Lebensjahr für Dropout. In TREND besteht HR von 1,07 pro Lebensjahr. Dass höheres Alter mit Dropout assoziiert ist, bedarf keiner großen Diskussion; Hauptgründe hierfür sind in erster Linie eine mit dem Alter zunehmende Morbidität, die die Anreise zum Untersuchungsort und die Teilnahme an den Untersuchungen erschwert oder unmöglich macht, sowie natürlich die mit dem Alter steigende Mortalität. In TREND war die älteste Dropout-Gruppe klar die Gruppe der Verstorbenen, gefolgt von der Gruppe der zu kranken/gebrechlichen Probanden.

Zum Thema Bildung konnten Matthews *et al.* (2006) zeigen, dass wie in TREND unter den Dropouts ein erhöhter Anteil an „Ungelernten“ im Vergleich zu Probanden mit einer abgeschlossenen Berufsausbildung oder Akademikern ist. Davies *et al.* (2014) beschreiben sogar das auch in TREND gefundene Phänomen, dass Dropouts nach Visite 1 im Vergleich zu später aus der Studie ausscheidenden Probanden im Berufsleben eher einfachere Tätigkeiten ausgeübt hatten.

Erklärbar wäre dies dadurch, dass sich für Menschen mit geringerer Bildung der Nutzen einer Longitudinalstudie nicht nur für sich selbst, sondern auch für die Generierung von Wissen für künftige Generationen, schlechter erschließt, und sie nicht bereit sind, sich dafür auf eine langwierige und anstrengende Studie einzulassen. Probanden mit geringerer Bildung sind mit den Untersuchungen und Fragebögen auch eher überfordert als akademisch gebildete Probanden. Sie haben eventuell unterschätzt, was die Teilnahme an TREND bedeutet, und sich nach möglicherweise für sie beschwerlichen Erfahrungen der

ersten Visite gegen die Studie entschieden. Da aus der Literatur bekannt ist, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen Bildung, Gesundheitszustand und Lebenserwartung gibt (siehe z. B. Mackenbach *et al.*, 2008; Minicuci & Noale, 2005) könnten Probanden mit geringerer Bildung früher Krankheiten und neurodegenerative Veränderungen entwickeln, die dann eine weitere Studienteilnahme verhindern (v. a. Gebrechlichkeit und Tod).

Beim Geschlecht finden sich in der Literatur widersprüchliche Befunde aus Studien mit älteren Menschen: So berichteten einige Studien einen erhöhten Anteil von Frauen unter den Dropouts, wie dies auch in TREND gefunden wurde (Mihelic & Crimmins, 1997; Van Beijsterveldt *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2006), während andere einen höheren Anteil von Männern (Jacobsen *et al.*, 2020) oder keine Unterschiede fanden (Burke *et al.*, 2019).

Die Dropout-Gründe zwischen Männern und Frauen in TREND unterscheiden sich nur in zwei Kategorien signifikant: „*refusal to participate*“ hat einen höheren Frauenanteil, während in der Kategorie „*mortality*“ mehr Männer zu finden sind. Dies passt gut zu Befunden von Van Beijsterveldt *et al.* (2002): Der häufigste Dropout-Grund bei Männern war „Tod“, während es bei Frauen „*refusal*“, also eine Teilnahme-Verweigerung, war.

Zum Familienstand ist aus anderen Studien bekannt, dass Alleinstehende ein erhöhtes Dropout-Risiko haben (Radler & Ryff, 2010; Vega *et al.*, 2010; Zajacova & Burgard, 2013), insbesondere auch Verwitwete (Mihelic & Crimmins, 1997; Badawi *et al.*, 1999). Banks *et al.* (2011) fanden jedoch in zwei großen Kohorten („*English Longitudinal Survey of Ageing*“ (ELSA), „*Health and Retirement Study*“ (HRS)) keinen Einfluss des Familienstands auf Dropout.

In TREND wurde nur für Verwitwete ein erhöhtes Dropout-Risiko (HR 1,56) gefunden. Einen signifikanten Gruppenunterschied gab es bei Visite 3, wo die „Dropouts nach V3“ im Vergleich zu den Remainern einen erhöhten Anteil an verwitweten Aufweisen (19 % vs. 7 %, fast ausschließlich Männer). Hier ist ein möglicher Grund, dass manche dieser Probanden gemeinsam mit der nun verstorbenen Ehefrau an TREND teilgenommen hatten und ihnen nun die Motivation fehlt, auch allein zu kommen. Denkbar wäre auch, dass sich im Leben verwitweter Menschen so vieles verändert, dass die Teilnahme an einer Studie in den Hintergrund tritt oder als zu belastend erscheint.

4.3.2 Kognition

In TREND zeigten Dropouts in drei von vier kognitiven Domänen („*memory*“, „*language*“, „*executive function*“) zum Zeitpunkt des Dropouts deutlich schlechtere Leistungen als Remainer. Insbesondere bei der „*memory domain*“ zeigte sich direkt zum jeweiligen Dropout-Zeitpunkt ein Leistungsabfall. Zwei Domänen hatten in einer Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten einen signifikanten Einfluss auf das Dropout-Risiko („*memory domain*“: HR 0,66; „*executive domain*“: HR 0,78).

Diskussionswürdig ist an dieser Stelle der „Knick“ bzw. Leistungseinbruch in der „*language domain*“ in allen Gruppen bei Visite 2: Eine Hypothese war zunächst, dass eine in FU1 gleichzeitig mit den Wortflüssigkeitsaufgaben durchgeführte Untersuchung (NIRS), die für die Probanden neu und vielleicht mit Angst verbunden war, die Leistung bei der Wortflüssigkeit beeinträchtigt haben könnte. Jedoch war FU1 nur für die Probanden der „Ur-TREND“-Kohorte Visite 2, während FU1 für die „PRIPS“-Kohorte und die Nachrekrutierten erst Visite 1 war (siehe auch „data shifting“, erläutert in Kapitel 2.3.2). Sollte die NIRS-Hypothese zutreffen, müsste die Leistungsminderung also für einen Teil der Probanden bereits in Visite 1 gewesen sein, was sich in den Daten so jedoch nicht abbildet. Bislang gibt es also keine schlüssige Erklärung für den „Knick“ bei Visite 2. Zur „*visuo-spatial domain*“ ist kritisch anzumerken, dass die Operationalisierung der abzuzeichnenden Figuren schlecht ist und die Bewertung sehr von der subjektiven Einschätzung und Erfahrung der Untersucher abhängt. In den Norm-Werten (Aebi, 2002) führt ein einziger Punkt mehr oder weniger im Figuren abzeichnen zu einer Veränderung um z. T. >1 SD, was sich dann in TREND in intraindividuell stark schwankenden und im Verlauf teilweise unplausiblen z-scores zeigte. Dadurch ist die Interpretierbarkeit der „*visuo-spatial domain*“ deutlich eingeschränkt.

Beim als globales Maß zu betrachtenden „*CERAD Summencore*“ fällt die Leistung der Dropouts in allen Gruppen bis zum Zeitpunkt des Dropouts ab und unterscheidet sich dann bei der jeweils letzten Visite signifikant von der besseren Leistung der Remainer.

„*Amnestic MCI (aMCI)*“ ist zu jedem Zeitpunkt bei den Dropouts deutlich häufiger zu finden als bei den Remainern, während sich für die „*non-amnestic MCI*“-Formen kein eindeutiges Muster zeigte. Für „*amnestic MCI*“ lagen die Hazard Ratios bei 2,04 (≤ -1 SD) und 3,27 ($\leq -1,5$ SD). Prädiktiv hinsichtlich Dropout waren in einem weiteren Modell „*aMCI_{sd}*“ (HR 1,69), „*aMCI_{md}*“ (HR 2,86) und „*naMCI_{md}*“ (HR 2,20).

Mit den TREND-Daten konnte also gezeigt werden, dass in verschiedenen kognitiven Tests und Domänen zum Zeitpunkt des Dropouts alters- geschlechts- und bildungsunabhängig deutliche Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts bestehen und sich dieses Muster im Verlauf wiederholt. Dies gilt zwar bisher nur für Visite 1 bis 3, jedoch wäre stark zu vermuten, dass die Gruppe „Dropout nach V4“ bisher nur zu klein ist, um einen signifikanten Unterschied zeigen zu können.

Es ist also insgesamt davon auszugehen, dass TREND viele Probanden mit kognitiven Beeinträchtigungen vorzeitig verlorengelassen, und damit auch Probanden, die eine Demenz-Erkrankung entwickeln.

Dass Dropouts schlechtere kognitive Leistungen aufweisen als Remainer, ist aus zahlreichen Studien bereits bekannt (Jacomb *et al.*, 2002; Van Beijsterveldt *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2004, 2006; Chatfield *et al.*, 2005; Euser *et al.*, 2008; Vega *et al.*, 2010; Jacobsen *et al.*, 2020). Es ist auch bekannt, dass kognitiver Abbau das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöht (Greiner *et al.*, 1996; Bassuk *et al.*, 2000; Chodosh *et al.*, 2004; Welmerink *et al.*, 2010; Yaffe *et al.*, 2010); Morbidität wiederum kann Dropout begünstigen.

Viele Longitudinalstudien mit älteren Menschen haben jedoch in ihren Dropout-Analysen nur globale Maße für Kognition (v. a. MMST) betrachtet (z. B. Jacobsen *et al.* (2020)) und sich nicht detailliert mit einzelnen kognitiven Domänen befasst. Zudem wurden in den meisten Studien Remainer und Dropouts nur zur Baseline-Visite verglichen bzw. Regressionsanalysen nur mit Baseline-Daten durchgeführt. Eine Ausnahme stellt eine Arbeit von Salthouse (2019) dar, der den Verlauf von fünf verschiedene Domänen (*memory, speed, reasoning, space, vocabulary*) bei Remainern und Dropouts untersucht und für die Altersgruppe der 65-85-jährigen sehr ähnliche Muster wie in TREND gefunden hat.

Wie ist zu erklären, dass Probanden mit schlechteren kognitiven Leistungen vorzeitig aus Longitudinalstudien wie TREND ausscheiden?

Für die Teilnahme an einer Studie ist komplexe Handlungsplanung und -umsetzung („*executive function*“) nötig, z. B. um zum Untersuchungsort zu kommen (Terminkoordination, Autofahren, Nutzung von ÖPNV), alle erforderlichen Dinge zusammenzusu-

chen, rechtzeitig die Fragebögen auszufüllen. Auch Gedächtnisfunktionen („*memory domain*“) sind für das Merken und Erinnern des Untersuchungstermins und des -orts, das Mitbringen aller erforderlichen Dinge (Brille, Hörgeräte, Fragebögen und andere Unterlagen) u. ä. notwendig. Beeinträchtigungen in diesen beiden kognitiven Domänen führen also zu Schwierigkeiten bereits im Vorfeld der Studienteilnahme, so dass entweder gar kein Termin vereinbart wird oder Probanden zum vereinbarten Termin nicht erscheinen. Viele Probanden merken selbst, dass ihre Leistungen schlechter geworden sind, und möchten nicht damit konfrontiert werden, wie dies in einer Testsituation bei einer Studie jedoch der Fall wäre. Auch Scham vor dem Untersuchenden spielt eine Rolle; manche Probanden glauben sogar, nur bei guten Testleistungen weiter an der Studie teilnehmen zu dürfen. Andere Probanden projizieren die Unzufriedenheit mit sich selbst in der Testsituation auf das Studienpersonal und äußern Unzufriedenheit mit der Studie. Passend dazu waren die häufigsten Dropout-Gründe bei Probanden mit aMCI in TREND „*the disabled*“, „*the dissatisfied*“ und „*the overburdened*“. Dies widerlegt eine Vermutung von Jeske (2017), die „Termin vergessen“ als häufigsten Grund bei Probanden mit MCI vermutet hatte. Eine Erfahrung aus TREND ist jedoch, dass die wenigen Probanden, die nach einer telefonisch und schriftlich mehrfach angekündigten Änderung des Untersuchungsorts weiterhin zum alten Untersuchungsort kamen, häufig eine Demenz entwickelt haben.

Es wäre zu vermuten gewesen, dass Menschen, die sich Sorgen um ihr Gedächtnis machen, studienaffiner sind. Für SMI fanden sich jedoch inkonsistente Ergebnisse in den Querschnittsanalysen: Zu Visite 1 machten sich die Remainer häufiger Sorgen, was zu der o. g. Hypothese passen würde; in Visite 4 hatte sich dieses Verhältnis aber umgekehrt. In einem Cox-Regressionsmodell ließ sich kein Einfluss von SMI auf Dropout nachweisen.

Vergleiche mit der Literatur zu diesem Thema sind aufgrund uneinheitlich verwendeter Definitionen schwierig (siehe auch 2.2.3.2), insbesondere weil SMI in der Regel nicht unabhängig von MCI untersucht wurde, sondern als Teil des MCI-Konzepts betrachtet wird. Literatur speziell zum Thema „subjektive kognitive Beeinträchtigung“ und Dropout ließ sich nicht finden.

4.3.3 Motorische Auffälligkeiten

Nur zu jeweils einem Zeitpunkt konnten in TREND Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts gefunden werden, was UPDRS III-Werte (Dropouts > Remainer) und „*Mild Parkinsonian Signs*“ (MPS) (Dropouts > Remainer) betrifft. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass hier nicht für das Alter korrigiert werden konnte, da nicht-parametrische Testverfahren eingesetzt werden mussten. Die Ergebnisse der Cox-Regression, in die zusätzlich Alter und Geschlecht als Kontrollvariablen einbezogen werden konnten, zeigen keinen signifikanten Einfluss des UPDRS III-Wertes auf das Dropout-Risiko.

Kritisch anzumerken ist jedoch hierbei, dass der UPDRS III nicht dafür entwickelt wurde, gesunde Menschen zu untersuchen, was die Validität dieses Tests für gesunde Probanden infrage stellt. Obwohl andere Studien für den UPDRS III eine hohe Retest-Reliabilität gezeigt haben (Henderson *et al.*, 1991; Bennett *et al.*, 1997; Siderowf *et al.*, 2002), ist die Erfahrung aus TREND, dass das Rating stark von der Erfahrung der Untersucher abhängt und somit auch die Reliabilität der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Ältere Menschen weisen tendenziell höhere UPDRS III-Werte auf, was auch damit zusammenhängt, dass im Rating per definitionem nicht differenziert wird, was die Ursache der Auffälligkeiten ist. So kann z. B. eine Arthrose in den Fingergelenken zu einer Bewegungsverlangsamung führen, die dann vom Untersucher im UPDRS III als auffällig gewertet wurde. Auch wenn die Untersucher in TREND angewiesen wurden, Auffälligkeiten, die durch andere Erkrankungen bedingt sein könnten, im UPDRS III nicht als auffällig zu bewerten, kann das nicht für alle Untersucher sicher bestätigt werden.

Da keine andere Studie den UPDRS III bei einer so großen Zahl von zu Beginn der Studie gesunden Probanden verwendet und zudem über Charakteristika von Dropouts berichtet hat, ist ein Vergleich mit anderen Studien zu diesem Bereich nicht möglich.

4.3.4 Risikofaktoren

4.3.4.1 Positive Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese für Demenz- oder Parkinsonerkrankungen bedeutet ein erhöhtes Risiko, selbst zu erkranken.

In TREND fand sich kein Unterschied zwischen Remainern und Dropouts bezüglich einer positiven Familienanamnese für Parkinson, jedoch hatten Remainer signifikant häufiger eine positive Familienanamnese für Demenz (38 % vs. 26 %). In einer Cox-Regression mit weiteren Risikofaktoren (SN+, ApoE4-Trägerstatus und Tau-Haplotyp) verringerte eine positive Familienanamnese für Demenz das Dropout-Risiko signifikant (HR 0,59); eine positive Familienanamnese für Parkinson hatte keinen Einfluss.

In der Literatur fand sich nur eine Studie, die untersucht hat, ob eine positive Familienanamnese für Demenz mit Dropout assoziiert ist (Matthews *et al.*, 2006); hier wurde eine HR von 0,7 (Dropout nach 2 Jahren) bzw. 0,8 (Dropout nach 10 Jahren) gefunden, was zu dem Befund aus TREND passt.

Nur eine Studie konnte zum Thema Dropout und positiver Familienanamnese für Parkinson gefunden werden: In der PRIPS-Studie hatten Probanden, die 5 Jahre in der Studie geblieben waren, häufiger eine positive Familienanamnese für Parkinson als Dropouts.

Es ist zu vermuten, dass Menschen mit einer positiven Familienanamnese für schwere neurodegenerative Erkrankungen motivierter sind, an Früherkennungsstudien teilzunehmen, da sie um das erhöhte Erkrankungsrisiko für sich selbst wissen und die gravierenden Auswirkungen einer solchen Erkrankung durch den Kontakt zum erkrankten Familienmitglied (meistens Elternteil) selbst miterleben oder miterlebt haben. Viele Menschen haben mehr Angst davor, an Demenz zu erkranken als an Parkinson, was vielleicht erklärt, wieso gerade Menschen mit einer positiven Familienanamnese für Demenz eher in TREND bleiben und eine positive Familienanamnese für Parkinson keinen Einfluss hat. Dies wird indirekt auch durch noch nicht veröffentlichte Ergebnisse der ersten Corona-Befragung der TREND-Studie (Mai 2020) gestützt (Sünkel *et al.*, Manuskript in Vorbereitung) wo die Angst der Befragten vor einer Demenzerkrankung ($M = 2,8 \pm 2,8$) auf einer Skala von 0-10 signifikant höher war als vor einer Parkinson-Erkrankung ($M = 2,1 \pm 2,5$) ($t(743) = 11,144, p < ,001$).

4.3.4.2 SN+

SN+ stellt einen Risikofaktor für eine Parkinson-Erkrankung dar. In TREND fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Dropouts und Remainern, was die Häufigkeit dieses Risikomarkers anbelangt (16 % vs. 21 %), wobei sich in der Cox-Regression ein

Trend zeigte, dass SN+ vor Dropout schützt. Passend dazu fand sich auch in der PRIPS-Studie kein Unterschied zwischen Dropouts und Completern hinsichtlich des Vorliegens von SN+ (Berg, Behnke, *et al.*, 2013).

Kritisch ist hier jedoch anzumerken, dass die SN-Klassifikation nicht für alle Probanden verfügbar ist (z. B. war bei einigen kein Schallfenster vorhanden). Es existiert nur eine visitenübergreifende Klassifikation, die mögliche Veränderungen im Verlauf der Studie nicht abbilden kann, wobei SN+ als relativ stabil gilt (Berg *et al.*, 2005). Nicht für alle Probanden konnten Daten derselben Visite für die Klassifikation benutzt werden, so dass Abweichungen durch verschiedene Ultraschallgeräte und unterschiedliche Untersucher die Einteilung ungenau gemacht haben könnten.

4.3.4.3 Genetik

ApoE4 ist ein bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und sowohl vaskuläre als auch Alzheimer-Demenzen.

In einer bevölkerungsrepräsentativen Kohorte älterer Menschen (≥ 65 Jahre) mit ca. 2000 Probanden war ApoE4 ein signifikanter Prädiktor für Dropout (Ganguli *et al.*, 2013), wobei eine genaue OR/HR nicht berichtet wurde. Auch (Gottesman *et al.*, 2014) fanden in der „*Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*“-Studie mit ca. 14000 Teilnehmern und einer Studiendauer von 26 Jahren, dass der Anteil von Probanden, die homo- oder heterozygot für ApoE4 waren, in der Dropout-Gruppe signifikant erhöht war. Dies berichteten auch Yaffe *et al.* (2010) aus der „*Health, Aging and Body Composition (Health ABC)*“-Studie mit ca. 3000 Teilnehmern.

In TREND war der Unterschied nicht signifikant, auch wenn sich in der Dropout-Gruppe im Vergleich zu den Remainern etwas mehr Probanden mit einem ApoE4-Allel befanden (24 % vs. 20 %).

Der H1-Haplotyp des MAPT-Gens erhöht das Risiko sowohl für eine late-onset-Alzheimer-Demenz als auch für bestimmte Formen der Parkinson-Erkrankung (PSP, CBD).

In TREND waren die Haplotypen H1/H1, H1/H2, H2/H2 bei Remainern und Dropouts praktisch gleich verteilt (H1/H1: 61-62 %, H2/H2: 6-7 %).

4.3.4.4 Lifestyle

Lifestyle-Faktoren, z. B. Rauchen, Körpergewicht und körperliche Aktivität, haben einen relevanten Einfluss auf die Prävention bzw. Entwicklung von Krankheiten und kognitiven Abbau (Plassman *et al.*, 2010).

Rauchen erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Krebs und reduziert somit auch die Lebenserwartung. Es ist zudem bekannt, dass Rauchen das Risiko erhöht, an einer Demenz zu erkranken (Zhong *et al.*, 2015), was sowohl Demenz allgemein (RR 1,3 [95% KI 1,18–1,45]), aber speziell auch Alzheimer-Demenzen (RR 1,4 [95% KI 1,13–1,73]) und Vaskuläre Demenzen (RR 1,38 [95% KI 1,15–1,66]) betrifft. Für ehemalige Raucher ist das Risiko nicht erhöht. Gleichzeitig weiß man inzwischen jedoch auch, dass sowohl aktuelles als auch ehemaliges Rauchen das Risiko senkt, an Parkinson zu erkranken (aktuelles Rauchen: RR 0,4; ehemaliges Rauchen: RR 0,75) (Berg *et al.*, 2015).

Rauchen war in mehreren Studien mit einem erhöhten Dropout-Risiko assoziiert: Sabia (2008) berichtet aus der „*Whitehall II*“-Studie Hazard Ratios für aktuelle Raucher von 1,32 bis 1,47 für Männer und 1,69 bis 1,81 für Frauen. Auch Brilleman *et al.* (2010) konnten mit Daten aus der „*Australian Longitudinal Study on Women’s Health (ALSWH)*“ zeigen, dass die Odds Ratios für ehemalige und aktuelle Raucherinnen erhöht waren, wobei als Outcome nicht Dropout allgemein untersucht wurde, sondern die Dropout-Kategorien „*Death*“ (ehemalige Raucherin: OR 1,45; aktuelle Raucherin: OR 2,73), „*Frail*“ (nicht signifikant), „*Withdrawal*“ (nicht signifikant) und „*Lost to Follow-Up*“ (ehemalige Raucherin: OR 1,25; aktuelle Raucherin: OR 1,82), einzeln untersucht wurden. Vega *et al.* (2010) fanden in einer bevölkerungsrepräsentativen Kohorte älterer Menschen (≥ 65 Jahre) für Probanden, die ehemals oder aktuell geraucht hatten, eine OR von 1,48. Weuve *et al.* (2012) zeigten mit Daten des „*Chicago Health and Aging Projects*“, dass zwar Mortalität als Dropout-Grund bei aktuellen Rauchern erhöht war (HR 1,39), nicht jedoch andere Dropout-Gründe.

Dies passt teilweise zu den Befunden aus TREND, wo sich eine Hazard Ratio von 1,82 für aktuelle Raucher im Vergleich zu Nie-Rauchern fand und bei den „Dropouts nach V1“ der Anteil aktueller Raucher mit 22 % vs. 9 % bei den Remainern signifikant erhöht

war. Für ehemalige Raucher war das Dropout-Risiko in TREND jedoch nicht erhöht. Differenzierte Analysen der Hazard Ratios für einzelne Dropout-Gründe, wie sie von den o. g. Autoren beschrieben wurden, wurden nicht durchgeführt, da sie den Rahmen dieser Arbeit gesprengt hätten.

Zum Einfluss des **Körpergewichts bzw. BMIs** gibt es in der Literatur widersprüchliche Befunde: Einerseits gilt Adipositas als Risikofaktor für sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen als auch Demenz (Tolppanen *et al.*, 2014) und erhöht das Mortalitätsrisiko (McGee, 2005); andererseits zeigte eine Studie mit ca. 2 Millionen Teilnehmern und einer Studiendauer von 20 Jahren, dass Untergewicht (BMI < 18,5) das Demenz-Risiko erhöht, während das Risiko mit zunehmenden BMI-Werten sogar deutlich sank (bis hin zu 29 % bei einem BMI > 40) (Qizilbash *et al.*, 2015), wofür die Autoren jedoch keine Erklärung haben.

Ein BMI > 30 (Adipositas) war in TREND mit einem erhöhten Dropout-Risiko assoziiert, verglichen mit Normalgewicht (HR 1,46); für Untergewicht fand sich kein Einfluss. Ähnliches zeigte sich auch in der „*Women's Health Initiative 80+*“-Studie, in der höhere BMI-Werte zu einem höheren Dropout-Risiko führten (Beavers *et al.*, 2015), genauso wie in einer bevölkerungsrepräsentativen Kohorte älterer Menschen ($N = 1982$; HR für Adipositas: 2,66) (Ganguli *et al.*, 2013). Eine weitere Studie fand, dass Übergewicht zwar die Wahrscheinlichkeit verringerte, vor Ort an Studienuntersuchungen teilzunehmen, nicht aber die Bereitschaft, mittels Fragebögen oder Telefon-Interviews zur Studie beizutragen (Stafford *et al.*, 2013). Eine andere Studie berichtete hingegen, dass Untergewicht mit einem erhöhten Dropout-Risiko assoziiert ist (Brilleman *et al.*, 2010), was sich in TREND so nicht fand.

Für **körperliche Aktivität** ist aus der Literatur bekannt, dass sie die kognitive Leistungsfähigkeit erhält und das Risiko senkt, an einer Demenz zu erkranken (Abbott *et al.*, 2004; Hamer & Chida, 2008; Reiner *et al.*, 2013).

In TREND zeigte sich, dass Probanden, die 1-4 Stunden pro Woche körperlich aktiv waren, ein deutlich geringeres Dropout-Risiko hatten, verglichen mit Probanden, die „keine körperliche Aktivität“ angegeben hatten (HR 0,53 – 0,64). In ähnlicher Weise fanden dies

auch Brilleman *et al.* (2010), wobei hier die Dropouts nach „*Dead*“, „*Frail*“, „*Withdrawn*“ und „*Lost to Follow Up*“ differenziert wurden und der signifikante Zusammenhang nur in den Untergruppen „*Dead*“ und „*Withdrawn*“ gefunden werden konnte, bei denen geringere körperliche Aktivität zu einem höheren Dropout-Risiko führte (HR 1,75 und 1,34). Auch (Jacobsen *et al.*, 2020) fand in der „*Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT)*“-Studie mit 1986 Teilnehmern, dass körperliche Aktivität das Dropout-Risiko verringerte (OR 0,838).

In der Zusammenschau all dieser Befunde wäre denkbar, dass Probanden, die aktuell rauchen, übergewichtig sind oder wenig körperlich aktiv sind, in Studien mit älteren Menschen ein erhöhtes Dropout-Risiko haben, weil durch den ungesunden Lebensstil ihr Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöht ist. Der durch Rauchen beschleunigte kognitive Abbau könnte, wie in Kapitel 4.3.2 bereits erläutert, zu Überforderung mit der Studie und folglich Dropout führen. Da die negativen Folgen von Rauchen, Übergewicht und mangelnder körperlicher Bewegung in der Bevölkerung allgemein bekannt sein dürften und der ungesunde Lebensstil somit eine bewusste Inkaufnahme dieser Folgen darstellt, könnte man schließen, dass diese Menschen allgemein ein geringeres Interesse an einem gesunden Lebensstil haben und somit auch an der Teilnahme einer Langzeitstudie zur Früherkennung von Erkrankungen. Möglicherweise werden sie im Kontext der Studie mit ihrem ungesunden Lebensstil konfrontiert und meiden in der Folge die weitere Teilnahme an der Studie.

Rauchen und Übergewicht sind mit geringerer Bildung assoziiert (Kim *et al.*, 2017; West, 2017). In TREND haben „Dropouts nach V1“ weniger Bildungsjahre und häufiger keine Berufsausbildung abgeschlossen, was erklären könnte, wieso der Anteil aktueller Raucher in dieser Dropout-Gruppe erhöht und der Anteil normalgewichtiger Probanden erniedrigt ist. Für einen Zusammenhang spricht auch, dass in der Cox-Regressionsanalyse mit den Prädiktoren für Demographie und Lifestyle der zuvor in der Demographie-Analyse signifikante Prädiktor Bildung nicht mehr signifikant wurde, dafür aber alle Lifestyle-Prädiktoren.

Ein weiterer denkbarer Grund für das erhöhte Dropout-Risiko von Probanden, die Raucher oder übergewichtig sind, könnten Anforderungen und Rahmenbedingungen der TREND-Studie sein: Insbesondere in BL, FU1 und FU2 war die Untersuchungsdauer mit

jeweils ca. 4 Stunden sehr lang; bedingt durch den Zirkeltraining-artigen Aufbau waren individuelle Pausen für Raucher nicht möglich. Für adipöse Probanden war insbesondere die Sensoren-basierte Bewegungsmessung sehr anstrengend. Negative Erinnerungen an die Studie könnten so dazu geführt haben, eine weitere Teilnahme abzulehnen.

4.3.5 Prodromal-Symptome

Es ist seit langem bekannt, dass **Hyposmie** eines der Prodromalsymptome sowohl einer Parkinson- als auch einer Demenzerkrankung darstellen kann (Ross *et al.*, 2008; Haehner *et al.*, 2009; Ponsen *et al.*, 2010; Postuma *et al.*, 2011; Roberts *et al.*, 2016; Park *et al.*, 2018; Jung *et al.*, 2019).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine Hyposmie auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, und zwar teilweise selbst dann, wenn für Alter, Geschlecht und das Vorliegen von MCI, Demenz- und Parkinson-Erkrankungen korrigiert wurde (Gopinath *et al.*, 2012; Pinto *et al.*, 2014; Devanand *et al.*, 2015; Ekström *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2019). Literatur, die sich mit Hyposmie und Dropout befasst, konnte nicht gefunden werden.

In TREND zeigte sich ein deutlicher Einfluss von Hyposmie auf das Dropout-Risiko (HR 1,61) selbst dann, wenn Alter und Geschlecht mit ins Modell aufgenommen wurden. Insbesondere bei Visite 1 und 2 befanden sich in den Dropout-Gruppen signifikant mehr Probanden mit einer Hyposmie (29 % vs. 18 %; 29 % vs. 15 %); bei Visite 3 zeigte sich ein Trend in dieselbe Richtung. Auch hier wurde durch die Normwerte nach Hummel *et al.*, (2007) für Alter und Geschlecht korrigiert. Da eine Hyposmie sowohl mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko als auch mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist, an Demenz oder Parkinson zu erkranken, bedeutet das Ergebnis aus TREND, dass zum einen unter den Dropouts das Morbiditäts- und Sterberisiko höher ist als bei den Remainern, aber zum anderen auch, dass sich unter den Dropouts unerkannte Konvertierer befinden könnten. Detailliertere Analysen wären notwendig, um hier weitere Zusammenhänge aufzudecken.

Eine **idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)** hat sich in vielen Studien als Prodromalmarker einer Parkinson-Erkrankung, aber auch einer Lewy-Body-Demenz und einer Multisystematrophie erwiesen (Boeve *et al.*, 2013; Schenck *et al.*, 2013; Iranzo *et al.*, 2014; Postuma, Gagnon, *et al.*, 2015). Zu RBD und Dropout waren in der Literatur keine Angaben zu finden.

In TREND ließ sich in Regressionsanalysen kein signifikanter Einfluss von RBD auf das Dropout-Risiko nachweisen; in Querschnittsanalysen fand sich nur in Visite 1 ein Trend dahingehend, dass Dropouts etwas häufiger als Remainer im RBDSQ Werte erreichten, die für eine mögliche RBD sprechen (7 % vs. 3 %). Hier ist jedoch einschränkend anzumerken, dass einige der Fragen im RBDSQ von vielen Probanden falsch verstanden wurden, insbesondere in BL und FU1, wo der Fragebogen noch nicht von Untersuchern auf Vollständigkeit und Verständnisprobleme überprüft wurde. Deshalb konnten insbesondere in Visite 1 hohe Punktzahlen erreicht werden, ohne dass eine RBD vorliegt, und es erklärt auch die niedrigeren Prävalenzen von RBD ab Visite 2. Zudem ist der RBDSQ nur ein Screening-Fragebogen, mit dem eine sichere RBD-Diagnose nicht gestellt werden kann.

Sowohl in den Querschnittsanalysen als auch in einem Cox-Regressionsmodell zeigte sich, dass eine höhere **Anzahl von Prodromalmarkern** mit einem erhöhten Dropout-Risiko assoziiert ist, was insbesondere für 2 Prodromalmarker gilt (HR 1,75) und hier die Kombination aus Depression und Hyposmie betrifft (HR 1,74).

Eine größere Anzahl von Prodromalmarkern bedeutet, potentiell näher an Neurodegeneration zu sein, und dies hat vielleicht bereits zu ersten Funktionseinschränkungen insbesondere bei der Kognition geführt, die die Studienteilnahme beeinträchtigen oder verhindern. So könnte erklärt werden, wieso aus TREND überzufällig häufig Probanden mit 2 oder 3 Prodromalmarkern vorzeitig ausgeschieden sind.

Auch die Ergebnisse der „*Prodromal PD Probability*“ (einem Risiko-Score, der die bereits bekannten Risikofaktoren- und Prodromalmarker für Parkinson zusammenfasst), wo zu Visite 1 bis 3 die Dropout-Gruppe jeweils signifikant höhere Werte aufwies als die Remainer-Gruppe, sprechen dafür, dass TREND Probanden mit erhöhtem Risiko für eine Parkinson-Erkrankung verlorengehen. In den Querschnittsanalysen ist dies möglicherweise partiell durch Alterseffekte erklärbar, da das Alter als Faktor in die Berechnung der „*Prodromal PD Probability*“ mit eingeht; jedoch zeigte sich auch in der Regressionsanalyse mit Alter und Geschlecht im Modell ein sehr kleiner, aber signifikanter Einfluss auf Dropout (HR 1,01). Literatur zu diesem Thema, mit der dieses Ergebnis verglichen werden könnte, konnte nicht gefunden werden.

4.3.6 Depression und Depressivität

Depression ist ein bekannter Risikofaktor und Prodromalmarker für Demenz- und Parkinson-Erkrankungen (s. 1.1.5.3 und 1.2.5). Bei älteren Menschen ist Depression zudem mit Mortalität assoziiert, insbesondere auch durch das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Andreescu *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2018).

Aus Longitudinalstudien mit älteren Menschen ist zudem bekannt, dass Depression bzw. Depressivität das Dropout-Risiko erhöhen kann. So fanden Burke *et al.* (2019) eine HR von 1,04 [1,00-1,09] für das Vorliegen einer Depression. Beekman *et al.* (2002) berichteten eine höhere „*Response Rate*“ bei Probanden, die nicht depressiv waren (OR 1,67 [1,36-2,06]). In einer Demenz-Präventionsstudie hatten Dropouts signifikant häufiger Symptome einer Depression (Beishuizen *et al.*, 2017), ebenso wie in einer Beobachtungsstudie (Chang *et al.*, 2009). Eine weitere Studie fand zusätzlich eine im Verlauf zunehmende Depressivität bei späteren Dropouts (Hayward & Krause, 2016). Andere Studien hingegen berichteten jedoch keinen Unterschied hinsichtlich Depression oder Depressivität (Jacomb *et al.*, 2002; Vega *et al.*, 2010).

All dies könnte darauf hindeuten, dass insbesondere in Longitudinalstudien mit „*enriched risk cohorts*“, wie dies auch in TREND der Fall ist, bei Probanden häufiger eine Depression vorliegt, und diese dann wiederum verstärkt zu Dropout führt, insbesondere durch kardiovaskuläre Erkrankungen oder Tod.

In TREND hatten Dropouts jedoch nicht häufiger als Remainer zum Zeitpunkt der Untersuchung eine klinisch manifeste depressive Episode oder anamnetisch bekannte depressive Episoden in der Vergangenheit. Beim GDS hatten zwar die Dropouts nach V3 in Visite 2 und 3 signifikant höhere Werte als die Remainer, jedoch deutlich unterhalb des Cut-Offs, der auf das Vorliegen einer Depression hindeuten würde.

Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Einfluss des GDS-Summenwerts auf das Dropout-Risiko (HR 1,10), nicht aber ein Einfluss des Vorliegens einer aktuellen oder in der Vergangenheit bestehenden Depression. Ebenso war die Einnahme von Antidepressiva nicht mit einem erhöhten Dropout-Risiko assoziiert.

Eine Erklärung der zur Literatur widersprüchlichen Befunde könnte darin liegen, dass die Probanden die Fragebögen im Sinne sozialer Erwünschtheit ausgefüllt haben. Darauf deutet z. B. hin, dass ein unrealistisch hoher Prozentsatz der Probanden im BDI 0 Punkte hat. Es ist auch unsere Erfahrung, dass Probanden glauben, nur in völlig gesundem Zustand an TREND teilnehmen zu dürfen, weshalb bestehende Symptome möglicherweise nicht angegeben und auch von den Untersuchern in der Untersuchungssituation nicht gut genug erkannt wurden. Auf letzteres deutet der sehr geringe Anteil von Probanden mit einer mittels MDI diagnostizierten depressiven Episode hin. Wichtig ist bei der Interpretation jedoch auch, dass zum Zeitpunkt des Bekanntwerdens eines Dropouts die neusten Studiendaten in der Regel bereits zwei Jahre alt sind und sich in der Zwischenzeit Veränderungen ergeben haben können, z. B. eine neu entwickelte depressive Episode, die sich in den bis zum Dropout vorliegenden Daten noch nicht zeigten.

4.3.7 Gesundheitszustand

Als Maß für den Gesundheitszustand und die Anzahl der Vorerkrankungen wurde für diese Arbeit die Anzahl der Medikamente verwendet. In anderen Studien wurde bereits gezeigt, dass die Anzahl der Medikamente einen signifikanten Einfluss auf das Dropout-Risiko hat, selbst wenn für das Alter adjustiert wurde (Lavikainen *et al.*, 2015; Agogo *et al.*, 2018).

In TREND nahmen nur die „Dropouts nach V1“ signifikant häufiger 4 und mehr Medikamente ein als die Remainer; in der Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten zeigte sich jedoch kein Einfluss auf Dropout, was wahrscheinlich damit zusammenhängt, dass die Anzahl der Medikamente in TREND sehr stark mit dem Alter korreliert. Es kann also – gemessen an der Anzahl der Medikamente – nicht davon ausgegangen werden, dass Dropouts mehr Vorerkrankungen haben als Remainer, zumindest, sofern für das Alter korrigiert wird. Nicht auszuschließen ist, dass nicht-medikamentös behandelte Krankheiten bei Dropouts häufiger vorkommen.

Insgesamt neun Medikamentengruppen sowie zusätzlich vier Untergruppen (Antihypertensiva, Antidepressiva) wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf Dropout untersucht. In für Alter, Geschlecht und Bildung adjustierten Regressionsmodellen zeigten sich nur bei zwei Medikamentengruppen signifikante Ergebnisse (Calcium-Antagonisten: HR 1,45; Ginkgo-Präparate (HR 1,64). Insbesondere das Ergebnis für Ginkgo war auf den ersten

Blick überraschend. Da Ginkgo-Präparate jedoch zum einen seit Jahren in Medien, die der Altersgruppe der TREND-Probanden leicht zugänglich sind (Werbespots im Fernsehen, Zeitschriften) beworben werden, und zum anderen die S3-Leitlinie für Demenzen eine Empfehlung für Ginkgo-Präparaten enthält (allerdings mit Empfehlungsgrad 0), kann vermutet werden, dass die die Einnahme von Ginkgo v. a. subjektiv wahrgenommene oder objektive Defizite in der Kognition abbildet, oder auch die Angst vor einer Verschlechterung der Gedächtnisleistungen. Objektive kognitive Defizite sind in TREND mit einem erhöhten Dropout-Risiko assoziiert (siehe Kapitel 4.3.2). Hier wären weitere, jedoch über den Umfang dieser Arbeit hinausgehende Analysen notwendig, um mögliche Zusammenhänge zwischen SMI, MCI und der Einnahme von Ginkgo-Präparaten aufzudecken.

Die Einnahme von Antihypertonika bildet indirekt einen Teilaspekt des kardiovaskulären Risikos ab, weshalb es auch nach den Ergebnissen aus Kapitel 4.3.4.4 nachvollziehbar erscheint, dass Dropouts häufiger Medikamente gegen Bluthochdruck einnehmen (Visite 1 und 2), Wieso jedoch in Regressionsanalysen Calcium-Antagonisten und nicht auch andere Antihypertensiva in TREND das Dropout-Risiko erhöhen, kann bislang nicht sinnvoll erklärt werden.

4.3.8 Funktionelle Mobilität

Als Maße für die funktionelle Mobilität dienen der „*Timed Up and Go*“-Test (TUG), die Funktionelle Reichweite und die Gehgeschwindigkeit (bei selbstgewähltem Tempo). Menschen, die in solchen Tests gut abschneiden, weisen weniger Anzeichen für Gebrechlichkeit („*Frailty*“) auf, sind im Alltag mobiler und weniger sturzgefährdet; auch das Mortalitätsrisiko ist reduziert (Cesari *et al.*, 2009), insbesondere was die Gehgeschwindigkeit anbelangt (Stanaway *et al.*, 2011; Veronese *et al.*, 2018). Vor diesem Hintergrund erscheint es plausibel, dass Probanden, die Defizite in den o. g. Tests aufweisen, ein höheres Risiko haben, aufgrund von Schwierigkeiten bei der Alltagsmobilität, als Folge von Stürzen oder aufgrund von Gebrechlichkeit und Mortalität vorzeitig aus Studien auszuscheiden.

In TREND zeigte sich, dass die Funktionelle Reichweite (HR 0,97) einen signifikanten Einfluss auf Dropout hat; für die Gehgeschwindigkeit zeigte sich nur ein Trend (HR 0,76); d. h. eine größere funktionelle Reichweite und tendenziell auch ein schnelleres

normales Gehtempo schützen vor Dropout. Der TUG-Test, bei dem zumindest für Visite 1 ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Remainern und Dropouts gezeigt werden konnte, wurde in der Cox-Regression nicht signifikant; möglicherweise liegt das daran, dass TUG und Gehgeschwindigkeit zu stark Ähnliches messen und in der Cox-Regression eine Multikollinearität vorliegt.

Dass eine geringere Gehgeschwindigkeit mit Dropout assoziiert ist, fand auch eine andere Studie (Schmidt *et al.*, 2000). Eine aktuelle Studie von Ohyama *et al.* (2020) konnte zeigen, dass „*Frailty*“, das „*Locomotive Syndrome*“ (LoS) und Sarkopenie zu einem erhöhten Dropout-Risiko beitragen.

Defizite in der funktionellen Mobilität gehen oft mit Defiziten in der Kognition einher (z. B. Hobert *et al.*, 2017), wobei unklar ist, was Ursache und was Folge ist. Für das Konzept der „*Frailty*“, das jedoch mehr umfasst als nur die funktionelle Mobilität, wurden solche Zusammenhänge in Quer- und Längsschnittstudien vielfach nachgewiesen (Robertson *et al.*, 2013). Das in TREND gefundene höhere Dropout-Risiko für Defizite in der funktionellen Mobilität könnte also auch einfach ein Ausdruck des bereits in 4.3.2 dargestellten höheren Dropout-Risikos aufgrund kognitiver Defizite sein. Hier wären zur weiteren Differenzierung mehr Analysen notwendig.

Eine weitere Erklärung für erhöhten Dropout bei Probanden mit eingeschränkter funktioneller Mobilität könnte sein, dass sie die Bewegungsmessung als zu anstrengend und überfordernd erlebten und sich deshalb scheuten, erneut zur Untersuchung zu kommen.

4.3.9 Persönlichkeit

In der TREND-Kohorte hatten Dropouts etwas höhere Werte in der Skala „*Neurotizismus*“ als Remainer. Darüber hinaus zeigte sich in der Cox-Regression ein Trend für „*Extroversion*“ (je höher, desto wahrscheinlicher Dropout).

Es wäre denkbar, dass Menschen, die an einer Studie zur Früherkennung von Neurodegeneration teilnehmen und sich mit einer bewusst oder unbewusst wahrgenommenen Verschlechterung ihrer Leistungsfähigkeit im Verlauf konfrontiert sehen, bei einer eher ängstlich-unsicheren Persönlichkeitsstruktur dazu neigen, eine solche Studie vorzeitig, d. h. vor der möglichen Feststellung einer neurodegenerativen Krankheit, verlassen. „*Angst vor einer Diagnose*“ wurde von einigen Dropouts auch explizit als Grund für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie genannt. Menschen mit höheren Neurotizismus-

Werten reagieren sensibler auf Stress, neigen zu Unzufriedenheit und körperlichen Beschwerden – auch dies passt zu Dropout-Gründen in TREND („Unzufriedenheit“, „Überforderung mit der Studie“).

Das Ergebnis aus TREND deckt sich nur teilweise mit Ergebnissen aus anderen Studien, die sich mit dem Einfluss von Big-Five-Persönlichkeitsfaktoren auf Dropout beschäftigt haben: Richter *et al.* (2014) fanden bei einer Analyse von Daten aus dem „German Socio-Economic Panel“ (SOEP) ($N = 11436$), dass höhere Punktzahlen im Faktor „Offenheit“ bei jüngeren Probanden und zusätzlich bei älteren Probanden im Faktor „Verträglichkeit“ eine protektive Wirkung hinsichtlich Dropout hatten; Salthouse (2014) konnte mit den Daten von 3780 Probanden (19-90 Jahre) aus dem „Virginia Cognitive Aging Project“ (VCAP) ebenfalls zeigen, dass „Returner“ höhere Werte in den Faktoren „Offenheit“ und „Verträglichkeit“ hatten, wobei ältere Probanden zusätzlich höhere Werte im Faktor „Extraversion“ aufwiesen. Lutig (2014) fand bei der Analyse von Daten aus den „Longitudinal Internet Studies for the Social Sciences“ (LISS) mit 8148 Teilnehmern einen positiven Zusammenhang zwischen Dropout und geringeren Werten im Faktor „Verträglichkeit“ sowie höheren Werten in „Neurotizismus“ und „Offenheit“. Die Unterschiede zwischen diesen Studien und TREND lassen sich möglicherweise durch unterschiedliche Studiendesigns und eine andere Zusammensetzung der Stichproben erklären.

Im Zusammenhang mit den in TREND höheren Neurotizismus-Werten der Dropouts ist es interessant, dass Bower *et al.* (2010) und Sieurin *et al.* (2016) eine Assoziation von erhöhtem Neurotizismus (in Form von ängstlichen und pessimistischen Persönlichkeitszügen) und einem erhöhten Risiko für Parkinson-Erkrankungen fanden, wobei dies von zwei anderen Studien nicht bestätigt werden konnte (Ishihara-Paul *et al.*, 2008; Postuma, Gagnon, *et al.*, 2015). Kognitiver Abbau scheint ebenfalls mit Persönlichkeitsfaktoren assoziiert zu sein, insbesondere mit höheren Neurotizismus-Werten (Chapman *et al.*, 2012; Johansson *et al.*, 2014) und geringeren Werten für Offenheit (Williams *et al.*, 2013).

Mögliche Zusammenhänge von Dropout, Neurotizismus und Kognition oder der „Prodromal PD Probability“ könnten in weiteren Analysen geprüft werden, die jedoch über den Umfang der vorliegenden Arbeit hinausgehen.

4.3.10 Motivation

In einem Fragebogen zur Erfassung der Motivation zur Studienteilnahme zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts bezüglich des Interesses an Forschung (Dropouts haben weniger Interesse) und der Teilnahme des (Ehe-)Partners an TREND (Dropouts haben häufiger mit einem Partner an TREND teilgenommen).

Das Regressionsmodell, in das zusätzlich Alter, Geschlecht und Bildungsjahre aufgenommen wurden, zeigte, dass die Teilnahme-Motivation „allgemeines Interesse an Erkrankungen im Alter“ das Dropout-Risiko signifikant reduziert.

Generell erscheint es nachvollziehbar, dass Menschen, die mehr Interesse an Forschung haben, mehr und länger an wissenschaftlichen Studien teilnehmen. Das Ergebnis in TREND ist aber auch vor dem Hintergrund erklärbar, dass Remainer tendenziell mehr Bildungsjahre haben und signifikant häufiger Akademiker sind als Dropouts, so dass sich ihnen auch der Sinn einer langfristigen Studienteilnahme besser erschließt.

Nachdem man in TREND bei der Rekrutierung davon ausgegangen war, dass es günstig sei, Ehepaare zu rekrutieren, da diese sich gegenseitig zur Studienteilnahme motivieren würden, ist das Ergebnis, dass sich unter den Dropouts signifikant mehr Probanden befinden, die mit einem (Ehe-)Partner an TREND teilgenommen haben, überraschend. Zu diesem Thema existiert wenig Literatur: Smith & Fillenbaum (1994) beschrieben, dass die Dropout-Rate bei gesunden Ehepartnern von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung im Vergleich zu Kontrollprobanden, deren Partner nicht an der Studie teilnahm, doppelt so hoch war. Eine neuere Arbeit von Jacobsen *et al.* (2020) zu einer Kohortenstudie mit älteren Menschen, die vom Studiendesign her mit TREND vergleichbar ist, fand jedoch, dass es das Dropout-Risiko signifikant erhöhte, nicht mit einem anderen Studienteilnehmer zusammenzuleben (OR 0,706). Dies steht in einem deutlichen Gegensatz zu der Beobachtung aus TREND, wo die Erfahrung gemacht wurde, dass das Dropout-Risiko deutlich erhöht war, wenn einer der beiden an TREND teilnehmenden Ehepartner schwer erkrankt oder verstorben war, genauso wie wenn einer der Partner kein Interesse mehr an einer weiteren Teilnahme hatte.

Zwei qualitative Studien beschäftigten sich mit der Motivation zur Studienteilnahme und Studienadhärenz in Longitudinalstudien bei älteren Menschen: Mein *et al.* (2012) berichten aus der „*Whitehall II*“-Studie, dass die Hauptmotivation vieler Probanden war, zu erfahren, ob ihr Gesundheitszustand im Vergleich zu Gleichaltrigen normal, über-, oder unterdurchschnittlich ist, und eine regelmäßige Überwachung ihres Gesundheitszustands durch Experten zu erhalten. Darüber hinaus waren die erlebte Loyalität bzw. Zugehörigkeit zur Studie und die durch das Studienpersonal erfahrene Zuwendung wichtige Gründe. Im Gegensatz dazu ging das Studienpersonal eher von altruistischen Motiven aus. Eine weitere Studie (Dahlin-Ivanoff *et al.*, 2019) berichtete aus der „*Gothenburg H70 Birth Cohort Study*“, dass die Früherkennung von Krankheitssymptomen eine wesentliche Motivation darstellte, und die Studienuntersuchungen als Möglichkeit gesehen wurden, sich Gesundheit bestätigen zu lassen. Des Weiteren erachteten viele Probanden die Studienteilnahme als wichtig für ihre Kinder, Enkelkinder und künftige Generationen, was im Kontrast zu den Ergebnissen der Studie von Mein *et al.* (2012) steht.

Townsend & Cox (2013) untersuchten in einer kanadischen qualitativen Studie allgemein die Motivation von Probanden für Longitudinalstudien und fanden, dass viele Probanden solche Studien als Möglichkeit sehen, „durch die Hintertür“ eine schnellere und bessere Gesundheitsversorgung zu erhalten. Dies wirft laut den Autoren die Frage auf, ob die Teilnehmer einer Longitudinalstudie eine sehr selektierte Population darstellen, und gerade in Ländern mit schlechtem Zugang zum Gesundheitssystem die Ärmsten und Schwächsten für die Gesamtbevölkerung die Studienrisiken tragen.

In TREND wurde keine direkte Frage dazu gestellt, ob die Motivation zur Studienteilnahme auch aus altruistischen Gründen erfolgte. Jedoch lässt sich indirekt aus den Werten der Big-Five-Dimension „*Verträglichkeit*“ (bei der hohe Werte auch Altruismus bedeuten) schließen, dass weder bei Remainern noch bei Dropouts altruistische Motive im Vordergrund stehen und darüber hinaus kein Unterschied zwischen Remainern und Dropouts besteht.

Auch in TREND wurde wie in den Studien von Mein *et al.*, Townsend & Cox und Dahlin-Ivanoff *et al.* die Erfahrung gemacht, dass ein wesentlicher Grund für die Studienteilnahme und -adhärenz der von den Probanden empfundene persönliche Nutzen der Studie ist, und sich dies auch in den Dropout-Gründen widerspiegelt: Die Dropout-Kategorien „*the disinterested*“ und „*the dissatisfied*“, die diese Motivation abbilden könnten, stellen

mit zusammen 11 % einen nicht unerheblichen Anteil der Dropouts dar. Auch ist bekannt, dass etwa 17 % der Probanden nach FU2 im Freitext-Feld des Evaluationsbogens bekundeten, ohne die Mitteilung persönlicher Ergebnisse nicht weiter an TREND teilnehmen zu wollen, was zur Einführung des „Persönlichen Verlaufs“ mit einer Auswahl von Studienergebnissen ab FU3 führte.

TREND wird von vielen Probanden als Möglichkeit eines „neurodegenerativen Check-Ups“ gesehen. Die starke Bindung an die Studie und die damit verbundenen Hoffnungen auf schnelleren und besseren Zugang zur Gesundheitsversorgung, wie sie bereits von den o. g. Studien beschrieben wurden, bildeten sich auch darin ab, dass Probanden bei Gesundheitsproblemen aller Art telefonische Beratung beim Studienpersonal suchten, um Terminvereinbarungen am Uniklinikum und Empfehlungen für niedergelassene Fachärzte baten, sowie sich selbst bei medizinischen Notfällen (u. a. Schlaganfall, Herzinfarkt, akutes Delir) zuerst an die TREND-Studie wandten.

Im Zusammenhang mit der Mitteilung von Auffälligkeiten (Hinweise auf Parkinson-Erkrankung oder kognitive Verschlechterung) wurde in TREND die Erfahrung gemacht, dass viele Probanden sehr abwehrend auf die Information reagierten und z. T. angebotene Abklärungstermine (Parkinson-Ambulanz, Memory Clinic) ablehnten oder bereits vereinbarte Termine kurzfristig wieder absagten, teilweise gefolgt von einem Ausstieg aus der Studie. Dies passt nicht ganz zu den Befunden aus den o. g. Studien, dass die Probanden hauptsächlich wegen der Früherkennung möglicher Krankheitssymptome an Longitudinalstudien teilnehmen. Zwar scheint dies auch in TREND der Fall zu sein, jedoch wurde die teilweise sehr negative Reaktion der TREND-Probanden auf die Mitteilung von abklärungsbedürftigen Befunden so bisher nur von einer anderen Studie beschrieben (Kuh *et al.*, 2016). Die Autorin beschreibt, dass Probanden (Alter: 68-69 Jahre), die per Brief über abklärungsbedürftige Laborwerte informiert wurden, eine Odds Ratio von 0,46 für weitere Studienvisiten hatten, und vermutet, dass eine Abklärung des Befunds die Probanden mit weiteren Untersuchungen und einer notwendigen Änderung ihres Lebensstils konfrontiert hätte, was diese zu vermeiden versuchten. Im Kontext einer Früherkennungsstudie für Neurodegeneration wie der TREND-Studie ist dieses Verhalten umso problematischer, da damit mögliche Konvertierer nicht erkannt werden können, und die Konversionsrate der Studie dann insgesamt zu niedrig erscheint.

4.3.11 Gesamtmodelle

In die beiden untersuchten Gesamtmodelle (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten und binär-logistische Regression) wurden alle 38 Prädiktoren, die bisher nur getrennt in thematisch zusammengestellten Blöcken untersucht wurden, gleichzeitig aufgenommen. Die beiden Gesamtmodelle bestätigten im Großen und Ganzen die Ergebnisse aus den Themen-Blöcken, jedoch gab es auch Widersprüche. So wurde der signifikante Einfluss einer Hyposmie in den Gesamtmodellen nicht gefunden, und bei den Big-Five-Faktoren zeigte ein anderer Persönlichkeitsfaktor als bisher einen Einfluss auf Dropout (Verträglichkeit und nicht Extraversion oder Neurotizismus). Beim Vergleich der Cox-Regression mit der binär-logistischen Regression fällt u. a. auf, dass die „memory domain“, für die sich im Cox-Modell ein deutlicher Effekt gezeigt hatte, im binär-logistischen Modell keinen Einfluss hat. Dafür zeigt sich im binär-logistischen Modell ein Einfluss von SMI (Sorgen um eine subjektiv empfundene Gedächtnisstörung reduzieren das Dropout-Risiko), der bisher weder im Cox-Gesamtmodell noch im thematischen Block zu sehen war.

Dies lässt sich erstens durch eine gegenseitige Beeinflussung der Variablen in den Gesamtmodellen erklären, zweitens aber auch damit, dass in das binär-logistische Modell nur Daten aus Visite 1 eingehen konnten und sich so Verschlechterungen bzw. Veränderungen einzelner Variablen, die bis zum Dropout-Zeitpunkt stattfinden, im Modell nicht abbilden; drittens jedoch wohl v. a. damit, dass durch technisch bedingte Ausschlüsse bei fehlenden Werten nur 46 % der Fälle überhaupt in den Gesamtmodellen untersucht werden konnten (53 % der Remainer, 26 % der Dropouts), insbesondere nur 4 % der Dropouts nach Visite 1 (4 von 96 Dropouts). In den thematischen Blöcken (siehe Kapitel 3.3 bis 3.12) führte dies in den Modellen zum Ausschluss von nur wenigen Probanden; in den Gesamtmodellen liegt die Zahl durch Kumulation jedoch deutlich höher. Die geringere Anzahl der Probanden in den Gesamtmodellen, insbesondere der Dropouts und hier v. a. der Dropouts nach Visite 1, führt wohl insgesamt dazu, dass die in den Gesamtmodellen untersuchte Stichprobe nicht mehr repräsentativ und folglich die Aussagekraft der beiden Gesamtmodelle sehr eingeschränkt ist. Beim binär-logistischen Modell zeigen sich darüber hinaus Anzeichen von Overfitting des Modells (sehr große Konfidenzintervalle der Odds Ratio bei einzelnen Prädiktoren).

Eine Erhöhung der Fallzahl wäre durch Imputationsmethoden zwar theoretisch möglich gewesen, jedoch wurde für diese Arbeit bewusst darauf verzichtet, da sich aus den vorherigen Analysen deutliche Hinweise für Dropout nach dem Muster „MNAR“ zeigten aus der Literatur bekannt ist, dass es bislang kaum möglich ist, für diese Art von Dropout sinnvoll und ausreichend zu kompensieren (siehe Kapitel 1.5.8).

4.4 Vergleich der Ergebnisse mit einer früheren Arbeit zu TREND

Jeske (2017) beschäftigte sich in ihrer Dissertation mit der Stabilität von MCI in TREND (von BL bis FU1) und führte im Rahmen ihrer Arbeit auch eine Dropout-Analyse durch. Auch bei der zum damaligen Zeitpunkt noch viel geringeren Anzahl von Dropouts (N=68) zeigten sich bereits Ergebnisse, die auch durch die aktuellen Analysen bestätigt werden konnten: Dropouts sind älter und weniger gebildet, haben überzufällig häufig eine amnestische MCI und mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren, wobei Jeske hier nur Rauchen, Alkoholkonsum und die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen verglichen hatte. Die aktuellen Analysen mit einer weitaus größeren Zahl von Dropouts (N=288) und vier Visiten- bzw. Dropout-Zeitpunkten bestätigten die Ergebnisse von Jeske im Wesentlichen nur darin, dass in allen Visiten eine amnestische MCI bei Dropouts deutlich häufiger auftritt als bei Completern, sich die Häufigkeit aktueller und anamnestisch erfragter depressiver Erkrankungen nicht signifikant unterscheidet sowie dem Ergebnis, dass zum Zeitpunkt Visite 1 unter den Dropouts mehr Raucher zu finden sind. Im Gegensatz zu Jeske fanden sich in den aktuellen Analysen jedoch signifikante Unterschiede in folgenden Punkten: Dropouts haben nicht häufiger als Completer eine naMCIsd, deutlich seltener eine positive Familienanamnese für Demenz und häufiger eine Hyposmie; auch bei SMI waren Unterschiede zu finden, die jedoch longitudinal nicht konsistent waren. An Jeske anschließend kann mit den aktuellen Ergebnissen gezeigt werden, dass sich Dropouts nach Visite 1 in vielen Variablen von Dropouts zu späteren Zeitpunkten unterschieden. Unterschiedliche Ergebnisse beider Arbeiten sind wahrscheinlich im Wesentlichen durch eine größere Zahl von Dropouts (auch zu Visite 1) und andere Einteilungsmethoden für Risiko- und Prodromalmarker bedingt.

4.5 Schlussfolgerungen

Mit dieser Arbeit konnte ein *Risiko-Profil für Dropouts* in der TREND-Studie entwickelt werden:

- Dropouts sind signifikant älter, weniger gebildet und weisen einen im Lauf der Studie zunehmenden Anteil von Frauen auf.
- Sie zeigen unabhängig von Alter, Geschlecht und Bildung signifikant schlechtere Leistungen bei kognitiven Aufgaben und bei der Testung der funktionellen Mobilität.
- Darüber hinaus haben sie mehr Lifestyle-Risikofaktoren und Prodromalmarker für Demenz- und Parkinson-Erkrankungen, wobei hier insbesondere die Hyposomie zu nennen ist.
- Depressivität hat einen geringen Einfluss auf das Dropout-Risiko.
- Eine positive Familienanamnese für Demenz verringert das Risiko für Dropout deutlich.
- Kein Zusammenhang wurde jedoch in Maßen gefunden, die auf motorische Auffälligkeiten im Sinne eines Parkinson-Syndroms hinweisen.
- Keine Besonderheiten zeigten sich bei den untersuchten genetischen Merkmalen ApoE4-Trägerstatus und Tau-Haplotyp.
- Bestimmte Persönlichkeitseigenschaften wie Neurotizismus und Extraversion sind mit Dropout assoziiert.
- Dropouts nach Visite 1 weisen besonders viele Auffälligkeiten auf, insbesondere eine geringe Bildung und viele Lifestyle-Faktoren.

Aus dem Risikoprofil lässt sich schlussfolgern, dass der TREND-Studie insbesondere Probanden mit einem erhöhten Risiko für Demenz- und Parkinson-Erkrankungen verlorengelassen, und dies besonders Dropouts nach Visite 1 betrifft.

Als Konsequenz der Ergebnisse ergibt sich der Bedarf, den Kontakt zu Probanden mit Risiko-Profil auch zwischen den Erhebungsrunden engmaschig zu halten, v. a. nach der ersten Visite, sowie bei der Gestaltung der Visiten besonders flexibel zu sein (z. B. kür-

zere oder auf mehrere Zeitpunkte verteilte Visiten, kürzere Fragebögen, Hausbesuche anbieten). Bei der Mitteilung auffälliger Befunde sollte extrem vorsichtig vorgegangen werden und konkrete Hilfe bei der Abklärung angeboten werden.

Vieles, was aus der Literatur bereits bekannt war, konnte mit den Daten aus TREND bestätigt werden, wobei die meisten bisherigen Studien nur einzelne Faktoren und nur wenige Studien mehrere der genannten Faktoren zusammen untersucht hatten. Von anderen Studien wurden der Regel nur Unterschiede zwischen Dropouts und Remainern zur Baseline betrachtet; Änderungen von Variablen im Verlauf können so in Analysen jedoch nicht berücksichtigt werden.

Eine methodische Stärke dieser Arbeit ist deshalb die Analyse der Daten mittels Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten, die so in der Literatur noch nicht verwendet wurde. Die Daten aus TREND zeigen, dass insbesondere die Betrachtung des Verlaufs (und nicht nur der Baseline-Daten) und der Vergleich verschiedener Dropout-Zeitpunkte wichtige Ergebnisse und Erkenntnisse liefert. In keiner anderen bekannten Studie wurde zudem eine solche Vielzahl von Variablen untersucht, die im Zusammenhang mit der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen stehen.

Die Ergebnisse aus TREND bestätigen, dass in longitudinalen Studien mit älteren Menschen eher von MNAR- als von M(C)AR-Bedingungen auszugehen ist. Daraus folgt, dass dies bei der Wahl der statistischen Methoden für die Analysen von Daten aus Longitudinalstudien unbedingt berücksichtigt werden muss, um nicht zu einem Bias zu führen.

Eine Stärke der TREND-Studie ist, dass schon früh versucht wurde, mittels verschiedener Retentionsstrategien die Zahl der Dropouts zu minimieren. Dies zeigt sich insbesondere in der im Vergleich zur Literatur sehr hohen Retentionsrate nach 11 Jahren Studiendauer.

4.6 Limitationen

Das Thema dieser Arbeit war nicht von Beginn der Studie an geplant, sondern ergab sich erst nach einigen Jahren aus Beobachtungen, die durch die Promovendin und das TREND-Team gemacht wurden. Dies hat jedoch auch zur Folge, dass manche Daten, die für Dropout-Analysen nützlich wären, in TREND nur teilweise zur Verfügung stehen, da zu Beginn der Studie die Bedeutung solcher Daten nicht klar war. So wurden z. B. Dropout-Gründe in den ersten Jahren nur unzureichend systematisch erfasst und dokumentiert. Manche Fragebögen wurden erst im Lauf der Studie eingeführt und stehen für Dropouts nach Visite 1 und 2 nicht zur Verfügung, was z. B. den Fragebogen zu Persönlichkeitseigenschaften (BFI-10) oder die Motivation zur Studienteilnahme betrifft.

In vielen anderen Studien wurden Prädiktoren für Dropout untersucht und gefunden, die in TREND gar nicht oder nicht für alle Untersuchungszeitpunkte zur Verfügung stehen und deshalb für die TREND-Kohorte nicht überprüft werden konnten. Dies sind insbesondere sozioökonomischer Status, Lebensqualität, Intelligenz, Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands, „*Frailty*“ und Einsamkeit, aber auch die Anzahl der Vorerkrankungen und die aktuelle Berufstätigkeit.

Limitierend für das Verständnis der Dropouts muss erwähnt werden, dass der Fragebogen zur Erhebung der Vorerkrankungen im Verlauf der Studie mehrfach geändert wurde; nicht immer wurden alle Organsysteme abgefragt, sondern der Fokus teilweise nur auf kardiologische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen gelegt. Mit zunehmendem Alter der Probanden wurde die Erhebung der Vorerkrankungen vom Studienpersonal als eine Art zusätzlicher kognitiven Test erlebt, dem viele Probanden nicht mehr gewachsen waren, was sich in widersprüchlichen, lückenhaften und unplausiblen Antworten zeigte. So konnte auch ein gängiger Index für Vorerkrankungen mit Auswirkungen auf die Lebenserwartung („*Charlson Comorbidity Index*“) nicht sinnvoll für jede Visite berechnet werden. Bei den Angaben zur aktuellen Berufstätigkeit fiel im Lauf der Zeit auf, dass für viele Probanden mehrere Optionen gleichzeitig zutrafen (z. B. ein Minijob trotz Pensionierung, Teilzeit-Job und Mini-Job parallel, Altersteilzeit in der Ruhephase), was jedoch bis einschließlich FU4 nicht sinnvoll im Probandenfragebogen abgebildet werden konnte. Seit FU5 sind zwar Mehrfach-Antworten erlaubt, aber die unterschiedliche Art

der Datenerhebung schränkt die Vergleichbarkeit dieser Daten im Längsschnitt ein und damit auch die Verwendbarkeit als Prädiktor für Dropout.

Die beiden Gesamtmodelle (binär-logistische Regression und Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten) konnten nur mit etwa der Hälfte der eigentlich zur Verfügung stehenden Fälle gerechnet werden, da fehlende Werte bei mindestens einem Prädiktor technisch bedingt zum Ausschluss dieser Fälle aus den Analysen führten. Dies schränkt die Aussagekraft der Gesamtmodelle ein.

Diese Arbeit hat einen stark explorativen Ansatz und untersuchte eine Vielzahl von Prädiktoren für Dropout. Eine Differenzierung der Dropout-Gründe erfolgte hierbei nicht; es wäre aber sicherlich sinnvoll und interessant, in weiteren Analysen Zusammenhänge zwischen Prädiktoren und Dropout-Gründen zu untersuchen, z. B. ob bestimmte Dropout-Gründe mit schlechteren kognitiven Leistungen oder einer höheren Anzahl von Risikofaktoren assoziiert sind.

Des Weiteren wurde auf die Untersuchung von Interaktionseffekten (z. B. „Kognition x SMI x Dropout“ oder „Persönlichkeit x Kognition x Dropout“) verzichtet, da die Modelle hierdurch zu komplex wurden und deutliche Anzeichen von Overfitting zeigten (extreme Konfidenzintervalle durch z. T. sehr kleine Zellbesetzungen).

4.7 Ausblick

Dropouts in Longitudinalstudien mit älteren Menschen sind nach wie vor ein untererforschter Bereich, dessen Bedeutung häufig unterschätzt wird. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben nicht nur für Studien zur Erforschung des Alterns und der Früherkennung von Neurodegeneration, sondern auch für Präventions- und Interventionsstudien große Bedeutung. Da auf den Ergebnissen letzterer Studien künftige Präventions- und Behandlungsempfehlungen basieren, ist in diesen Studien ein Bias, der durch selektiven Dropout erzeugt wird, umso gravierender, und es sollten in künftigen Longitudinalstudien große Anstrengungen unternommen werden, mögliche Dropouts rechtzeitig zu erkennen und zu verhindern.

Künftige Analysen in TREND

Im Lauf der Arbeit fiel auf, dass sehr viele Faktoren sowohl mit Neurodegeneration als auch mit Dropout assoziiert sind. Für die Zukunft wäre denkbar, als Outcome der Cox-Regressionsanalysen nicht nur „Dropout“, sondern auch „Konversion (zu Demenz und/oder Parkinson)“ zu untersuchen. So könnte z. B. festgestellt werden, ob in TREND Prädiktoren für Demenz mit Prädiktoren für Dropout identisch sind, wie dies auch von anderen Autoren bereits vermutet wurde (Ganguli *et al.*, 2013). Da jedoch die Anzahl der Konvertierer, v. a. in den Untergruppen (Parkinson-Syndrom, Demenz-Erkrankung), zum Zeitpunkt der Datenanalysen noch relativ klein war, erschienen solche Analysen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sinnvoll.

Für künftige Analysen, für die vermutlich auch eine größere Anzahl von Dropouts zur Verfügung stehen wird, wäre es auch denkbar, einzelne Dropout-Kategorien als Outcome der Cox-Regressionsanalysen zu wählen, v. a. die der Verstorbenen („*the deceased*“). Andere Studien haben dies getan und z. T. Unterschiede zwischen verstorbenen Probanden und solchen, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, gefunden (Deeg *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2006; Brilleman *et al.*, 2010).

Eine weitere interessante Analyse-Möglichkeit wäre die Anwendung maschinellen Lernens (z. B. „*support vector machine*“), um anhand der bisherigen Dropouts (Übungsdaten) mögliche künftige Dropouts und Konvertierer vorherzuberechnen.

Dropout-Prävention und Retentionsstrategien

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass aus der TREND-Studie insbesondere Probanden mit kognitiven Auffälligkeiten, bei denen die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, dass sie eine Demenz entwickeln, vorzeitig ausscheiden. Dieses Problem teilt TREND mit vielen anderen Studien, aus denen das Phänomen bereits bekannt war.

Damit nicht nur in TREND in Zukunft Dropout von kognitiv auffälligen Probanden minimiert werden kann, müssen Methoden entwickelt werden, solche Probanden frühzeitig zu identifizieren (wozu diese Arbeit beiträgt), und Strategien, sie in der Studie zu halten. Dies könnten bei dieser Gruppe von Probanden engmaschigere telefonische Kontakte und Hausbesuche sein; jedoch sollten auch die Anstrengungen erhöht werden, mit Erlaubnis der Probanden zu Angehörigen oder Hausärzten in Kontakt treten zu dürfen, um regelmäßig Auskünfte über den Verlauf erhalten zu können. Dies wird auch von anderen Autoren nachdrücklich empfohlen (Jacomb *et al.*, 2002).

Vielen Probanden ist nicht klar, wieso es für Studien wie TREND so wichtig ist, auch nach ihrem Ausscheiden aus der Studie bis zu ihrem Tod Informationen über den weiteren Verlauf, insbesondere über die mögliche Entwicklung einer Demenz, zu erhalten. In der Regel sind die Probanden dann, wenn dieser Fall eintritt, selbst nicht mehr in der Lage, die Studie darüber zu informieren. Deshalb wäre es sinnvoll, mit Erlaubnis der Probanden frühzeitig Angehörige oder Hausärzte miteinzubeziehen und für dieses Thema zu sensibilisieren, damit sie sich im Erkrankungs- oder Todesfall an die Studie wenden. Um die Probanden, ihre Angehörigen und Hausärzte vom Nutzen dieses Vorgehens zu überzeugen, bedarf es noch besserer Information und Aufklärung.

Es hat sich auch gezeigt, dass viele kognitiv auffällige Probanden mit dem Procedere der Gedächtnissprechstunde, an die sie von TREND überwiesen wurden, überfordert sind: Der Ablauf umfasst mehrere Termine im Abstand einiger Wochen; zudem müssen die Probanden selbständig die ambulante Durchführung eines cMRTs/cCTs organisieren. Insbesondere Probanden ohne soziales Unterstützungsnetz sind mit diesem Ablauf z. T. deutlich überfordert, so dass gerade bei den schwerer betroffenen Probanden keine diagnostische Abklärung möglich ist, bevor der Ausstieg aus TREND erfolgt. Hier müsste durch die Studie mehr Unterstützung angeboten werden.

Lösung von Finanzierungsproblemen

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass die verlässliche Finanzierung von longitudinalen Kohortenstudien bislang häufig ein großes Problem darstellt. Dies begrenzt zum einen die Möglichkeit, Studienpersonal, zu dem die Probanden eine stabile Bindung aufbauen kann, langfristig einzustellen, und verringert beim Studienpersonal mit unsicherer Beschäftigungsperspektive die Begeisterung für die Studie; es begrenzt jedoch auch den Gestaltungsspielraum hinsichtlich Maßnahmen wie finanzieller Belohnungen und Aufwandsentschädigungen für Probanden, Gestaltung von Studienmaterial und Räumlichkeiten, Umfang und Häufigkeit von Rückmeldungen an die Probanden (z. B. personalisierte Berichte, Newsletter) etc.. Durch eine nicht sichergestellte langfristige Finanzierung sind also all jene Maßnahmen, die sich laut Literatur in der Prävention von Dropout bewährt haben, gefährdet, und damit auch die Aussagekraft von Studien mit hohem Dropout-Anteil gemindert, weil bislang keine statistischen Verfahren zur Verfügung stehen, um dies ausreichend zu kompensieren.

Mittel, die eingesetzt werden könnten, um Dropout zu minimieren, stehen in Konkurrenz zu Mitteln, die für weitere Forschungsbestrebungen genutzt werden könnten (z. B. größere Kohorte, zusätzliche Untersuchungen). Hier gilt es also für die Studienleitung, gut abzuwägen, welchen Nutzen eine geringere Dropout-Rate im Vergleich zu anderen Methoden hat, die die Studienqualität verbessern könnten (Ribisl *et al.*, 1996).

Es bleibt eine Aufgabe für die Zukunft, Sponsoren vom Nutzen großer longitudinaler Kohortenstudien zu überzeugen und somit eine Finanzierung sicherzustellen, die sowohl den Anforderungen an Dropout-Prävention als auch den Forschungswünschen gerecht werden kann.

„Lessons learned“ - Erfahrungen aus TREND für künftige Studien

Der Wert einer Longitudinalstudie steht und fällt mit der Anzahl der Teilnehmer, die bis zu einem der definierten Studienendpunkte in der Studie bleiben; eine möglichst hohe Retentionsrate ist anzustreben. Daher ist es essentiell, dass man sich bereits von Beginn an bei der Planung und beim Design einer longitudinalen Kohortenstudie Gedanken darüber macht, wie man zum einen Dropouts wirksam vermeiden kann (Retentionsstrategien), aber zum anderen auch, wie man Informationen zu Dropouts sinnvoll erfasst.

Die vorliegende Arbeit zeigt auch, dass der Wert einer Longitudinalstudie nicht zuletzt auch darin liegt, dass man vieles lernen kann, was in der ursprünglichen Fragestellung gar nicht berücksichtigt war. Das Thema dieser Dissertation ergab sich aus Beobachtungen, die erst im Lauf der Studie gemacht wurden, und der Notwendigkeit, Merkmale von möglichen Dropouts zu identifizieren sowie während des Studienverlaufs Retentionsstrategien zu entwickeln und zu implementieren. Künftigen Longitudinalstudien kann mit auf den Weg gegeben werden, offen und aufmerksam zu sein für Phänomene und neue Fragestellungen, die erst im Lauf der Zeit sichtbar werden.

5 Zusammenfassung

Longitudinalstudien sind mit dem Problem konfrontiert, dass Probanden aus verschiedenen Gründen vor Erreichen des Studienendpunkts vorzeitig aus der Studie ausscheiden. Dies wird in der Literatur als „Dropout“ bezeichnet und kann die Aussagekraft und statistische Power von Studien beeinträchtigen, insbesondere dann, wenn Dropout nicht zufällig, sondern nach einem bestimmten Muster erfolgt („missing not at random“, MNAR). Dies betrifft in besonderem Maße Longitudinalstudien mit älteren Menschen und Studien zur Erforschung von Risikofaktoren und Prodromalmarkern für Neurodegeneration. Zu diesem Thema existiert bislang nur wenig Forschung und häufig werden Dropout-Raten und -Charakteristika nur sehr unzureichend oder gar nicht berichtet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, Charakteristika von Dropouts in der „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration“ (TREND) zu untersuchen, einer im Jahr 2009 begonnenen Longitudinalstudie mit 1201 Probanden (≥ 50 Jahre), die größtenteils Risikofaktoren und Prodromalmarker für Parkinson- und Demenzerkrankungen aufweisen (sog. „at risk“-Kohorte) und in TREND im Abstand von jeweils 2 Jahren ausführlich untersucht werden.

Nach 11 Jahren Studiendauer fand sich eine Dropout-Rate von 30,5 % (Percentage-Methode) bzw. 17 % (True-Person-Time-Methode), was im Vergleich zu ähnlichen Studien sehr gering ist. Mittels einer qualitativen Inhaltsanalyse der dokumentierten Dropout-Gründe ließen sich 12 Kategorien bilden. Der häufigste Dropout-Grund war Krankheit/Gebrechlichkeit (29 %), gefolgt von Überforderung mit der Studie (14 %) und Tod (13 %), wobei sich im Verlauf keine signifikante Veränderung der Häufigkeiten zeigte.

Durch Querschnittsanalysen auf Visitenzebene und Regressionsmodelle, die den Verlauf und Veränderungen von Prädiktoren im Lauf der Studie berücksichtigen können (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten), konnte ein Risiko-Profil für Dropouts in der TREND-Studie erstellt werden: Dropouts sind nicht nur älter, weniger gebildet und weisen einen im Lauf der Studie größer werdenden Anteil von Frauen auf, sondern zeigen alters-, geschlechts- und bildungsunabhängig schlechtere Ergebnisse in kognitiven Tests und Domänen (v. a. memory, language und executive function domain, CERAD Summenscore). Insbesondere die in den Dropout-Gruppen stark erhöhte Prävalenz von amnestischer MCI, die als mögliche Vorstufe einer Alzheimer-Demenz anzusehen ist, war auffällig. Des Weiteren fanden sich bei Dropouts häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren

(Bewegungsmangel, Rauchen, Adipositas), Prodromalmarker einer Parkinson- oder Demenzerkrankung (erhöhte Anzahl von Markern, insbesondere eine Hyposmie, sowie ein höherer „Prodromal PD Risk Score“), eine erhöhte Depressivität und alter- und geschlechtsunabhängig schlechtere Leistungen in Tests der funktionellen Mobilität (geringere funktionelle Reichweite, langsamere Bewältigung des Timed Up and Go-Tests, langsamere Gehgeschwindigkeit). Bestimmte Persönlichkeitsmerkmale (höhere Extraversion, Tendenz zu höherem Neurotizismus) und Teilnahme-Motivationsgründe (weniger Interesse an Forschung, häufiger Studienteilnahme mit einem Partner) waren ebenfalls mit Dropout assoziiert. Dropouts wiesen jedoch seltener eine positive Familienanamnese für Demenzerkrankungen auf. Keine Unterschiede fanden sich hinsichtlich genetischer Marker (ApoE4-Trägerstatus und MAPT-/Tau-Haplotyp). „Dropouts nach Visite 1“ zeigten besonders viele der genannten Merkmale, während sich Dropouts zu späteren Zeitpunkten immer weiter den Remainern anzunähern scheinen.

Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit Befunden aus der Literatur und bestätigen den bereits bekannten „*healthy survivor effect*“, wobei keine der gefundenen Studien eine solche Vielzahl von Outcome-relevanten Faktoren hinsichtlich Neurodegeneration gleichzeitig untersucht hat; zudem wurden in der Literatur häufig nur Unterschiede bei Baseline betrachtet und Veränderungen von Faktoren im Verlauf vernachlässigt.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus TREND, dass insbesondere Probanden mit einem erhöhten Risiko für Parkinson- und Demenzerkrankungen vorzeitig aus TREND ausscheiden.

Als Konsequenz ergibt sich der Bedarf, an diese Risiko-Gruppe angepasste Retentionsstrategien zu entwickeln (z. B. Kontakt auch zwischen den Erhebungsrunden engmaschig halten, frühzeitig Angehörige und Hausärzte als mögliche Informationsquellen einbeziehen, flexible Gestaltung der Visiten). Die in dieser Arbeit nachgewiesenen MNAR-Bedingungen für TREND müssen in künftigen Datenanalysen berücksichtigt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abbott, R.D., White, L.R., Ross, G.W., Masaki, K.H., Curb, J.D., & Petrovitch, H. (2004) Walking and dementia in physically capable elderly men. *J. Am. Med. Assoc.*, **292**, 1447–1453.
- Abraham, R., Sims, R., Carroll, L., Hollingworth, P., O’Donovan, M.C., Williams, J., & Owen, M.J. (2009) An association study of common variation at the MAPT locus with late-onset Alzheimer’s disease. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, **150B**, 1152–1155.
- Abshire, M., Dinglas, V.D., Cajita, M.I.A., Eakin, M.N., Needham, D.M., & Himmelfarb, C.D. (2017) Participant retention practices in longitudinal clinical research studies with high retention rates. *BMC Med. Res. Methodol.*, **17**, 1–10.
- Aebi, C. (2002) Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP : eine Multi-Center Studie.
- Agogo, G.O., Ramsey, C.M., Gnjdjic, D., Moga, D.C., & Allore, H. (2018) Longitudinal associations between different dementia diagnoses and medication use jointly accounting for dropout. *Int. Psychogeriatrics*, **30**, 1477–1487.
- Allen, M., Kachadoorian, M., Quicksall, Z., Zou, F., Chai, H.S., Younkin, C., Crook, J.E., Pankratz, V.S., Carrasquillo, M.M., Krishnan, S., Nguyen, T., Ma, L., Malphrus, K., Lincoln, S., Bisceglia, G., Kolbert, C.P., Jen, J., Mukherjee, S., Kauwe, J.K., Crane, P.K., Haines, J.L., Mayeux, R., Pericak-Vance, M.A., Farrer, L.A., Schellenberg, G.D., Parisi, J.E., Petersen, R.C., Graff-Radford, N.R., Dickson, D.W., Younkin, S.G., & Ertekin-Taner, N. (2014) Association of MAPT haplotypes with Alzheimer’s disease risk and MAPT brain gene expression levels. *Alzheimer’s Res. Ther.*, **6**, 1–14.
- Alonso, A., Jacobs, D.R., Menotti, A., Nissinen, A., Dontas, A., Kafatos, A., & Kromhout, D. (2009) Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. *J. Neurol. Sci.*, **280**, 79–83.
- Alzheimer.de [WWW Document] (2020) . URL <http://www.alzheimer.de/alzheimer/alzheimer/verlauf.html> [Zugriff: 31.08.2020]
- Alzheimer Forschung Initiative e. V. (2020) Alois Alzheimer: Über die Entdeckung einer eigenartigen Krankheit [WWW Document]. URL <https://www.alzheimerforschung.de/alzheimer/wasistalzheimer/geschichte-alzheimer-krankheit/> [Zugriff: 30.11.2020]
- Andreescu, C., Chang, C.C.H., Mulsant, B.H., & Ganguli, M. (2008) Twelve-year depressive symptom trajectories and their predictors in a community sample of older adults. *Int. Psychogeriatrics*, **20**, 221–236.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R.M. (1971) The Control Process of Short-Term Memory. *Sci. Am.*, 1–43.
- Attems, J. & Jellinger, K.A. (2013) Amyloid and tau: Neither chicken nor egg but two partners in crime! *Acta Neuropathol.*, **126**, 619–621.
- Bach, M., Nikolaus, T., Oster, P., & Schlierf, G. (1995) [Diagnosis of depression in the elderly. The “Geriatric Depression Scale”]. *Z Gerontol Geriatr*, **28**, 42–46.
- Badawi, M.A., Eaton, W.W., Myllyluoma, J., Weimer, L.G., & Gallo, J. (1999) Psychopathology and attrition in the Baltimore ECA 15-year follow-up 1981-1996. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, **34**, 91–98.
- Barber, T.R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., Gornall, A., Klein, J.C., Lo, C., Dennis, G., Bandmann, O., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Ben-

- Shlomo, Y., & Hu, M.T.M. (2017) Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, **40**, 11–13.
- Barry, A.E. (2005) How attrition impacts the internal and external validity of longitudinal research. *J. Sch. Health*, **75**, 267–270.
- Bassuk, S.S., Wypij, D., & Berkman, L.F. (2000) Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Am. J. Epidemiol.*, **151**, 676–688.
- Beavers, D.P., Pettinger, M., Espeland, M.A., Snively, B.M., Leng, X., Hunt, J.R., Tindle, H.A., & Shumaker, S.A. (2015) The Evolution of the WHI 80+ Cohort. *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **71**, glv050.
- Bech, P., Rasmussen, N.-A., Olsen, L.R., Noerholm, V., & Abildgaard, W. (2001) The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *J. Affect. Disord.*, **66**, 159–164.
- Beekman, A.T.F., Penninx, B.W.J.H., Deeg, D.J.H., Beurs, E. de, Geerlings, S.W., & Tilburg, W. van (2002) The impact of depression on the well-being, disability and use of services in older adults: A longitudinal perspective. *Acta Psychiatr. Scand.*, **105**, 20–27.
- Behnke, S., Schröder, U., & Berg, D. (2010) Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.*, **90**, 93–106.
- Beishuizen, C.R.L., Coley, N., Moll van Charante, E.P., van Gool, W.A., Richard, E., & Andrieu, S. (2017) Determinants of Dropout and Nonadherence in a Dementia Prevention Randomized Controlled Trial: The Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care Trial. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **65**, 1505–1513.
- Bennett, S. & Thomas, A.J. (2014) Depression and dementia: Cause, consequence or coincidence? *Maturitas*, **79**, 184–190.
- Berg, D., Behnke, S., Seppi, K., Godau, J., Lerche, S., Mahlknecht, P., Liepelt-Scarfone, I., Pausch, C., Schneider, N., Gaenslen, A., Brockmann, K., Surlijes, K., Huber, H., Wurster, I., Stockner, H., Kiechl, S., Willeit, J., Gasperi, A., Fassbender, K., Gasser, T., & Poewe, W. (2013) Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **28**, 216–219.
- Berg, D., Godau, J., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt-Scarfone, I., Lerche, S., Stockner, H., Gaenslen, A., Mahlknecht, P., Huber, H., Surlijes, K., Klenk, J., Fassbender, K., Maetzler, W., & Poewe, W. (2013) The PRIPS study: Screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, **20**, 102–108.
- Berg, D., Marek, K., Ross, G.W., & Poewe, W. (2012) Defining at-risk populations for Parkinson's disease: Lessons from ongoing studies. *Mov. Disord.*, **27**, 656–665.
- Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M., & Becker, G. (2005) Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **20**, 383–385.
- Berg, D., Postuma, R.B., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A.E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015) MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **30**, 1600–1611.
- Berg, D., Postuma, R.B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G.M., Hardy, J., Lang, A.E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2014) Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **29**, 454–462.

- Berg, D., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt, I., Schweitzer, K., Stockner, H., Wollenweber, F., Gaenslen, A., Mahlke, P., Spiegel, J., Godau, J., Huber, H., Srulijes, K., Kiechl, S., Bentele, M., Gasperi, A., Schubert, T., Hiry, T., Probst, M., Schneider, V., Klenk, J., Sawires, M., Willeit, J., Maetzler, W., Fassbender, K., Gasser, T., & Poewe, W. (2011) Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: A 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch. Neurol.*, **68**, 932–937.
- Berg, D., Seppi, K., Liepelt, I., Schweitzer, K., Wollenweber, F., Wolf, B., Dillmann, U., Stockner, H., Godau, J., Kiechl, S., Gaenslen, A., Willeit, J., Di Santo, A., Maetzler, W., Gasser, T., Poewe, W., & Behnke, S. (2010) Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov. Disord.*, **25**, 1464–1469.
- Bertram, L. & Tanzi, R.E. (2008) Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat. Rev. Neurosci.*, **9**, 768–778.
- Bhamra, S., Tinker, A., Mein, G., Ashcroft, R., & Askham, J. (2008) The retention of older people in longitudinal studies: A review of the literature. *Qual. Ageing Older Adults*, **9**, 27–35.
- Bickel, D.H. (2009) Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. *Dtsch. Alzheimer Gesellschaft*, 1–5.
- Biessels, G.J. (2014) Capitalising on modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, **13**, 752–753.
- Blauwendraat, C., Faghri, F., Pihlstrom, L., Geiger, J.T., Elbaz, A., Lesage, S., Corvol, J.-C., May, P., Nicolas, A., Abramzon, Y., Murphy, N.A., Gibbs, J.R., Ryten, M., Ferrari, R., Bras, J., Guerreiro, R., Williams, J., Sims, R., Lubbe, S., Hernandez, D.G., Mok, K.Y., Robak, L., Campbell, R.H., Rogaeva, E., Traynor, B.J., Chia, R., Chung, S.J., Hardy, J.A., Brice, A., Wood, N.W., Houlden, H., Shulman, J.M., Morris, H.R., Gasser, T., Krüger, R., Heutink, P., Sharma, M., Simón-Sánchez, J., Nalls, M.A., Singleton, A.B., & Scholz, S.W. (2017) NeuroChip, an updated version of the NeuroX genotyping platform to rapidly screen for variants associated with neurological diseases. *Neurobiol. Aging*, **57**, 247.e9-247.e13.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., Lin, S.C., Benarroch, E.E., Schmeichel, A.M., Ahlskog, J.E., Caselli, R.J., Jacobson, S., Sabbagh, M., Adler, C., Woodruff, B., Beach, T.G., Iranzo, A., Gelpi, E., Santamaria, J., Tolosa, E., Singer, C., Mash, D.C., Luca, C., Arnulf, I., Duyckaerts, C., Schenck, C.H., Mahowald, M.W., Dauvilliers, Y., Graff-Radford, N.R., Wszolek, Z.K., Parisi, J.E., Dugger, B., Murray, M.E., & Dickson, D.W. (2013) Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med.*, **14**, 754–762.
- Bondareff, W., Mountjoy, C.Q., Roth, M., Rossor, M.N., Iversen, L.L., Reynolds, G.P., & Hauser, D.L. (1987) Neuronal degeneration in locus ceruleus and cortical correlates of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, **1**, 256–262.
- Bower, J.H., Grossardt, B.R., Maraganore, D.M., Ahlskog, J.E., Colligan, R.C., Geda, Y.E., Therneau, T.M., & Rocca, W.A. (2010) Anxious personality predicts an increased risk of parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **25**, 2105–2113.
- Braak, H. & Braak, E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.*, **82**, 239–259.
- Braak, H. & Del Tredici, K. (2006) Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson. *Forsch. Frankfurt*, **1**, 26–33.

- Braak, H. & Del Tredici, K. (2015) The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain*, **138**, 2814–2833.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., & Braak, E. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, **24**, 197–211.
- Brayne, C., Spiegelhalter, D., Dufouil, C., Chi, L., Dening, T.R., Paykel, E.S., Connor, D.W.O., Ahmed, A., Mcgee, M.A., & Huppert, F.A. (1999) Estimating the True Extent of Cognitive Decline in the Old Old. *J Am Geriatr Soc*, **47**, 1283–1288.
- Brayne, C., Stephan, B.C.M., & Matthews, F.E. (2011) A European perspective on population studies of dementia. *Alzheimer's Dement.*, **7**, 3–9.
- Brilleman, S.L., Pachana, N.A., & Dobson, A.J. (2010) The impact of attrition on the representativeness of cohort studies of older people. *BMC Med. Res. Methodol.*, **10**, 71.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & H. Arrighi, M. (2007) Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.*, **3**, 186–191.
- Bruscoli, M. & Lovestone, S. (2004) Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int. Psychogeriatr.*, **16**, 129–140.
- Burke, S.L., Hu, T., Naseh, M., Fava, N.M., O'Driscoll, J., Alvarez, D., Cottler, L.B., & Duara, R. (2019) Factors influencing attrition in 35 Alzheimer's Disease Centers across the USA: a longitudinal examination of the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data Set. *Aging Clin. Exp. Res.*, **31**, 1283–1297.
- Byers, A.L. & Yaffe, K. (2011) Depression and risk of developing dementia. *Nat. Rev. Neurol.*, **7**, 323–331.
- Cacioppo, J.T. & Cacioppo, S. (2018) The population-based longitudinal Chicago Health, Aging, and Social Relations Study (CHASRS): Study description and predictors of attrition in older adults. *Arch. Sci. Psychol.*, **6**, 21–31.
- Campbell, K.H., Stocking, C.B., Hougham, G.W., Whitehouse, P.J., Danner, D.D., & Sachs, G.A. (2008) Dementia, Diagnostic Disclosure, and Self-Reported Health Status. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **56**, 296–300.
- Cassidy, E.L., Baird, E., & Sheikh, J.I. (2001) Recruitment and Retention of Elderly Patients in Clinical Trials - Issues and Strategies. *Am J Geriatr Psychiatry*, **9**, 136–140.
- Cesari, M., Kritchevsky, S.B., Newman, A.B., Simonsick, E.M., Harris, T.B., Penninx, B.W., Brach, J.S., Tyavsky, F.A., Satterfield, S., Bauer, D.C., Rubin, S.M., Visser, M., & Pahor, M. (2009) Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: Results from the health, aging and body composition study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **57**, 251–259.
- Chandler, M.J., Lacritz, L.H., Hynan, L.S., Barnard, H.D., Allen, G., Deschner, M., Weiner, M.F., & Cullum, C.M. (2005) A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology*, **65**, 102–106.
- Chang, C.-C.H., Yang, H.-C., Tang, G., & Ganguli, M. (2009) Minimizing attrition bias: a longitudinal study of depressive symptoms in an elderly cohort. *Int. Psychogeriatrics*, **21**, 869–878.
- Chapman, B., Duberstein, P., Tindle, H.A., Sink, K.M., Robbins, J., Tancredi, D.J., & Franks, P. (2012) Personality Predicts Cognitive Function Over 7 Years in Older Persons. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **20**, 612–621.
- Chatfield, M.D., Brayne, C.E., & Matthews, F.E. (2005) A systematic literature review of attrition between waves in longitudinal studies in the elderly shows a consistent

- pattern of dropout between differing studies. *J. Clin. Epidemiol.*, **58**, 13–19.
- Chen, R., Wei, L., & Huang, H. (1993) Methods for the calculation of Follow-up Rate in A Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.*, **22**, 950–952.
- Cheng, Y.-W., Chen, T.-F., & Chiu, M.-J. (2017) From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **Volume 13**, 491–498.
- Chodosh, J., Seeman, T.E., Keeler, E., Sewall, A., Hirsch, S.H., Guralnik, J.M., & Reuben, D.B. (2004) Cognitive decline in high-functioning older persons is associated with an increased risk of hospitalization. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**, 1456–1462.
- Clare, L. (2003) Managing threats to self: Awareness in early stage Alzheimer’s disease. *Soc. Sci. Med.*, **57**, 1017–1029.
- Clegg, A., Rogers, L., & Young, J. (2015) Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing*, **44**, 148–152.
- Clinical Data Interchange Standards Consortium (2017) CDISC Glossary [WWW Document]. URL [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CDISC/Glossary/Archive/CDISC Glossary 2017-12-22.html#CL.C67497](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CDISC/Glossary/Archive/CDISC%20Glossary%202017-12-22.html#CL.C67497). CDISC Glossary [Zugriff: 30.11.2020]
- Cohen, J. (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Taylor & Francis Inc.
- Dahlin-Ivanoff, S., Sterner, T.R., Blennow, K., Skoog, I., & Erhag, H.F. (2019) Was it worth it? Older adults’ experiences of participating in a population-based cohort study – a focus group study. *BMC Geriatr.*, **19**, 224.
- Davies, K., Kingston, A., Robinson, L., Hughes, J., Hunt, J.M., Barker, S.A.H., Edwards, J., Collerton, J., Jagger, C., & Kirkwood, T.B.L. (2014) Improving retention of very old participants in longitudinal research: Experiences from the Newcastle 85+ study. *PLoS One*, **9**, 1–10.
- De Silva, A.P., Moreno-Betancur, M., De Livera, A.M., Lee, K.J., & Simpson, J.A. (2017) A comparison of multiple imputation methods for handling missing values in longitudinal data in the presence of a time-varying covariate with a non-linear association with time: A simulation study. *BMC Med. Res. Methodol.*, **17**, 1–11.
- Deeg, D.J.H., van Tilburg, T., Smit, J.H., & de Leeuw, E.D. (2002) Attrition in the Longitudinal Aging Study Amsterdam: The effect of differential inclusion in side studies. *J. Clin. Epidemiol.*, **55**, 319–328.
- Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R.A.I., Bohl, J.R.E., & Braak, H. (2002) Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **61**, 413–426.
- Devanand, D.P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Masurkar, A., Stern, Y., Mayeux, R., & Doty, R.L. (2015) Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann. Neurol.*, **78**, 401–411.
- DGN (2016) S3-Leitlinie “Idiopathisches Parkinson-Syndrom.”
- DGPPN and DGN (2015) S3-Leitlinie “Demenzen” 132.
- Dibble, L.E. & Lange, M. (2006) Predicting falls in individuals with Parkinson disease: a reconsideration of clinical balance measures. *J. Neurol. Phys. Ther.*, **30**, 60–67.
- Diniz, B.S., Butters, M.A., Albert, S.M., Dew, M.A., & Reynolds, C.F. (2013) Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br. J. Psychiatry*, **202**, 329–335.

- Donald, I.P. & Bulpitt, C.J. (1998) The gloucestershire longitudinal study of disability: Outcomes in nonresponders, responders, and subsequent defaulters. *J. Clin. Epidemiol.*, **51**, 1305–1310.
- Dumurgier, J., Elbaz, A., Ducimetiere, P., Tavernier, B., Alperovitch, A., & Tzourio, C. (2009) Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ*, **339**, b4460–b4460.
- Duncan, P.W., Weiner, D.K., Chandler, J., & Studenski, S. (1990) Functional reach: a new clinical measure of balance. *J. Gerontol.*, **45**, M192–M197.
- Ebert, D. & Löw, K. (2003) *Psychiatrie Systematisch*, 5th edn. uni-med Verlag.
- Edland, S., Emond, J., Aisen, P., & Petersen, R. (2011) NIA-funded Alzheimer Centers Are More Efficient Than Commercial Clinical Recruitment Sites for Conducting Secondary Prevention Trials of Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, **24**, 159–164.
- Ekström, I., Sjölund, S., Nordin, S., Nordin Adolfsson, A., Adolfsson, R., Nilsson, L.G., Larsson, M., & Olofsson, J.K. (2017) Smell Loss Predicts Mortality Risk Regardless of Dementia Conversion. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **65**, 1238–1243.
- Elbaz, A., Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Ahlskog, J.E., Schaid, D.J., & Rocca, W.A. (2002) Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J. Clin. Epidemiol.*, **55**, 25–31.
- Euser, S.M., Schram, M.T., Hofman, A., Westendorp, R.G.J., & Breteler, M.M.B. (2008) Measuring cognitive function with age: The influence of selection by health and survival. *Epidemiology*, **19**, 440–447.
- Fahn, S., ELton, R.L.E., & UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's disease Rating Scale. *Recent Dev. Park. Dis.*, **2**, 153–163.
- Fang, F., Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., Kamel, F., & Chen, H. (2010) Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP diet and health study. *Mov. Disord.*, **25**, 1157–1162.
- Ferri, C.P., Prince, M.P., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P.R., Rimmer, E., & Sczufca, M. (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, **366**, 2112 - 2117, **366**, 2112–2117.
- Fisher, L.D. & Lin, D.Y. (1999) Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model. *Annu. Rev. Public Health*, **20**, 145–157.
- Fleming, J., Zhao, E., O'Connor, D.W., Pollitt, P.A., & Brayne, C. (2007) Cohort profile: The Cambridge City over-75s Cohort (CC75C). *Int. J. Epidemiol.*, **36**, 40–46.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975) "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, **12**, 189–198.
- Funke, C., Schneider, S.A., Berg, D., & Kell, D.B. (2013) Genetics and iron in the systems biology of Parkinson's disease and some related disorders. *Neurochem. Int.*, **62**, 637–652.
- Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J., & Berg, D. (2011) The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **26**, 653–658.
- Ganguli, M., Fu, B., Snitz, B.E., Hughes, T.F., & Chang, C.C.H. (2013) Mild cognitive impairment: Incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*, **80**, 2112–2120.
- Gauggel, S. & Birkner, B. (1999) *Validität Und Reliabilität Einer Deutschen Version*

- Der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)*, Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie. Hogrefe-Verlag.
- Geerlings, M.I., Schmand, B., Jonker, C., Lindeboom, J., & Boutera, L.M. (1999) Education and incident Alzheimer's disease: a biased association due to selective attrition and use of a two-step diagnostic procedure? *Int. J. Epidemiol.*, **28**, 492–497.
- Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Slegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Bullido, M.J., Engelborghs, S., De Deyn, P., Berr, C., Pasquier, F., Dubois, B., Tognoni, G., Fiévet, N., Brouwers, N., Bettens, K., Arosio, B., Coto, E., Del Zompo, M., Mateo, I., Epelbaum, J., Frank-Garcia, A., Helisalmi, S., Porcellini, E., Pilotto, A., Forti, P., Ferri, R., Scarpini, E., Siciliano, G., Solfrizzi, V., Sorbi, S., Spalletta, G., Valdivieso, F., Vepsäläinen, S., Alvarez, V., Bosco, P., Mancuso, M., Panza, F., Nacmias, B., Boss, P., Hanon, O., Piccardi, P., Annoni, G., Seripa, D., Galimberti, D., Licastro, F., Soininen, H., Dartigues, J.F., Kamboh, M.I., Van Broeckhoven, C., Lambert, J.C., Amouyel, P., & Campion, D. (2011) APOE and Alzheimer disease: A major gene with semi-dominant inheritance. *Mol. Psychiatry*, **16**, 903–907.
- Given, B.A., Keilman, L.J., Collins, C., & William Given, C. (1990) Strategies to minimize attrition in longitudinal studies. *Nurs. Res.*, **39**, 184–187.
- Goetz, C.G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Stern, M.B., Tilley, B.C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., Van Hilten, J.J., & LaPelle, N. (2007) Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov. Disord.*, **22**, 41–47.
- Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Christina, S., & Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003) State of the Art Review The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov. Disord.*, **18**, 738–750.
- Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R.G., Moore, C.G., Wenning, G.K., Yahr, M.D., & Seidl, L. (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov. Disord.*, **19**, 1020–1028.
- Goetz, C.G., Poewe, W., Stern, M.B., Fahn, S., & Martinez-Martin, P. (2008) MDS UPDRS - offizielle deutsche Übersetzung.
- Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., van Hilten, J.J., LaPelle, N., & Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force (2008) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.*, **23**, 2129–2170.
- Goldberg, L.R. (1990) An Alternative "Description of Personality": The Big-Five Factor Structure. *J. Pers. Soc. Psychol.*, **59**, 1216–1229.
- Gopinath, B., Sue, C.M., Kifley, A., & Mitchell, P. (2012) The association between olfactory impairment and total mortality in older adults. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **67 A**, 204–209.
- Gottesman, R.F., Rawlings, A.M., Sharrett, A.R., Albert, M., Alonso, A., Bandeen-

- Roche, K., Coker, L.H., Coresh, J., Couper, D.J., Griswold, M.E., Heiss, G., Knopman, D.S., Patel, M.D., Penman, A.D., Power, M.C., Selnes, O.A., Schneider, A.L.C., Wagenknecht, L.E., Windham, B.G., Wruck, L.M., & Mosley, T.H. (2014) Impact of differential attrition on the association of education with cognitive change over 20 years of follow-up: the ARIC neurocognitive study. *Am. J. Epidemiol.*, **179**, 956–966.
- Granacher, U., Gollhofer, A., Hortobágyi, T., Kressig, R.W., & Muehlbauer, T. (2013) The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: A systematic review. *Sport. Med.*,.
- Greiner, P.A., Snowdon, D.A., & Schmitt, F.A. (1996) The loss of independence in activities of daily living: The role of low normal cognitive function in elderly nuns. *Am. J. Public Health*, **86**, 62–66.
- Grill, J.D. & Monsell, S.E. (2014) Choosing Alzheimer’s disease prevention clinical trial populations. *Neurobiol. Aging*, **35**, 466–471.
- Gustafsson, H., Nordström, A., & Nordström, P. (2015) Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*, **84**, 2422–2429.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D.H., Jenum, P., Jordanova, A., J?nsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., Lieb, R., Linde, M., Ljungerantz, C., Maercker, A., Melin, B., Moscarelli, M., Musayev, A., Norwood, F., Preisig, M., Pugliatti, M., Rehm, J., Salvador-Carulla, L., Schlehofer, B., Simon, R., Steinhausen, H.C., Stovner, L.J., Vallat, J.M., den Bergh, P. Van, van Os, J., Vos, P., Xu, W., Wittchen, H.U., J?nsson, B., & Olesen, J. (2011) Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **21**, 718–779.
- Gutzmann, H. & Qazi, A. (2015) Depression bei Demenz. *Z. Gerontol. Geriatr.*, **48**, 305–311.
- Haass, C. & Levin, J. (2019) Did Alzheimer research fail entirely?: Failure of amyloid-based clinical studies. *Nervenarzt*, **90**, 884–890.
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H.W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P.A., Johnston, A.N., Mellick, G.D., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009) Prevalence of smell loss in Parkinson’s disease - A multicenter study. *Park. Relat. Disord.*, **15**, 490–494.
- Hamer, M. & Chida, Y. (2008) Physical activity and risk of neurodegenerative disease: A systematic review of prospective evidence. *Psychol. Med.*, **39**, 3–11.
- Hardy, J. & Higgins, G. (1992) Alzheimer’s disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (80-.)*, **256**, 184–185.
- Hardy, J. & Selkoe, D.J. (2002) The Amyloid Hypothesis of Alzheimer’s Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics **297**, 353–357.
- Hardy, S.E., Allore, H., & Studenski, S.A. (2009) Missing data: a special challenge in aging research. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **57**, 722–729.
- Harris, P. a., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J.G. (2009) Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata driven methodology and workflow process for providing translational research informatict support. *J. Biomed. Inform.*, **42**, 377–381.
- Hayward, R. & Krause, N. (2016) Forms of attrition in a longitudinal study of religion and health in older adults and implications for sample bias. *J Reli. Heal.*, **55**, 50–66.
- Heinzel, S., Berg, D., Binder, S., Ebersbach, G., Hickstein, L., Herbst, H., Lorrain, M.,

- Wellach, I., Maetzler, W., Petersen, G., Schmedt, N., Volkmann, J., Woitalla, D., & Amelung, V. (2018) Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front. Neurol.*, **9**, 1–9.
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R.B., & MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease (2019) Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1–7.
- Heinzel, S., Roeben, B., Ben-Shlomo, Y., Lerche, S., Alves, G., Barone, P., Behnke, S., Berendse, H.W., Bloem, B.R., Burn, D., Dodel, R., Grosset, D.G., Hu, M., Kasten, M., Krüger, R., Moccia, M., Mollenhauer, B., Oertel, W., Suenkel, U., Walter, U., Wirdefeldt, K., Liepelt-Scarfone, I., Maetzler, W., & Berg, D. (2016) Prodromal markers in Parkinson's disease: Limitations in longitudinal studies and lessons learned. *Front. Aging Neurosci.*, **8**, 1–10.
- Hobert, M.A., Meyer, S.I., Hasmann, S.E., Metzger, F.G., Suenkel, U., Eschweiler, G.W., Berg, D., & Maetzler, W. (2017) Gait is associated with cognitive flexibility: a dual-tasking study in healthy older people. *Front. Aging Neurosci.*, **9**, 154.
- Hoehn, M.M. & Yahr, M.D. (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, **17**, 427–442.
- Höglinger, G.U., Melhem, N.M., Dickson, D.W., Patrick, M.A., Wang, L., Klei, L., Rademakers, R., Silva, R. De, Litvan, I., Riley, D.E., van Swieten, J.C., Heutink, P., Wszolek, Z.K., Uitti, R.J., Vandrovicova, J., Hurtig, H.I., Gross, R.G., Maetzler, W., Goldwurm, S., Tolosa, E., Borroni, B., Pastor, P., PSP Genetics Study Group, Cantwell, L.B., Ryung Mi, H., Dillman, A., van der Brug, M.P., Gibbs, J.R., Cookson, M.R., Hernandez, D.G., Singleton, A.B., Farrer, M.J., Yu, C., Golbe, L.I., Revesz, T., Hardy, J., Lees, A.J., Devlin, B., Hakonarson, H., Müller, U., & Schellenberg, G.D. (2012) Identification of common variants influencing risk of the tauopathy Progressive Supranuclear Palsy. *Nat. Genet.*, **43**, 699–705.
- Holmen, J., Langballe, E.M., Midthjell, K., Holmen, T.L., Fikseanet, A., Saltvedt, I., & Tambs, K. (2013) Gender differences in subjective memory impairment in a general population: the HUNT study, Norway. *BMC Psychol.*, **1**, 1–9.
- Hu, C., Yu, D., Sun, X., Zhang, M., Wang, L., & Qin, H. (2017) The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: A systematic review and meta-analysis. *Int. Psychogeriatrics*, **29**, 1595–1608.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007) Normative data for the "Sniffin" Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*, **264**, 237–243.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997) "Sniffin" sticks'. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses*, **22**, 39–52.
- Huque, H., Carlin, J.B., Simpson, J.A., & Lee, K.J. (2018) A Comparison of Multiple Imputation Methods for Data with Missing Values. *BMC Med. Res. Methodol.*, **18**, 1–7.
- Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J.L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., Gaig, C., & Santamaría, J. (2014) Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. *PLoS One*, **9**, e89741.
- Isaacs, B. & Kennie, A.T. (1973) The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br. J. Psychiatry*,

- Ishihara-Paul, L., Wainwright, N.W.J., Khaw, K.T., Luben, R.N., Welch, A.A., Day, N.E., Brayne, C., & Surtees, P.G. (2008) Prospective association between emotional health and clinical evidence of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, **15**, 1148–1154.
- Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Aisen, P.S., Weiner, M.W., Petersen, R.C., & Trojanowski, J.Q. (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet, The*, **9**, 1–20.
- Jacobsen, E., Ran, X., Liu, A., Chang, C.C.H., & Ganguli, M. (2020) Predictors of attrition in a longitudinal population-based study of aging. *Int. Psychogeriatrics*, 1–12.
- Jacomb, P.A., Jorm, A.F., Korten, A.E., Christensen, H., & Henderson, A.S. (2002) Predictors of refusal to participate: a longitudinal health survey of the elderly in Australia. *BMC Public Health*, **2**, 4.
- Jacova, C., Hsiung, G.-Y.R., & Feldman, H.H. (2006) Dropouts and refusals in observational studies: lessons for prevention trials. *Neurology*, **67**, S17-20.
- Jansen, K.M., Ilomäki, J., Hilmer, S.N., Jokanovic, N., Tan, E.C.K., & Bell, J.S. (2016) A systematic review of the statistical methods in prospective cohort studies investigating the effect of medications on cognition in older people. *Res. Soc. Adm. Pharm.*, **12**, 20–28.
- Jelic, V., Kivipelto, M., & Winblad, B. (2006) Clinical trials in mild cognitive impairment: Lessons for the future. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **77**, 429–438.
- Jeske, C.S. (2017) Stabilität der Klassifikation von MCI im 2-Jahresverlauf einer Hochrisikostichprobe für Alzheimer Demenz. *Medizinische Diss. Univ. Tübingen.*
- Jessen, F., Amariglio, R.E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K.A., Van Der Flier, W.M., Glodzik, L., Van Harten, A.C., De Leon, M.J., McHugh, P., Mielke, M.M., Molinuevo, J.L., Mosconi, L., Osorio, R.S., Perrotin, A., Petersen, R.C., Rabin, L.A., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D.M., Sachdev, P.S., De La Sayette, V., Saykin, A.J., Scheltens, P., Shulman, M.B., Slavin, M.J., Sperling, R.A., Stewart, R., Uspenskaya, O., Vellas, B., Visser, P.J., & Wagner, M. (2014) A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.*, **10**, 844–852.
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., van den Bussche, H., Wagner, M., Wollny, A., Zimmermann, T., Pentzek, M., Riedel-Heller, S.G., Romberg, H.-P., Weyerer, S., Kaduszkiewicz, H., Maier, W., & Bickel, H. (2010) Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment. *Arch. Gen. Psychiatry*, **67**, 414–422.
- Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S.G., Luck, T., Fuchs, A., Weyerer, S., Werle, J., Van Den Bussche, H., Scherer, M., Maier, W., & Wagner, M. (2014) AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's Dement.*, **10**, 76–83.
- Johansson, L., Guo, X., Duberstein, P.R., Hallstrom, T., Waern, M., Ostling, S., & Skoog, I. (2014) Midlife personality and risk of Alzheimer disease and distress: A 38-year follow-up. *Neurology*, **83**, 1538–1544.
- Jones, M., Mishra, G.D., & Dobson, A. (2015) Analytical results in longitudinal studies depended on target of inference and assumed mechanism of attrition. *J. Clin. Epidemiol.*, **68**, 1165–1175.
- Jonker, C., Geerlings, M.I., & Schmand, B. (2000) Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int. J. Geriatr.*

- Psychiatry*, **15**, 983–991.
- Jung, H.J., Shin, I.S., & Lee, J.E. (2019) Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Laryngoscope*, **129**, 362–369.
- Kalaria, R.N. (2018) The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*, **134**, 226–239.
- Karahalios, A., Baglietto, L., Carlin, J.B., English, D.R., & Simpson, J.A. (2012) A review of the reporting and handling of missing data in cohort studies with repeated assessment of exposure measures. *BMC Med. Res. Methodol.*, **12**, 1–10.
- Kelfve, S., Fors, S., & Lennartsson, C. (2017) Getting better all the time? Selective attrition and compositional changes in longitudinal and life-course studies. *Longit. Life Course Stud.*, **8**, 104–120.
- Kim, J.S., Oh, Y.S., Kim, Y.I., Koo, J.S., Yang, D.W., & Lee, K.S. (2012) Transcranial sonography (TCS) in Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) in relation with putative premotor symptoms of PD. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **54**, e436–e439.
- Kim, T.J., Roesler, N.M., & von dem Knesebeck, O. (2017) Causation or selection - examining the relation between education and overweight/obesity in prospective observational studies: a meta-analysis. *Obes. Rev.*, **18**, 660–672.
- Kopf, D. & Rösler, A. (2013) Demenz — Diagnostik und Therapie. *Internist (Berl.)*, **54**, 827–843.
- Korczyn, A.D. (2016) Parkinson's and Alzheimer's diseases: Focus on mild cognitive impairment. *Park. Relat. Disord.*, **22**, S159–S161.
- Kristman, V.L., Manno, M., & Cote, P. (2004) Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? Vicki. *Eur. J. Epidemiol.*, **19**, 751–760.
- Kristman, V.L., Manno, M., & Côté, P. (2005) Methods to account for attrition in longitudinal data: Do they work? A simulation study. *Eur. J. Epidemiol.*, **20**, 657–662.
- Krueger, C.E., Dean, D.L., Rosen, H.J., Halabi, C., Weiner, M., Miller, B.L., & Kramer, J.H. (2010) Longitudinal rates of lobar atrophy in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **24**, 43–48.
- Kuh, D., Wong, A., Shah, I., Moore, A., Popham, M., Curran, P., Davis, D., Sharma, N., Richards, M., Stafford, M., Hardy, R., & Cooper, R. (2016) The MRC National Survey of Health and Development reaches age 70: maintaining participation at older ages in a birth cohort study. *Eur. J. Epidemiol.*, **31**, 1135–1147.
- Laurie, H., Smith, R., & Scott, L. (1999) Strategies for Reducing Nonresponse in a Longitudinal Panel Survey. *Journal of Official Statistics. J. Off. Stat.*, **15**, 269–282.
- Lautenschlager, N., Kurz, A., & Müller, U. (1999) Erbliche Ursachen und Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt*, 195–205.
- Lavikainen, P., Leskinen, E., Hartikainen, S., Möttönen, J., Sulkava, R., & Korhonen, M.J. (2015) Impact of missing data mechanism on the estimate of change: A case study on cognitive function and polypharmacy among older persons. *Clin. Epidemiol.*, **7**, 169–180.
- Lemay, M. (2009) Understanding the Mechanism of Panel Attrition.
- Lerche, S., Brockmann, K., Wurster, I., Gaenslen, A., Roeben, B., Holz, D., Eschweiler, G.W., Maetzler, W., & Berg, D. (2015) Reasons for mild parkinsonian signs - which constellation may indicate neurodegeneration? *Parkinsonism Relat. Disord.*, **21**, 126–130.
- Lewin, A., Brondeel, R., Benmarhnia, T., Thomas, F., & Chaix, B. (2018) Attrition Bias Related to Missing Outcome Data: A Longitudinal Simulation Study. *Epidemiology*,

- 29, 87–95.
- Li, B., Shi, J., Gutman, B.A., Baxter, L.C., Thompson, P.M., Caselli, R.J., Wang, Y., & Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (2016) Influence of APOE Genotype on Hippocampal Atrophy over Time - An N=1925 Surface-Based ADNI Study. *PLoS One*, **11**, e0152901.
- Liepelt, I., Behnke, S., Schweitzer, K., Wolf, B., Godau, J., Wollenweber, F., Dillmann, U., Gaenslen, A., Di Santo, A., Maetzler, W., & Berg, D. (2011) Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol. Aging*, **32**, 1599–1606.
- Lill, C.M. & Klein, C. (2017) Epidemiologie und Ursachen der Parkinson-Erkrankung. *Nervenarzt*, **88**, 345–355.
- Lill, C.M., Roehr, J.T., McQueen, M.B., Kavvoura, F.K., Bagade, S., Schjeide, B.M.M., Schjeide, L.M., Meissner, E., Zauft, U., Allen, N.C., Liu, T., Schilling, M., Anderson, K.J., Beecham, G., Berg, D., Biernacka, J.M., Brice, A., DeStefano, A.L., Do, C.B., Eriksson, N., Factor, S.A., Farrer, M.J., Foroud, T., Gasser, T., Hamza, T., Hardy, J.A., Heutink, P., Hill-Burns, E.M., Klein, C., Latourelle, J.C., Maraganore, D.M., Martin, E.R., Martinez, M., Myers, R.H., Nalls, M.A., Pankratz, N., Payami, H., Satake, W., Scott, W.K., Sharma, M., Singleton, A.B., Stefansson, K., Toda, T., Tung, J.Y., Vance, J., Wood, N.W., Zabetian, C.P., Young, P., Tanzi, R.E., Khoury, M.J., Zipp, F., Lehrach, H., Ioannidis, J.P.A., & Bertram, L. (2012) Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson’s disease genetics: The PDgene database. *PLoS Genet.*, **8**, e1002548.
- Liu, B., Luo, Z., Pinto, J.M., Shiroma, E.J., Tranah, G.J., Wirdefeldt, K., Fang, F., Harris, T.B., & Chen, H. (2019) Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults. *Ann. Intern. Med.*, **170**, 673.
- Louis, E.D., Schupf, N., Manly, J., Marder, K., Tang, M.X., & Mayeux, R. (2005) Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology*, **64**, 1157–1161.
- Lutig, P. (2014) Panel Attrition: Separating Stayers, Fast Attriters, Gradual Attriters, and Lurkers. *Sociol. Methods Res.*, **43**, 699–723.
- Mackenbach, J.P., Stirbu, I., Roskam, A.-J.R., Schaap, M.M., Menvielle, G., Leinsalu, M., & Kunst, A.E. (2008) Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N. Engl. J. Med.*, **358**, 2468–2481.
- Mahlberg, R. & Gutzmann, H. (2005) Diagnostik von Demenzerkrankungen. *Dtsch. Arztebl.*, **28–29**, A2032–A2039.
- Mahlknecht, P., Gasperi, A., Djamshidian, A., Kiechl, S., Stockner, H., Willeit, P., Willeit, J., Rungger, G., Poewe, W., & Seppi, K. (2018) Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson’s disease: A population-based 10-year study. *Mov. Disord.*, **33**, 405–413.
- Mann, D.M.A. & Hardy, J. (2013) Amyloid or tau: The chicken or the egg? *Acta Neuropathol.*, **126**, 609–613.
- Maraki, M.I., Stefanis, L., Yannakoulia, M., Kosmidis, M.H., Xiromerisiou, G., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G.M., Sakka, P., Scarmeas, N., & Stamelou, M. (2019) Motor function and the probability of prodromal Parkinson’s disease in older adults. *Mov. Disord.*, **34**, 1345–1353.
- Marelli, S., Rancoita, P.M.V., Giarrusso, F., Galbiati, A., Zucconi, M., Oldani, A., Di Serio, C., & Ferini-Strambi, L. (2016) National validation and proposed revision of REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ). *J. Neurol.*, **263**,

- 2470–2475.
- Marogianni, C., Rikos, D., Provatas, A., Dadouli, K., Ntellas, P., Tsitsi, P., Patrinos, G., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., & Xiromerisiou, G. (2019) The role of C9orf72 in neurodegenerative disorders: a systematic review, an updated meta-analysis, and the creation of an online database. *Neurobiol. Aging*, **84**, 238.e25-238.e34.
- Mathias, S., Nayak, U., & Isaacs, B. (1986) Balance in Elderly Patients: The “Get-Up and Go” Test. *Arch Phys Med Rehabil*, **67**, 387–389.
- Matthews, F.E., Arthur, A., Barnes, L.E., Bond, J., Jagger, C., Robinson, L., & Brayne, C. (2013) A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet (London, England)*, **382**, 1405–1412.
- Matthews, F.E., Chatfield, M., & Brayne, C. (2006) An investigation of whether factors associated with short-term attrition change or persist over ten years: data from the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *BMC Public Health*, **6**, 185.
- Matthews, F.E., Chatfield, M., Freeman, C., McCracken, C., & Brayne, C. (2004) Attrition and bias in the MRC cognitive function and ageing study: an epidemiological investigation. *BMC Public Health*, **4**, 12.
- McCrae, R.R. & Costa, P.T. (1985) Updating Norman’s “Adequate Taxonomy”: Intelligence and Personality Dimensions in Natural Language and Questionnaires. *J. Pers. Soc. Psychol.*, **49**, 710–721.
- McCrae, R.R., John, O.P., Bond, M., Borkenau, P., Buss, D., Costa, P., Fiske, D., Goldberg, L., Hogan, R., & Norman, W. (1992) An Introduction to the Five-Factor-Model and Its Applications. *J. Pers.*, **60**, 175–215.
- McGee, D.L. (2005) Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann. Epidemiol.*, **15**, 87–97.
- Mein, G., Seale, C., Rice, H., Johal, S., Ashcroft, R.E., Ellison, G., & Tinker, A. (2012) Altruism and participation in longitudinal health research? Insights from the Whitehall II Study. *Soc. Sci. Med.*, **75**, 2345–2352.
- Mewton, L., Sachdev, P., Anderson, T., Sunderland, M., & Andrews, G. (2014) Demographic, Clinical, and Lifestyle Correlates of Subjective Memory Complaints in the Australian Population. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **22**, 1222–1232.
- Mihelic, A.H. & Crimmins, E.M. (1997) Loss to follow-up in a sample of Americans 70 years of age and older: The LSOA 1984-1990. *Journals Gerontol. - Ser. B Psychol. Sci. Soc. Sci.*, **52**, S37-48.
- Minicuci, N. & Noale for the ILSA group, M. (2005) Influence of level of education on disability free life expectancy by sex: the ILSA study. *Exp. Gerontol.*, **40**, 997–1003.
- Mitchell, A.J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014) Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.*, **130**, 439–451.
- Mohs, R.C. (1986) Assessing changes in Alzheimer’s disease: Memory and language. In Poon, L.W. (ed), *Handbook Forclinical Memory Assessment of Older Adults*. American Psychological Association, Washington, DC, US, pp. 149–155.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., Clar, C., & CERAD investigators (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer ’ s Disease Neuropathology. Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease. *Neurology*, **39**, 1159–1165.
- Murphy, T.E., Han, L., Allore, H.G., Peduzzi, P.N., Gill, T.M., & Lin, H. (2011)

- Treatment of death in the analysis of longitudinal studies of gerontological outcomes. *J. Gerontol.*, **66 A**, 109–114.
- Myers, A.J., Pittman, A.M., Zhao, A.S., Rohrer, K., Kaleem, M., Marlowe, L., Lees, A., Leung, D., McKeith, I.G., Perry, R.H., Morris, C.M., Trojanowski, J.Q., Clark, C., Karlawish, J., Arnold, S., Forman, M.S., Van Deerlin, V., de Silva, R., & Hardy, J. (2007) The MAPT H1c risk haplotype is associated with increased expression of tau and especially of 4 repeat containing transcripts. *Neurobiol. Dis.*, **25**, 561–570.
- Norris, F.H. (1985) Characteristics of older nonrespondents over five waves of a panel study. *J. Gerontology*, **40**, 627–636.
- Norvell, D.C., Dettori, J.R., & Chapman, J.R. (2016) Enhancing Clinical Study Retention Rates to Avoid Follow-up Bias: How Do We Keep Our Study Participants from the Land of the Lost? *Glob. Spine J.*, **6**, 519–521.
- Noyce, A.J., Bestwick, J.P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C.H., Giovannoni, G., Lees, A.J., & Schrag, A. (2012) Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, **72**, 893–901.
- O'Brien, J.T. & Thomas, A. (2015) Vascular dementia. *Lancet*, **386**, 1698–1706.
- Ohyama, S., Hoshino, M., Takahashi, S., Hori, Y., Yabu, A., Kobayashi, A., Tsujio, T., Kotake, S., & Nakamura, H. (2020) Predictors of dropout from cohort study due to deterioration in health status, with focus on sarcopenia, locomotive syndrome, and frailty: From the Shiraniwa Elderly Cohort (Shiraniwa) study. *J. Orthop. Sci.*.
- Ownby, R., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006) Depression and Risk for AD. *Arch Gen Psychiatry*, **63**, 530–538.
- Paajanen, T., Hänninen, T., Tunnard, C., Hallikainen, M., Mecocci, P., Sobow, T., Tsolaki, M., Vellas, B., Lovestone, S., & Soininen, H. (2014) CERAD neuropsychological compound scores are accurate in detecting prodromal alzheimer's disease: A prospective AddNeuroMed study. *J. Alzheimer's Dis.*, **39**, 679–690.
- Park, S.J., Lee, J.E., Lee, K.S., & Kim, J.S. (2018) Comparison of odor identification among amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment, subjective cognitive decline, and early Alzheimer's dementia. *Neurol. Sci.*, **39**, 557–564.
- Parkinson, J. (1817) *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely and Jones.
- Petersen, R.C. (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.*, **256**, 183–194.
- Petersen, R.C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014) Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *J. Intern. Med.*, **275**, 214–228.
- Petersen, R.C., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Yonas, E., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Roberts, R.O., & Jr, C.R.J. (2011) Mild cognitive impairment: Ten years later. *Arch. Neurol.*, **66**, 1447–1455.
- Petersen, R.C., Lopez, O., Armstrong, M.J., Getchius, T.S.D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G.S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G.S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018) Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology*, **90**, 126–135.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999) Mild Cognitive Impairment. *Arch. Neurol.*, **56**, 303.
- Pilotto, A., Heinzl, S., Suenkel, U., Lerche, S., Brockmann, K., Roeben, B., Schaeffer, E., Wurster, I., Yilmaz, R., Liepelt-Scarfone, I., others, von Thaler, A.K., Metzger, F.G., Eschweiler, G.W., Postuma, R.B., Maetzler, W., & Berg, D. (2017)

- Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov. Disord.*, **32**, 1025–1034.
- Pilotto, A., Yilmaz, R., & Berg, D. (2015) Developments in the Role of Transcranial Sonography for the Differential Diagnosis of Parkinsonism. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **15**, 43.
- Pinto, J.M., Wroblewski, K.E., Kern, D.W., Schumm, L.P., & McClintock, M.K. (2014) Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One*, **9**, 1–9.
- Pittman, A.M., Fung, H.-C., & de Silva, R. (2006) Untangling the tau gene association with neurodegenerative disorders. *Hum. Mol. Genet.*, **15 Spec No 2**, R188-95.
- Pittman, A.M., Myers, A.J., Abou-Sleiman, P., Fung, H.C., Kaleem, M., Marlowe, L., Duckworth, J., Leung, D., Williams, D., Kilford, L., Thomas, N., Morris, C.M., Dickson, D., Wood, N.W., Hardy, J., Lees, A.J., & de Silva, R. (2005) Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J. Med. Genet.*, **42**, 837–846.
- Plassman, B.L., Williams, J.W., Burke, J.R., Holsinger, T., & Benjamin, S. (2010) Systematic review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. In *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, pp. 182–193.
- Plouvier, A.O.A., Hameleers, R.J.M.G., Van Den Heuvel, E.A.J., Bor, H.H., Olde Hartman, T.C., Bloem, B.R., Van Weel, C., & Lagro-Janssen, A.L.M. (2014) Prodromal symptoms and early detection of Parkinson's disease in general practice: A nested case-control study. *Fam. Pract.*, **31**, 373–378.
- Podsiadlo, D. & Richardson, S. (1991) The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **39**, 142–148.
- Poirier, J. (2005) Apolipoprotein E, cholesterol transport and synthesis in sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, **26**, 355–361.
- Pond, C.D., Mate, K.E., Phillips, J., Stocks, N.P., Magin, P.J., Weaver, N., & Brodaty, H. (2013) Predictors of agreement between general practitioner detection of dementia and the revised Cambridge Cognitive Assessment (CAMCOG-R). *Int. Psychogeriatrics*, **25**, 1639–1647.
- Ponsen, M., Stoffers, D., Wolters, E., Booij, J., & Berendse, H. (2010) Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **81**, 396–399.
- Postuma, R.B. & Berg, D. (2016) Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.*, **12**, 622–634.
- Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B.R., Adler, C.H., & Deuschl, G. (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **30**, 1591–1601.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Bertrand, J.A., Gagnier Marchand, D., & Montplaisir, J.Y. (2015) Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, **84**, 1104–1113.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J.Y. (2011) Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann. Neurol.*, **69**, 811–818.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015) World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of

- prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Dis. Int.*, 84.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T.D.L. (2014) The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.*,
- Provencher, V., Mortenson, W. Ben, Tanguay-Garneau, L., Bélanger, K., & Dagenais, M. (2014) Challenges and strategies pertaining to recruitment and retention of frail elderly in research studies: A systematic review. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **59**, 18–24.
- Qizilbash, N., Gregson, J., Johnson, M.E., Pearce, N., Douglas, I., Wing, K., Evans, S.J.W., & Pocock, S.J. (2015) BMI and risk of dementia in two million people over two decades: A retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **3**, 431–436.
- Rademakers, R., Melquist, S., Cruts, M., Theuns, J., Del-Favero, J., Poorkaj, P., Baker, M., Sleegers, K., Crook, R., De Pooter, T., Kacem, S.B., Adamson, J., Van den Bossche, D., Van den Broeck, M., Gass, J., Corsmit, E., De Rijk, P., Thomas, N., Engelborghs, S., Heckman, M., Litvan, I., Crook, J., De Deyn, P.P., Dickson, D., Schellenberg, G.D., Van Broeckhoven, C., & Hutton, M.L. (2005) High-density SNP haplotyping suggests altered regulation of tau gene expression in progressive supranuclear palsy. *Hum. Mol. Genet.*, **14**, 3281–3292.
- Radler, B.T. & Ryff, C.D. (2010) Who participates? Accounting for longitudinal retention in the MIDUS national study of health and well-being. *J. Aging Health*, **22**, 307–331.
- Rammstedt, B., Kemper, C.J., Beierlein, C., & Kovaleva, A. (2012) Eine kurze Skala zur Messung der fünf Dimensionen der Persönlichkeit: Big-Five-Inventory-10 (BFI-10). *GESIS Work. Pap.*, **23**, 1–32.
- Rammstedt, B., Kemper, C.J., Klein, M.C., Beierlein, C., & Kovaleva, A.A. (2014) Big Five Inventory 10 (BFI-10). *Zusammenstellung sozialwissenschaftlicher Items und Skalen*, **10**, 1–23.
- Rawlings, A.M., Sang, Y., Sharrett, A.R., Coresh, J., Griswold, M., Kucharska-Newton, A.M., Palta, P., Wruck, L.M., Gross, A.L., Deal, J.A., Power, M.C., & Bandeen-Roche, K. (2017) Multiple Imputation of Cognitive Performance as a Repeatedly Measured Outcome. *Eur. J. Epidemiol.*, **32**, 55–66.
- Ray Dorsey, E., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J.C., Ansha, M.G., Brayne, C., Choi, J.Y.J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H.P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S.M., Foreman, K.J., Gankpe, F.G., Gupta, R., Hankey, G.J., Hay, S.I., Hegazy, M.I., Hibstu, D.T., Kasaeian, A., Khader, Y., Khalil, I., Khang, Y.H., Kim, Y.J., Kokubo, Y., Logroscino, G., Massano, J., Ibrahim, N.M., Mohammed, M.A., Mohammadi, A., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Nguyen, B.T., Nirayo, Y.L., Ogbo, F.A., Owolabi, M.O., Pereira, D.M., Postma, M.J., Qorbani, M., Rahman, M.A., Roba, K.T., Safari, H., Safiri, S., Satpathy, M., Sawhney, M., Shafieesabet, A., Shiferaw, M.S., Smith, M., Szoeki, C.E.I., Tabarés-Seisdedos, R., Truong, N.T., Ukwaja, K.N., Venketasubramanian, N., Villafaina, S., Weldegwergs, K.G., Westerman, R., Wijeratne, T., Winkler, A.S., Xuan, B.T., Yonemoto, N., Feigin, V.L., Vos, T., & Murray, C.J.L. (2018) Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.*, **17**, 939–953.
- Reeve, A., Simcox, E., & Turnbull, D. (2014) Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res. Rev.*, **14**, 19–30.
- Reid, L.M. & MacLulich, A.M.J. (2006) Subjective memory complaints and cognitive

- impairment in older people. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, **22**, 471–485.
- Reiner, M., Niermann, C., Jekauc, D., & Woll, A. (2013) Long-term health benefits of physical activity - A systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health*.
- Ribisl, K.M., Walton, M.A., Mowbray, C.T., Luke, D.A., Davidson, W.S., & Bootsmiller, B.J. (1996) Minimizing participant attrition in panel studies through the use of effective retention and tracking strategies: Review and recommendations. *Eval. Program Plann.*, **19**, 1–25.
- Richter, D., Körtner, J.L., & Saßenroth, D. (2014) Personality Has Minor Effects on Panel Attrition. *J. Res. Pers.*, **53**, 31–35.
- Rickenbach, E.H., Agrigoroaei, S., & Lachman, M.E. (2015) Awareness of Memory Ability and Change: (In)Accuracy of Memory Self-Assessments in Relation to Performance. *J. Popul. Ageing*, **8**, 71–99.
- Roberts, R.O., Christianson, T.J.H., Kremers, W.K., Mielke, M.M., Machulda, M.M., Vassilaki, M., Alhurani, R.E., Geda, Y.E., Knopman, D.S., & Petersen, R.C. (2016) Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol.*, **73**, 93–101.
- Roberts, R.O., Geda, Y.E., Knopman, D.S., Cha, R.H., Pankratz, V.S., Boeve, B.F., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Petersen, R.C., & Rocca, W.A. (2008) The Mayo Clinic Study of Aging: Design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*, **30**, 58–69.
- Robertson, D.A., Savva, G.M., & Kenny, R.A. (2013) Frailty and cognitive impairment— A review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res. Rev.*, **12**, 840–851.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C., & Davis, K.L. (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*, **141**, 1356–1364.
- Ross, G.W., Petrovitch, H., Abbott, R.D., Tanner, C.M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L., & White, L.R. (2008) Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **63**, 167–173.
- Rothman, K.J., Greenland, S., & Lash, T.L. (2008) *Modern Epidemiology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Sabia, S. (2008) Smoking History and Cognitive Function in Middle Age From the Whitehall II Study. *Arch. Intern. Med.*, **168**, 1165.
- Salthouse, T.A. (2014) Selectivity of attrition in longitudinal studies of cognitive functioning. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.*, **69**, 567–574.
- Salthouse, T.A. (2019) Attrition in Longitudinal Data is Primarily Selective with Respect to Level Rather than Rate of Change. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, **25**, 618–623.
- Samaranch, L., Cervantes, S., Barabash, A., Alonso, A., Cabranes, J.A., Lamet, I., Ancín, I., Lorenzo, E., Martínez-Lage, P., Marcos, A., Clarimón, J., Alcolea, D., Lleó, A., Blesa, R., Gómez-Isla, T., & Pastor, P. (2010) The effect of MAPT H1 and APOE ϵ 4 on transition from mild cognitive impairment to dementia. *J. Alzheimer's Dis.*, **22**, 1065–1071.
- Satizabal, C.L., Beiser, A.S., Chouraki, V., Chêne, G., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2016) Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N. Engl. J. Med.*, **374**, 523–532.
- Sauerbier, A., Qamar, M.A., Rajah, T., & Chaudhuri, K.R. (2016) New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London*, **16**, 365–370.
- Schenck, C.H., Montplaisir, J.Y., Frauscher, B., Hogl, B., Gagnon, J.F., Postuma, R., Sonka, K., Jennum, P., Partinen, M., Arnulf, I., Cochen de Cock, V., Dauvilliers, Y.,

- Luppi, P.H., Heidbreder, A., Mayer, G., Sixel-Döring, F., Trenkwalder, C., Unger, M., Young, P., Wing, Y.K., Ferini-Strambi, L., Ferri, R., Plazzi, G., Zucconi, M., Inoue, Y., Iranzo, A., Santamaria, J., Bassetti, C., Möller, J.C., Boeve, B.F., Lai, Y.Y., Pavlova, M., Saper, C., Schmidt, P., Siegel, J.M., Singer, C., St Louis, E., Videnovic, A., & Oertel, W. (2013) Rapid eye movement sleep behavior disorder: Devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy—a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep Med.*, **14**, 795–806.
- Schmidt, J.A., Gruman, C., King, M.B., & Wolfson, L.I. (2000) Attrition in an exercise intervention: A comparison of early and later dropouts. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **48**, 952–960.
- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015) Prediagnostic presentations of Parkinson’s disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol.*, **14**, 57–64.
- Schweitzer, K.J., Behnke, S., Liepelt, I., Wolf, B., Grosser, C., Godau, J., Gaenslen, A., Bruessel, T., Wendt, A., Abel, F., Müller, A., Gasser, T., & Berg, D. (2007) Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson’s disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J. Neural Transm.*, **114**, 1167–1171.
- Segen, J.C. (2011) The Dictionary of Modern Medicine [WWW Document]. URL <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/dropout> [Zugriff: 30.11.2020]
- Selkoe, D.J. & Hardy, J. (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.*, **8**, 595–608.
- Sengoku, R., Saito, Y., Ikemura, M., Hatsuta, H., Sakiyama, Y., Kanemaru, K., Arai, T., Sawabe, M., Tanaka, N., Mochizuki, H., Inoue, K., & Murayama, S. (2008) Incidence and extent of lewy body-related α -synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **67**, 1072–1083.
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P.H., Williams, L., Maier, M., Dunstan, R., Salloway, S., Chen, T., Ling, Y., O’Gorman, J., Qian, F., Arastu, M., Li, M., Chollate, S., Brennan, M.S., Quintero-Monzon, O., Scannevin, R.H., Arnold, H.M., Engber, T., Rhodes, K., Ferrero, J., Hang, Y., Mikulskis, A., Grimm, J., Hock, C., Nitsch, R.M., & Sandrock, A. (2016) The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer’s disease. *Nature*, **537**, 50–56.
- Shen, C.-C., Tsai, S.-J., Perng, C.-L., Ing-Tiau Kuo, B., & Yang, A.C. (2013) Risk of Parkinson disease after depression. *Am. Acad. Neurol.*, **81**, 1538–1544.
- Siderowf, A., Jennings, D., Eberly, S., Oakes, D., Hawkins, K.A., Ascherio, A., Stern, M.B., Marek, K., Russell, D., Fiocco, A., Cotto, C., Sethi, K., Jackson, P., Frank, S., Hohler, A., Thomas, C.A., James, R.C., Simuni, T., Borushko, E., Stern, M.B., Rick, J., Hauser, R., Khavarian, L., McClain, T., Richard, I., Deely, C., Liang, G.S., Reys, L., Adler, C.H., Duffy, A.K., Saunders-Pullman, R., Evatt, M.L., McGinn, L., Lai, E., Johnson, S., Atassi, F., DeBakey, M.E., Subramanian, I., Gratiano, A., Chung, K., Lobb, B., O’Conner, S., Albelo, M.R., Cioffi, C., Gadoury, A., Howard, B., Iannucci, V., Lasch, S., Mendick, S., Miles, D., Miles, K., Virden, E., & Wisniewski, G. (2012) Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome study. *Mov. Disord.*, **27**, 406–412.
- Sierra, H., Cordova, M., Chen, C.-S.J., Rajadhyaksha, M., Banks, J.W., Muriel, A., & Smith, J.P. (2011) Attrition and health in ageing studies: evidence from ELSA and HRS. *Longit. Life Course Stud.*, **2**, 612–615.

- Sieurin, J., Gustavsson, P., Weibull, C.E., Feldman, A.L., Petzinger, G.M., Gatz, M., Pedersen, N.L., & Wirdefeldt, K. (2016) Personality traits and the risk for Parkinson disease: a prospective study. *Eur. J. Epidemiol.*, **31**, 169–175.
- Smith, D.S. & Fillenbaum, G.G. (1994) Comparison of spouse and nonkin controls: The experience of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Aging Clin. Exp. Res.*, **6**, 151–157.
- Spilg, E., Martin, B., Mitchell, S., & Aitchison, T. (2003) Falls risk following discharge from a geriatric day hospital. *Clin. Rehabil.*, **17**, 334-340 7p.
- St Clair, D., Rennie, M., Slorach, E., Norrman, J., Yates, C., & Carothers, A. (1995) Apolipoprotein E epsilon 4 allele is a risk factor for familial and sporadic presenile Alzheimer's disease in both homozygote and heterozygote carriers. *J. Med. Genet.*, **32**, 642–644.
- St Louis, E.K. & Boeve, B.F. (2017) REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin. Proc.*, **92**, 1723–1736.
- Stafford, M., Black, S., Shah, I., Hardy, R., Pierce, M., Richards, M., Wong, A., & Kuh, D. (2013) Using a birth cohort to study ageing: Representativeness and response rates in the National Survey of Health and Development. *Eur. J. Ageing*, **10**, 145–157.
- Stanaway, F.F., Gnjjidic, D., Blyth, F.M., Le Couteur, D.G., Naganathan, V., Waite, L., Seibel, M.J., Handelsman, D.J., Sambrook, P.N., & Cumming, R.G. (2011) How fast does the Grim Reaper walk? Receiver operating characteristics curve analysis in healthy men aged 70 and over. *BMJ*, **343**, 8–11.
- Stangl, S., Haas, K., Eggers, C., Reese, J.P., Tönges, L., & Volkmann, J. (2020) Care of patients with Parkinson's disease in Germany. *Nervenarzt*, **91**, 493–502.
- Stern, M.B. & Siderowf, A. (2010) Parkinson's at risk syndrome: Can Parkinson's disease be predicted? *Mov. Disord.*, **25**, S89–S93.
- Sterne, J.A.C., White, I.R., Carlin, J.B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M.G., Wood, A.M., & Carpenter, J.R. (2009) Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*, **338**, b2393–b2393.
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., Möller, J.C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W.H. (2007) The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov. Disord.*, **22**, 2386–2393.
- Stiasny-Kolster, K., Sixel-Döring, F., Trenkwalder, C., Heinzel-Gutenbrunner, M., Seppi, K., Poewe, W., Högl, B., & Frauscher, B. (2015) Diagnostic value of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in Parkinson's disease. *Sleep Med.*, **16**, 186–189.
- Stokin, G.B., Krell-Roesch, J., Petersen, R.C., & Geda, Y.E. (2015) Mild Neurocognitive Disorder. *Harv. Rev. Psychiatry*, **23**, 368–376.
- Studart Neto, A. & Nitrini, R. (2016) Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement. Neuropsychol.*, **10**, 170–177.
- Sui, X., Zhou, C., Li, J., Chen, L., Yang, X., & Li, F. (2019) Hyposmia as a predictive marker of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res. Int.*, **2019**, 23–27.
- Teague, S., Youssef, G.J., Macdonald, J.A., Sciberras, E., Shatte, A., Fuller-Tyszkiewicz, M., Greenwood, C., McIntosh, J., Olsson, C.A., & Hutchinson, D. (2018) Retention strategies in longitudinal cohort studies: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Res. Methodol.*, **18**, 1–22.

- Thefeld, W., Stolzenberg, H., & Bellach, B.-M. (1999) Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998. Erfahrungen, Ergebnisse, Perspektiven. *Gesundheitswesen*, **61**, 55–56.
- Tolppanen, A.M., Ngandu, T., Kåreholt, I., Laatikainen, T., Rusanen, M., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2014) Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: Results from a prospective population-based cohort. *J. Alzheimer's Dis.*, **38**, 201–209.
- Townsend, A. & Cox, S.M. (2013) Accessing health services through the back door: a qualitative interview study investigating reasons why people participate in health research in Canada. *BMC Med. Ethics*, **14**, 40.
- Ubeda-Bañon, I., Saiz-Sanchez, D., Flores-Cuadrado, A., Rioja-Corroto, E., Gonzalez-Rodriguez, M., Villar-Conde, S., Astillero-Lopez, V., Cabello-de la Rosa, J.P., Gallardo-Alcañiz, M.J., Vaamonde-Gamo, J., Relea-Calatayud, F., Gonzalez-Lopez, L., Mohedano-Moriano, A., Rabano, A., & Martinez-Marcos, A. (2020) The human olfactory system in two proteinopathies: Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Transl. Neurodegener.*, **9**, 1–20.
- Van Beijsterveldt, C.E.M., van Boxtel, M.P.J., Bosma, H., Houx, P.J., Buntinx, F., & Jolles, J. (2002) Predictors of attrition in a longitudinal cognitive aging study: The Maastricht Aging Study (MAAS). *J. Clin. Epidemiol.*, **55**, 216–223.
- Vega, S., Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Medrano, M.J., Vega-Valderrama, L.M., Rodríguez, C., & Louis, E.D. (2010) Several factors influenced attrition in a population-based elderly cohort: neurological disorders in Central Spain Study. *J. Clin. Epidemiol.*, **63**, 215–222.
- Veronese, N., Stubbs, B., Volpato, S., Zuliani, G., Maggi, S., Cesari, M., Lipnicki, D.M., Smith, L., Schofield, P., Firth, J., Vancampfort, D., Koyanagi, A., Pilotto, A., & Cereda, E. (2018) Association Between Gait Speed With Mortality, Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, **19**, 981-988.e7.
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & Dodel, R. (2005) Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **15**, 473–490.
- Von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C., & Vandembroucke, J.P. (2008) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting of observational studies. *Internist*, **49**, 688–693.
- Walter, U., Heilmann, R., Kaulitz, L., Just, T., Krause, B.J., Benecke, R., & Höppner, J. (2015) Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. *J. Neural Transm.*, **122**, 789–797.
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H.M. (2013) Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*, **3**, 320–332.
- Welmerink, D.B., Longstreth, W.T., Lyles, M.F., & Fitzpatrick, A.L. (2010) Cognition and the risk of hospitalization for serious falls in the elderly: Results from the cardiovascular health study. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **65 A**, 1242–1249.
- Welsh, K.A., Butters, N., Mohs, R.C., Beekly, D., Edland, S., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1994) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, **44**, 609–614.

- Wenning, G.K., Tison, F., Seppi, K., Sampiao, C., Diem, A., Yekhle, F., Ghorayeb, I., Ory, F., Galitzky, M., Scaravilli, T., Bozi, M., Colosimo, C., Gilman, S., Shults, C.W., Quinn, N.P., Rascol, O., Poewe, W., Dupont, E., Ostergaard, K., Tolosa, E., Klockgether, T., Dodel, R., Abele, M., Pollak, P., Geser, F., Stamfer, M., Deuschl, G., Daniels, C., Coelho, M., Pirtosek, Z., Brooks, D.J., Fowler, C., Lees, A., Mathias, C.J., Revesz, T., Gerhard, A., Holton, J., Schrag, A., Wood, N., Lindvall, O., Widner, H., Grabowski, M., Nilsson, C.F., Oertel, W., Eggert, K.M., Schimke, N., Albanese, A., del Sorbo, F., Barone, P., Carella, F., Djaljetti, R., Meco, G., Berciano, J., Gonzalez-Mandly, A., Giladi, N., Gurevich, T., Gasser, T., Kamm, C., Aquilonius, S.M., & Bergquist, J. (2004) Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov. Disord.*, **19**, 1391–1402.
- West, R. (2017) Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol. Health*, **32**, 1018–1036.
- Weuve, J., Proust-Lima, C., Power, M.C., Gross, A.L., Hofer, S.M., Thiébaud, R., Chêne, G., Maria Glymour, M., Dufouil, C., Philippe, A., Sandrine, A., Alexa, B.S., Céline, B., Andreana, B., David, B., Vincent, B., Matteo, B., Carol, B., Chung-Chou, C., Lori, C., Marie, C., Daniel, C., Charles, D.-C., Hiroko, D., Daniel, F., Laura, F., Mary, G., Mary, H., Arfan, I.M., Hélène, J.-G., Frank, J., Pierre, J., Niels, K., Lenore, L.J., Karen, L., Pauline, M., Jean-François, M., Jennifer, M., Riccardo, M., Elizabeth Rose, M., Saira, M., Thomas, M., Terrera Graciela, M., Shane, P., Robert, P., Ronald, P., Andrea, P., Giola, S., Sudha, S., Ingmar, S., Yaakov, S., Tchetgen Eric, T., Valgeir, T., Alexandre, V., Weili, X., Kristine, Y., Laura, Z., Glymour, M.M., & Dufouil, C. (2015) Guidelines for reporting methodological challenges and evaluating potential bias in dementia research. *Alzheimers Dement*, **11**, 1098–1109.
- Weuve, J., Tchetgen Tchetgen, E.J., Glymour, M.M., Beck, T.L., Aggarwal, N.T., Wilson, R.S., Evans, D.A., & Mendes De Leon, C.F. (2012) Accounting for bias due to selective attrition: The example of smoking and cognitive decline. *Epidemiology*, **23**, 119–128.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020) *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment*, 23rd edn.
- Williams, P.G., Suchy, Y., & Kraybill, M.L. (2013) Preliminary evidence for low openness to experience as a pre-clinical marker of incipient cognitive decline in older adults. *J. Res. Pers.*, **47**, 945–951.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., Decarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., Van Duijn, C., Visser, P., & Petersen, R.C. (2004) Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J. Intern. Med.*, **256**, 240–246.
- Wooden, M. (2001) Design and Management of a Household Panel Survey : Lessons from the International Experience. *HILDA Discuss. Pap. Ser.*.
- World Health Organisation (1994) *ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. 10th Revision, Volume III*.
- Xue, X., Agalliu, I., Kim, M.Y., Wang, T., Lin, J., Ghavamian, R., & Strickler, H.D. (2017) New methods for estimating follow-up rates in cohort studies. *BMC Med. Res. Methodol.*, **17**, 1–10.
- Yaffe, K., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Barnes, D., Simonsick, E.M., Newman, A.,

- Satterfield, S., Rosano, C., Rubin, S.M., Ayonayon, H.N., & Harris, T. (2010) The effect of maintaining cognition on risk of disability and death. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **58**, 889–894.
- Yang, C. & Xiao, S. (2015) New developments of clinical trial in immunotherapy for Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **16**, 484–491.
- Zach, H., Walter, U., Liepelt-Scarfone, I., & Maetzler, W. (2017) Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms: Neue Kriterien. *Nervenarzt*, **88**, 356–364.
- Zajacova, A. & Burgard, S.A. (2013) Healthier, Wealthier, and Wiser: A Demonstration of Compositional Changes in Aging Cohorts Due to Selective Mortality. *Popul. Res. Policy Rev.*, **32**, 311–324.
- Zeuner, K.E., Schäffer, E., Hopfner, F., Brüggemann, N., & Berg, D. (2019) Progress of Pharmacological Approaches in Parkinson's Disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **105**, 1106–1120.
- Zhang, Y., Chen, Y., & Ma, L. (2018) Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J. Clin. Neurosci.*, **47**, 1–5.
- Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J.J., & Zhao, Y. (2015) Smoking is associated with an increased risk of dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*, **10**, 1–23.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Daniela Berg durchgeführt. Das Thema der Promotion, die Fragestellungen und die Methodik habe ich eigenständig entwickelt. Die statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse erfolgte eigenständig durch mich; bei der Auswahl geeigneter statistischer Methoden unterstützte mich Daniela Keller (Dipl.-Mathematikerin).

Die Konzeption der TREND-Studie erfolgte ursprünglich durch Prof. Dr. Daniela Berg (Zentrum für Neurologie am UKT, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung) und Prof. Dr. Gerhard Eschweiler (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am UKT, Geriatriisches Zentrum). Die TREND-Studie wurde durch die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen genehmigt (Nr. 90/2009BO2).

Die Datenerhebung und -eingabe in der TREND-Studie erfolgte seit 2009 durch bisher mehr als 150 Studienmitarbeiter (wissenschaftliche Mitarbeiter, Doktoranden, Studienassistenten, wissenschaftliche Hilfskräfte, Praktikanten, FSJ/BFD), seit 2012 auch durch mich selbst. Die Aufbereitung der Bioproben und die DNA-Analyse wurde durch Mitarbeiter der Biobank des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung durchgeführt.

Als wissenschaftliche Mitarbeiterin des Zentrums für Neurologie am UKT und des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung bin ich seit 02/2012 in der TREND-Studie als eine der beiden hauptamtlichen Mitarbeiterinnen des Organisationsteams für die Studienorganisation, das Probanden- und Datenmanagement und die Koordination wissenschaftlicher Zusammenarbeit und Projekte zuständig. Neben der Programmierung der Studienbanken (seit 08/2016 allein durch mich) und der Weiterentwicklung des Studienablaufs und der Fragebögen/CRFs gehört zu meinen Aufgaben auch die Einbestellung der Probanden, die Datenerhebung und -eingabe sowie die Auswertung von Tests. Ich bin zudem zusammen mit anderen Mitgliedern des Organisationsteams für die Rekrutierung, Einarbeitung und Supervision von Studienmitarbeitern verantwortlich.

Von den in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden u. a. ca. 2500 CERAD-plus-Testungen durch mich in die Datenbank eingegeben und ausgewertet. Die Medikamente aller Erhebungsrunden (5052 Datensätze) wurden größtenteils durch mich in die Datenbank

eingetragen; in Anlehnung an das ATC-System habe ich eigenständig 44 verschiedene Gruppen erstellt und die Medikamente aufgeteilt. Alle in dieser Arbeit verwendeten Summenwerte (CERAD Summenscore, UPDRS III, Anzahl der Medikamente, GDS), z-scores (kognitive Domänen, funktionelle Mobilität, Persönlichkeit), BMI-Werte sowie die „*Prodromal PD Probability*“ wurden aus den Rohwerten eigenständig durch mich berechnet. Alle verwendeten Gruppeneinteilungen (MCI, aMCI, Prodromalmarker-Gruppen, MPS, SN+) wurden eigenständig durch mich erstellt.

Fehlende Daten aus Fragebögen, die nur in jeweils einer Erhebungsrunde eingesetzt wurden (Big-Five Inventory-10 in FU2, Motivation zur Teilnahme an TREND in FU1, Muttersprache in FU1/FU2) wurden im Juli 2017 von mir eigenständig bei allen damals noch kontaktierbaren Dropouts per Fragebogen nacherhoben ($N=60$).

Die in der Diskussion erwähnten vorläufigen Ergebnisse der Corona-Befragung stammen aus einer unter meiner Leitung im TREND-Forschungsteam konzipierten und durchgeführten Fragebogen-Substudie mit 932 TREND-Probanden.

Die von mir für die TREND-Studie berechneten „*Prodromal PD Probability*“-Werte wurden auch für folgende Publikation verwendet:

Pilotto, A., Heinzl, S., Suenkel, U.*, Lerche, S., Brockmann, K., Roeben, B., Schaeffer, E., Wurster, I., Yilmaz, R., Liepelt-Scarfone, I., von Thaler, A.K., Metzger, F.G., Eschweiler, G.W., Postuma, R.B., Maetzler, W., & Berg, D. (2017) Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov. Disord.*, **32**, 1025-1034.

** A. Pilotto, S. Heinzl, and U. Suenkel contributed equally to this work.*

Vorläufige Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits als Poster auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert (siehe Kapitel 8 auf den folgenden Seiten).

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Daniela Berg) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30. November 2020

Ulrike Sünkel

8 Veröffentlichungen im Zusammenhang mit der Dissertation

Veröffentlichungen in Peer-Reviewed Journals

Folgende Publikationen in Peer-Reviewed Journals stehen im Zusammenhang mit der Mitarbeit der Promovendin an der TREND-Studie:

Renno-Busch, S., Hildesheim, H., van Uem, J.M.T., **Sünkel, U.**, Röben, B., Brockmann, K., Mychajliw, C., Eschweiler, G.W., Berg, D., & Maetzler, W. (2021) Autonomic Symptoms in Older Adults Are Common and Associated With Health-Related Quality of Life. *Front. Neurol.*, **12**.

Blum, L., Rosenbaum, D., Röben, B., Dehnen, K., Maetzler, W., **Suenkel, U.**, Fallgatter, A.J., Ehlis, A.-C., & Metzger, F.G. (2021) Age-related deterioration of performance and increase of cortex activity comparing time- versus item-controlled fNIRS measurement. *Sci. Rep.*, **11**, 6766.

Heinzel, S., Aho, V.T.E., **Suenkel, U.**, Thaler, A., Schulte, C., Deuschle, C., Paulin, L., Hantunen, S., Brockmann, K., Eschweiler, G.W., Maetzler, W., Berg, D., Auvinen, P., & Scheperjans, F. (2021) Gut Microbiome Signatures of Risk and Prodromal Markers of Parkinson Disease. *Ann. Neurol.*, **90**.

Mychajliw, C., Herrmann, M.L., **Suenkel, U.**, Brand, K., von Thaler, A.-K., Wurster, I., Yilmaz, R., Eschweiler, G.W., & Metzger, F.G. (2021) Impaired Executive Function and Depression as Independent Risk Factors for Reported Delirium Symptoms: An Observational Cohort Study Over 8 Years. *Front. Aging Neurosci.*, **13**.

Yilmaz, R., **Suenkel, U.***, Postuma, R.B., Heinzel, S., & Berg, D. (2021) Comparing the Two Prodromal Parkinson's Disease Research Criteria—Lessons for Future Studies. *Mov. Disord.*, **36**, 1731–1732.

**Rezzak Yilmaz and Ulrike Suenkel contributed equally to this work.*

Mack, D.J., Heinzel, S., Pilotto, A., Stetz, L., Lachenmaier, S., Gugolz, L., Srulijes, K., Eschweiler, G.W., **Sünkel, U.**, Berg, D., & Ilg, U.J. (2020) The effect of age and gender on anti-saccade performance: Results from a large cohort of healthy ageing individuals. *Eur. J. Neurosci.*, **52**(9), 4165-4184.

Wilke, C., Santos, M.C.T. dos, Schulte, C., Deuschle, C., Scheller, D., Verbelen, M., Brockmann, K., Thaler, A. von, **Sünkel, U.**, Roeben, B., Bujac, S., Metzger, F.G., Maetzler, W., Costa, A.N. da, Synofzik, M., & Berg, D. (2020) Intra-individual Neurofilament Dynamics in Serum Mark the Conversion to Sporadic Parkinson's Disease. *Mov. Disord.*, **35**(7), 1233-1238.

Fehlmann, T., Kahraman, M., Ludwig, N., Backes, C., Galata, V., Keller, V., Geffers, L., Mercaldo, N., Hornung, D., Weis, T., Kayvanpour, E., Abu-Halima, M., Deuschle, C., Schulte, C., **Suenkel, U.**, von Thaler, A.-K., Maetzler, W., Herr, C., Fähndrich, S., Vogelmeier, C., Guimaraes, P., Hecksteden, A., Meyer, T., Metzger, F., Diener, C., Deutscher, S., Abdul-Khaliq, H., Stehle, I., Haeusler, S., Meiser, A., Groesdonk, H. V., Volk, T., Lenhof, H.-P., Katus, H., Balling, R., Meder, B., Kruger, R., Huwer, H., Bals, R., Meese, E., & Keller, A. (2020) Evaluating the Use of Circulating

MicroRNA Profiles for Lung Cancer Detection in Symptomatic Patients. *JAMA Oncol.* 2020;**6**(5):714–723.

- Zimmermann, M., Wurster, I., Lerche, S., Roeben, B., Machetanz, G., **Sünkel, U.**, von Thaler, A.K., Eschweiler, G., Fallgatter, A.J., Maetzler, W., Berg, D., & Brockmann, K. (2020) Orthostatic hypotension as a risk factor for longitudinal deterioration of cognitive function in the elderly. *Eur. J. Neurol.*, **27**, 160–167.
- Ludwig, N., Fehlmann, T., Kern, F., Gogol, M., Maetzler, W., Deutscher, S., Gurlit, S., Schulte, C., von Thaler, A.-K., Deuschle, C., Metzger, F., Berg, D., **Suenkel, U.**, Keller, V., Backes, C., Lenhof, H.-P., Meese, E., & Keller, A. (2019) Machine learning to detect Alzheimer's disease from circulating non-coding RNAs. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **17**(4), 430-440.
- Del Din, S., Elshehabi, M., Galna, B., Hobert, M.A., Warmerdam, E., **Suenkel, U.**, Brockmann, K., Metzger, F., Hansen, C., Berg, D., Rochester, L., & Maetzler, W. (2019) Gait analysis with wearables predicts conversion to parkinson disease. *Ann. Neurol.*, **86**, 357–367.
- Arnold, C., Schulte, C., Moscovich, M., **Sünkel, U.**, Zaunbrecher, A.-L., Metzger, F.G., Gasser, T., Eschweiler, G.W., Hauser, A.-K., Berg, D., & Maetzler, W. (2018) Cholinergic pathway SNPs and postural control in 477 older adults. *Front. Aging Neurosci.*, **10**, 260.
- Friederich, A., Flinspach, A., **Suenkel, U.**, Eschweiler, G.W., Greulich, K., Maetzler, W., Berg, D., & Heinzel, S. (2018) Prodromal features of Parkinson's disease: Self-reported symptoms versus clinically assessed signs. *Mov. Disord.*, **34**, 144–146.
- Heinzel, S., Kasten, M., Behnke, S., Vollstedt, E.J., Klein, C., Hagenah, J., Pausch, C., Heilmann, R., Brockmann, K., **Suenkel, U.**, Yilmaz, R., Liepelt-Scarfone, I., Walter, U., & Berg, D. (2018) Age- and sex-related heterogeneity in prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **33**, 1025–1027.
- Lerche, S., Gutfreund, A., Brockmann, K., Hobert, M.A., Wurster, I., **Sünkel, U.**, Eschweiler, G.W., Metzger, F.G., Maetzler, W., & Berg, D. (2018) Effect of physical activity on cognitive flexibility, depression and RBD in healthy elderly. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **165**, 88–93.
- Pilotto, A., Heinzel, S., **Suenkel, U.***, Lerche, S., Brockmann, K., Roeben, B., Schaeffer, E., Wurster, I., Yilmaz, R., Liepelt-Scarfone, I., von Thaler, A.K., Metzger, F.G., Eschweiler, G.W., Postuma, R.B., Maetzler, W., & Berg, D. (2017) Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov. Disord.*, **32**, 1025-1034.
- * A. Pilotto, S. Heinzel, and U. Suenkel contributed equally to this work.*
- Hobert, M.A., Meyer, S.I., Hasmann, S.E., Metzger, F.G., **Suenkel, U.**, Eschweiler, G.W., Berg, D., & Maetzler, W. (2017) Gait is associated with cognitive flexibility: a dual-tasking study in healthy older people. *Front. Aging Neurosci.*, **9**, 154.
- Hobert, M.A., Straub, S., Elshehabi, M., von Thaler, A.-K., Fallgatter, A.J., Eschweiler, G.W., **Suenkel, U.**, Berg, D. & Maetzler, W. (2017) Associations between Early Markers of Parkinson's Disease and Sarcopenia. *Front. Aging Neurosci.*, **9**, 53.
- Salkovic, D., Hobert, M.A., Bellut, C., Funer, F., Renno, S., Haertner, L., Hasmann, S.E.,

- Staebler, J., Geritz, J., **Suenkel, U.**, & others (2017) Evidence for a selectively regulated prioritization shift depending on walking situations in older adults. *Front. Aging Neurosci.*, **9**, 75.
- Yilmaz, R., Pilotto, A., Roeben, B., Preische, O., **Suenkel, U.**, Heinzl, S., Metzger, F.G., Laske, C., Maetzler, W., & Berg, D. (2017) Structural Ultrasound of the Medial Temporal Lobe in Alzheimer's Disease. *Ultraschall der Medizin*, **38**, 294–300.
- Heinzl, S., Roeben, B., Ben-Shlomo, Y., Lerche, S., Alves, G., Barone, P., Behnke, S., Berendse, H.W., Bloem, B.R., Burn, D., Dodel, R., Grosset, D.G., Hu, M., Kasten, M., Krüger, R., Moccia, M., Mollenhauer, B., Oertel, W., **Suenkel, U.**, Walter, U., Wirdefeldt, K., Liepelt-Scarfone, I., Maetzler, W., & Berg, D. (2016) Prodromal markers in Parkinson's disease: Limitations in longitudinal studies and lessons learned. *Front. Aging Neurosci.*, **8**, 147.
- Lerche, S., Brockmann, K., Pilotto, A., Wurster, I., **Sünkel, U.**, Hobert, M.A., von Thaler, A.-K., Schulte, C., Stoops, E., Vanderstichele, H., & others (2016) Prospective longitudinal course of cognition in older subjects with mild parkinsonian signs. *Alzheimers. Res. Ther.*, **8**, 42.
- Pilotto, A., Schulte, C., Hauser, A.K., Biskup, S., Munz, M., Brockmann, K., Schaeffer, E., Synofzik, M., Maetzler, W., **Suenkel, U.**, Srulijes, K., Gasser, T., & Berg, D. (2016) GBA-associated parkinsonism and dementia: Beyond α -synucleinopathies? *Eur. J. Neurol.*, **23**, 520–526.
- Yilmaz, R., Behnke, S., Liepelt-Scarfone, I., Roeben, B., Pausch, C., Runkel, A., Heinzl, S., Niebler, R., **Suenkel, U.**, Eschweiler, G.W., Maetzler, W., & Berg, D. (2016) Substantia nigra hyperechogenicity is related to decline in verbal memory in healthy elderly adults. *Eur. J. Neurol.*, **23**, 973–978.
- Yilmaz, R., Gräber, S., Roeben, B., **Suenkel, U.**, von Thaler, A.K., Heinzl, S., Metzger, F.G., Eschweiler, G.W., Maetzler, W., Berg, D., Liepelt-Scarfone, I., Thaler, A.-K. von, Heinzl, S., Metzger, F.G., Eschweiler, G.W., Maetzler, W., Berg, D., & others (2016) Cognitive Performance Patterns in Healthy Individuals with Substantia Nigra Hyperechogenicity and Early Parkinson's Disease. *Front. Aging Neurosci.*, **8**, 271.
- Heinzl, S., Metzger, F.G., Ehrlis, A.-C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F.B., Wurster, I., Brockmann, K., **Suenkel, U.**, Eschweiler, G.W., Maetzler, W., Berg, D., & Fallgatter, A.J. (2015) Age and Vascular Burden Determinants of Cortical Hemodynamics Underlying Verbal Fluency. *PLoS One*, **10**, e0138863.
- Lerche, S., Liepelt-Scarfone, I., Alves, G., Barone, P., Behnke, S., Ben-Shlomo, Y., Berendse, H., Burn, D., Dodel, R., Grosset, D., Heinzl, S., Hu, M., Kasten, M., Krüger, R., Maetzler, W., Moccia, M., Mollenhauer, B., Oertel, W., Roeben, B., **Sünkel, U.**, Walter, U., Wirdefeldt, K., & Berg, D. (2015) Methods in Neuroepidemiology Characterization of European Longitudinal Cohort Studies in Parkinson's Disease-Report of the JPND Working Group BioLoC-PD. *Neuroepidemiology*, **45**, 282–297.
- Heinzl, S., Liepelt-Scarfone, I., Roeben, B., Nasi-Kordhishti, I., **Suenkel, U.**, Wurster, I., Brockmann, K., Fritsche, A., Niebler, R., Metzger, F.G., Eschweiler, G.W., Fallgatter, A.J., Maetzler, W., & Berg, D. (2014) A neurodegenerative vascular burden index and the impact on cognition. *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 161.

Kongress-Beiträge

Metzger, F. G., **Suenkel, U.**, Dresler T. et al. (2017): Who Will Drop out Next? Characterization of Dropouts in a Large Longitudinal Study (Poster, Alzheimer's Association International Conference, London)

Sünkel, U. et al. (2016): Characteristics of dropouts in a longitudinal study of individuals at risk for a neurodegenerative disorder (Poster, International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Berlin)

Sünkel, U. et al. (2013): Verlauf und Charakteristika von MCI (Mild Cognitive Impairment) in einer Risikokohorte für neurodegenerative Erkrankungen (Poster, DGPPN-Kongress, Berlin)

Stand: 25.04.2022

9 Anhang

Verzeichnis der Anhänge

Anhang 1: Alter (Post-Hoc-Tests).....	230
Anhang 2: memory domain (Post-Hoc-Tests).....	231
Anhang 3: language domain (Post-Hoc-Tests).....	231
Anhang 4: executive function domain (Post-Hoc-Tests)	231
Anhang 5: visuo-spatial domain (Post-Hoc-Tests).....	232
Anhang 6: CERAD Summenscore (Post-Hoc-Tests).....	233
Anhang 7: GDS (Post-Hoc-Tests)	233
Anhang 8: Timed Up and Go (Post-Hoc-Tests)	234
Anhang 9: Gehgeschwindigkeit [selbstgewähltes Tempo] (Post-Hoc-Tests)	234
Anhang 10: Funktionelle Reichweite (Post-Hoc-Tests).....	235
Anhang 11: Medikamentengruppen (Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts im Querschnitt).....	236
Anhang 12: Gesamtmodell 1 (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten)	237
Anhang 13: Gesamtmodell 2 (binär-logistische Regression).....	239

zusätzliche Ergebnistabellen

Anhang 1: Alter (Post-Hoc-Tests)

			Mitt- lere Diffe- renz	Stan- dard- fehler	<i>p</i>	95% KI (untere Grenze)	95% KI (obere Grenze)	
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	-3,07	0,86	,005	-4,74	-1,35	
		Dropout nach V2	-3,92	0,83	<,001	-5,51	-2,19	
		Dropout nach V3	-4,40	0,85	<,001	-6,10	-2,73	
		Dropout nach V4	-4,49	1,17	,004	-6,86	-2,36	
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	-0,85	1,13	,947	-3,01	1,37	
		Dropout nach V3	-1,33	1,18	,792	-3,82	0,98	
		Dropout nach V4	-1,42	1,46	,851	-4,50	1,60	
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,48	1,18	,994	-2,96	1,74	
		Dropout nach V4	-0,57	1,42	,994	-3,37	1,98	
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,09	1,41	>,999	-2,96	2,69	
	Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	-4,18	0,81	<,001	-5,81	-2,58
			Dropout nach V3	-4,40	0,90	<,001	-6,09	-2,52
Dropout nach V4			-4,43	1,16	<,001	-6,73	-2,22	
Dropout nach V2		Dropout nach V3	-0,22	1,16	>,999	-2,44	2,17	
		Dropout nach V4	-0,25	1,39	>,999	-3,11	2,25	
Dropout nach V3		Dropout nach V4	-0,04	1,43	>,999	-2,95	2,71	
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	-4,45	0,87	<,001	-6,13	-2,67	
		Dropout nach V4	-4,45	1,11	<,001	-6,47	-2,15	
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,00	1,36	>,999	-2,52	2,79	
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	-4,50	1,13	,001	-6,71	-2,34	

Korrektur für multiples Testen: Games-Howel (Visite 1), GT2 nach Hochberg (Visite 2 und 3);
95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 2: memory domain (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Differenz	Stan- dard- fehler	<i>p</i>	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	0,41	0,10	<,001	0,23	0,61
		Dropout nach V2	0,21	0,10	,293	0,00	0,41
		Dropout nach V3	0,18	0,11	,483	-0,05	0,40
		Dropout nach V4	-0,09	0,15	,978	-0,36	0,21
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	-0,21	0,14	,564	-0,49	0,06
		Dropout nach V3	-0,24	0,14	,441	-0,51	0,02
		Dropout nach V4	-0,50	0,17	,043	-0,84	-0,15
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,03	0,14	>,999	-0,33	0,26
		Dropout nach V4	-0,29	0,18	,484	-0,62	0,09
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,26	0,18	,599	-0,64	0,11
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	0,39	0,10	<,001	0,19	0,57
		Dropout nach V3	0,14	0,10	,621	-0,07	0,33
		Dropout nach V4	0,01	0,12	>,999	-0,24	0,25
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,26	0,14	,217	-0,54	0,02
		Dropout nach V4	-0,39	0,16	,070	-0,69	-0,08
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,13	0,15	,955	-0,42	0,19
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	0,48	0,10	<,001	0,29	0,68
		Dropout nach V4	0,14	0,15	,659	-0,13	0,43
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,34	0,17	,093	-0,66	0,00
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	0,17	0,15	,203	-0,12	0,49

Korrektur für multiples Testen: Games-Howell (Visite 1) bzw. GT2 nach Hochberg (Visite 2 und 3)
95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 3: language domain (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Differenz	Stan- dardfeh- ler	<i>p</i>	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	0,27	0,08	,006	0,10	0,43
		Dropout nach V2	0,23	0,10	,067	0,03	0,41
		Dropout nach V3	0,09	0,09	,966	-0,08	0,27
		Dropout nach V4	0,01	0,11	>,999	-0,21	0,23
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	-0,04	0,12	>,999	-0,27	0,20
		Dropout nach V3	-0,18	0,12	,726	-0,40	0,06
		Dropout nach V4	-0,26	0,13	,485	-0,51	0,01
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,13	0,13	,948	-0,38	0,11
		Dropout nach V4	-0,22	0,14	,745	-0,50	0,05
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,09	0,14	>,999	-0,36	0,19
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	0,25	0,09	,015	0,08	0,42
		Dropout nach V3	0,17	0,08	,296	0,00	0,32
		Dropout nach V4	0,09	0,12	,974	-0,14	0,33
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,08	0,11	,976	-0,30	0,13
		Dropout nach V4	-0,16	0,14	,840	-0,42	0,13
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,08	0,14	,996	-0,33	0,21
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	0,27	0,09	,004	0,09	0,45
		Dropout nach V4	-0,13	0,10	,624	-0,33	0,07
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,40	0,13	,013	-0,66	-0,13
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	0,08	0,16	,522	-0,13	0,35

Korrektur für multiples Testen: Games-Howell (Visite 1 und 3) bzw. GT2 nach Hochberg (Visite 2)
95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 4: executive function domain (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Differenz	Stan- dardfeh- ler	<i>p</i>	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	0,65	0,12	<,001	0,43	0,89
		Dropout nach V2	0,30	0,14	,222	0,01	0,56
		Dropout nach V3	0,48	0,14	,008	0,19	0,76
		Dropout nach V4	0,15	0,21	,998	-0,29	0,57
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	-0,35	0,17	,361	-0,70	-0,05
		Dropout nach V3	-0,17	0,18	,984	-0,51	0,17
		Dropout nach V4	-0,50	0,24	,232	-0,99	-0,05
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	0,18	0,19	,985	-0,20	0,53
		Dropout nach V4	-0,15	0,25	,999	-0,65	0,31
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,33	0,25	,826	-0,87	0,17
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	0,37	0,14	,040	0,09	0,65
		Dropout nach V3	0,43	0,16	,020	0,13	0,74
		Dropout nach V4	0,08	0,19	,999	-0,29	0,45
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	0,06	0,20	>,999	-0,32	0,48
		Dropout nach V4	-0,29	0,22	,778	-0,72	0,17
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,35	0,23	,621	-0,82	0,10
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	0,80	0,16	<,001	0,48	1,11
		Dropout nach V4	0,21	0,19	,716	-0,16	0,58
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,59	0,24	,070	-1,05	-0,10
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	0,31	0,22	,162	-0,15	0,72

Korrektur für multiples Testen: GT2 nach Hochberg (Visite 1 bis 3)
95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 5: visuo-spatial domain (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Differenz	Stan- dardfeh- ler	<i>p</i>	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	0,20	0,13	,671	-0,05	0,47
		Dropout nach V2	0,07	0,13	>,999	-0,19	0,33
		Dropout nach V3	0,01	0,15	>,999	-0,28	0,31
		Dropout nach V4	0,18	0,20	,986	-0,20	0,59
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	-0,14	0,18	,996	-0,49	0,21
		Dropout nach V3	-0,19	0,19	,967	-0,57	0,20
		Dropout nach V4	-0,02	0,24	>,999	-0,47	0,47
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,05	0,19	>,999	-0,43	0,31
		Dropout nach V4	0,12	0,24	>,999	-0,35	0,60
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,17	0,25	,998	-0,30	0,65
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	0,16	0,15	,778	-0,12	0,44
		Dropout nach V3	-0,02	0,15	>,999	-0,30	0,26
		Dropout nach V4	-0,14	0,20	,979	-0,55	0,27
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,19	0,20	,896	-0,59	0,20
		Dropout nach V4	-0,30	0,24	,713	-0,80	0,16
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,12	0,23	,997	-0,57	0,36
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	0,23	0,14	,215	-0,04	0,50
		Dropout nach V4	0,24	0,17	,335	-0,12	0,58
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,02	0,20	,996	-0,40	0,40
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	-0,40	0,17	,039	-0,73	-0,07

Korrektur für multiples Testen: GT2 nach Hochberg (Visite 1 und 2), Games-Howell (Visite 3)
95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 6: CERAD Summenscore (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Differenz	Stan- dardfeh- ler	<i>p</i>	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	3,32	0,80	<,001	1,85	4,95
		Dropout nach V2	2,43	0,94	,016	0,62	4,23
		Dropout nach V3	1,46	0,88	,540	-0,27	3,31
		Dropout nach V4	0,96	1,17	,994	-1,23	3,28
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	-0,88	1,18	,990	-3,32	1,34
		Dropout nach V3	-1,86	1,10	,519	-4,08	0,30
		Dropout nach V4	-2,36	1,34	,505	-4,93	0,35
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,97	1,25	,988	-3,37	1,42
		Dropout nach V4	-1,47	1,47	,952	-4,36	1,49
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,50	1,43	>,999	-3,29	2,13
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	3,30	0,97	,001	1,29	5,24
		Dropout nach V3	2,17	1,00	,097	0,16	4,07
		Dropout nach V4	2,46	1,61	,263	-0,64	5,86
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-1,13	1,31	,914	-3,77	1,48
		Dropout nach V4	-0,84	1,81	,993	-4,34	2,69
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,29	1,83	>,999	-3,34	3,97
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	4,26	0,93	<,001	2,48	6,16
		Dropout nach V4	0,11	1,33	>,999	-2,37	2,87
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-4,15	1,59	,007	-7,30	-0,92
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	2,45	1,31	,038	0,11	5,32

Visite 1-4: ANCOVA (Kovariate: Alter, Bildungsjahre, Geschlecht); Post-Hoc: Sidak
95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 7: GDS (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Differenz	Stan- dardfeh- ler	<i>p</i>	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	-0,60	0,34	,395	-1,27	0,01
		Dropout nach V2	-0,44	0,33	,644	-1,12	0,17
		Dropout nach V3	-1,02	0,38	,076	-1,80	-0,27
		Dropout nach V4	-0,21	0,45	,989	-1,16	0,62
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	0,16	0,44	,996	-0,71	1,05
		Dropout nach V3	-0,42	0,50	,920	-1,41	0,50
		Dropout nach V4	0,39	0,54	,953	-0,80	1,39
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,58	0,48	,759	-1,54	0,37
		Dropout nach V4	0,23	0,53	,993	-0,87	1,25
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,80	0,57	,634	-0,32	1,92
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	-0,53	0,34	,410	-1,24	0,11
		Dropout nach V3	-1,08	0,38	,028	-1,87	-0,33
		Dropout nach V4	0,05	0,39	,999	-0,72	0,75
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,55	0,49	,685	-1,51	0,43
		Dropout nach V4	0,59	0,50	,627	-0,41	1,54
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	1,14	0,53	,128	0,09	2,13
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	-1,76	0,38	<,001	-2,57	-1,02
		Dropout nach V4	-0,44	0,41	,530	-1,26	0,35
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	1,33	0,57	,046	0,20	2,46
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	-0,71	0,46	,069	-1,63	0,14

Korrektur für multiples Testen: Games-Howel (Visite 1-3)

95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 8: Timed Up and Go (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Differenz	Standardfehler	p	95% KI (untere Grenze)	95% KI (obere Grenze)
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	-0,35	0,11	,004	-0,58	-0,13
		Dropout nach V2	-0,22	0,11	,322	-0,44	0,00
		Dropout nach V3	-0,25	0,12	,230	-0,48	0,00
		Dropout nach V4	-0,23	0,15	,778	-0,53	0,07
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	0,13	0,16	,982	-0,19	0,45
		Dropout nach V3	0,10	0,16	,998	-0,21	0,42
		Dropout nach V4	0,12	0,18	,999	-0,26	0,48
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,03	0,16	>,999	-0,35	0,28
		Dropout nach V4	-0,01	0,18	>,999	-0,36	0,34
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,02	0,18	>,999	-0,36	0,38
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	-0,15	0,12	,588	-0,40	0,08
		Dropout nach V3	-0,25	0,16	,405	-0,56	0,05
		Dropout nach V4	-0,17	0,26	,907	-0,78	0,30
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,10	0,19	,951	-0,49	0,27
		Dropout nach V4	-0,02	0,28	>,999	-0,65	0,50
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,08	0,31	,993	-0,60	0,65
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	-0,10	0,16	,808	-0,42	0,22
		Dropout nach V4	-0,21	0,16	,386	-0,54	0,09
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,11	0,22	,882	-0,59	0,31
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	0,10	0,19	,992	-0,27	0,49

Korrektur für Multiples Testen: Hochberg (Visite 1), Games-Howell (Visite 2 und 3)
95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 9: Gehgeschwindigkeit [selbstgewähltes Tempo] (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Differenz	Standardfehler	p	95% KI (untere Grenze)	95% KI (obere Grenze)
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	0,34	0,12	,031	0,10	0,58
		Dropout nach V2	0,22	0,15	,530	-0,06	0,50
		Dropout nach V3	0,18	0,15	,734	-0,10	0,49
		Dropout nach V4	0,29	0,17	,478	-0,05	0,63
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	-0,12	0,18	,966	-0,46	0,25
		Dropout nach V3	-0,16	0,18	,901	-0,52	0,20
		Dropout nach V4	-0,05	0,20	,999	-0,44	0,32
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,04	0,20	,999	-0,45	0,34
		Dropout nach V4	0,06	0,22	,999	-0,36	0,52
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,11	0,22	,989	-0,34	0,52
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	0,14	0,11	,717	-0,08	0,37
		Dropout nach V3	0,12	0,13	,876	-0,13	0,37
		Dropout nach V4	0,30	0,16	,313	-0,02	0,59
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,02	0,17	>,999	-0,37	0,31
		Dropout nach V4	0,16	0,19	,952	-0,21	0,52
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,18	0,20	,925	-0,20	0,59
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	0,28	0,15	,130	0,00	0,56
		Dropout nach V4	0,31	0,13	,055	0,06	0,58
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	0,03	0,18	,989	-0,32	0,39
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	0,02	0,17	>,999	-0,31	0,37

Korrektur für Multiples Testen: Hochberg (Visite 2), Games-Howell (Visite 1 und 3)
95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 10: Funktionelle Reichweite (Post-Hoc-Tests)

			Mittlere Dif- ferenz	Stan- dardfeh- ler	<i>p</i>	95% KI (untere Grenze)	95% KI (obere Grenze)
Visite 1	Remainer	Dropout nach V1	0,27	0,12	,118	0,04	0,49
		Dropout nach V2	0,20	0,11	,583	-0,01	0,40
		Dropout nach V3	0,37	0,11	,023	0,16	0,58
		Dropout nach V4	0,28	0,16	,662	-0,01	0,58
	Dropout nach V1	Dropout nach V2	-0,07	0,15	>,999	-0,34	0,22
		Dropout nach V3	0,10	0,15	,999	-0,20	0,39
		Dropout nach V4	0,01	0,18	>,999	-0,37	0,37
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	0,17	0,15	,963	-0,11	0,44
		Dropout nach V4	0,08	0,18	>,999	-0,30	0,45
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,10	0,18	>,999	-0,43	0,29
Visite 2	Remainer	Dropout nach V2	0,46	0,12	< ,001	0,21	0,70
		Dropout nach V3	0,37	0,11	,010	0,14	0,59
		Dropout nach V4	0,25	0,15	,536	-0,06	0,55
	Dropout nach V2	Dropout nach V3	-0,08	0,16	,996	-0,41	0,23
		Dropout nach V4	-0,20	0,19	,870	-0,57	0,16
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,12	0,18	,989	-0,49	0,21
Visite 3	Remainer	Dropout nach V3	0,47	0,12	,001	0,21	0,70
		Dropout nach V4	0,17	0,14	,676	-0,09	0,46
	Dropout nach V3	Dropout nach V4	-0,30	0,18	,355	-0,63	0,08
Visite 4	Remainer	Dropout nach V4	0,08	0,16	,996	-0,23	0,41

Korrektur für Multiples Testen: GT2 nach Hochberg (Visite 1-3)

95 % Konfidenzintervalle und Standardfehler aus Bootstrapping (1000 Stichproben)

Anhang 11 : Medikamentengruppen (Unterschiede zwischen Remainern und Dropouts im Querschnitt)

	Visite 1 ^s		Visite 2 ^s		Visite 3 ^s		Visite 4 ^s		p			
	Remainer (N=787)	Dropout (N=96)	Remainer (N=787)	Dropout (N=82)	Remainer (N=787)	Dropout (N=73)	Remainer (N=787)	Dropout (N=36)				
Anthypertensiva	214 (27%)	37 (39%)	,023	306 (39%)	46 (56%)	,003	337 (43%)	35 (48%)	,459	372 (48%)	20 (56%)	,396
• Betablocker	94 (12%)	16 (17%)	,191	125 (16%)	19 (23%)	,117	139 (18%)	21 (29%)	,027	156 (20%)	9 (25%)	,523
• ACE-Hemmer	86 (11%)	7 (7%)	,377	120 (15%)	19 (23%)	,080	122 (16%)	10 (14%)	,865	129 (17%)	3 (8%)	,249
• AT1-Antagonisten	74 (9%)	15 (16%)	,071	124 (16%)	16 (20%)	,429	140 (18%)	11 (15%)	,746	172 (22%)	12 (33%)	,150
• Ca-Antagonisten	34 (4%)	11 (11%)	,006	52 (7%)	10 (12%)	,071	64 (8%)	13 (18%)	,010	70 (9%)	7 (19%)	,070
TAH	100 (13%)	17 (18%)	,200	137 (17%)	15 (18%)	,879	159 (20%)	17 (23%)	,546	160 (20%)	7 (19%)	,999
Schilddrüsenhormone	134 (17%)	19 (20%)	,478	164 (21%)	21 (26%)	,322	175 (22%)	17 (23%)	,883	189 (24%)	13 (36%)	,115
Antidiabetika	26 (3%)	6 (6%)	,147	33 (4%)	5 (6%)	,394	44 (6%)	7 (16%)	,190	48 (6%)	3 (8%)	,486
Lipidsenker	108 (14%)	15 (16%)	,639	145 (18%)	22 (27%)	,077	163 (21%)	16 (22%)	,880	174 (22%)	7 (19%)	,838
Beta2-Mimetika	7 (1%)	4 (4%)	,024	24 (3%)	5 (6%)	,183	26 (3%)	2 (3%)	,999	33 (4%)	1 (3%)	,999
inhal. Glucocorticoide	8 (1%)	4 (4%)	,033	30 (4%)	4 (5%)	,553	32 (4%)	2 (3%)	,761	38 (5%)	2 (6%)	,694
Antidepressiva	65 (8%)	11 (11%)	,332	85 (11%)	6 (7%)	,447	80 (10%)	14 (19%)	,029	75 (10%)	3 (8%)	,999
• SSRI	21 (3%)	4 (4%)	,339	36 (5%)	3 (4%)	,999	31 (4%)	3 (4%)	,999	27 (3%)	0 (0%)	,626
• SSNRI	14 (2%)	1 (1%)	,999	14 (2%)	0 (0%)	,385	12 (2%)	1 (1%)	,999	15 (2%)	2 (6%)	,170
• trizyklische AD	19 (2%)	5 (5%)	,170	23 (3%)	1 (1%)	,719	21 (3%)	6 (8%)	,022	20 (3%)	0 (0%)	,999
• tetrazyklische AD	7 (1%)	0 (0%)	,999	8 (1%)	2 (2%)	,242	7 (1%)	4 (5%)	,010	12 (2%)	0 (0%)	,999
Antiepileptika	11 (1%)	1 (1%)	,999	18 (2%)	1 (1%)	,999	20 (3%)	1 (1%)	,999	20 (3%)	0 (0%)	,999
Benzodiazepine	7 (1%)	1 (1%)	,603	15 (2%)	0 (0%)	,385	7 (1%)	3 (4%)	,046	6 (1%)	2 (6%)	,045
Ginkgo	11 (1%)	0 (0%)	,620	21 (3%)	8 (10%)	,004	14 (2%)	5 (7%)	,018	16 (2%)	5 (14%)	,002

^s Fisher's Exact Tests

Anhang 12: Gesamtmodell 1 (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten)

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Hazard Ratio	95 % KI
Alter	0,090	0,025	13,335	1	<,001	***	1,094	1,042 - 1,148
Geschlecht (Referenz: m)	0,964	0,334	8,312	1	,004	**	2,622	1,362 - 5,049
Bildungsjahre	0,032	0,060	0,277	1	,599	n. s.	1,032	0,917 - 1,162
memory domain	-0,412	0,187	4,860	1	,027	*	0,662	0,459 - 0,955
language domain	-0,205	0,240	0,731	1	,393	n. s.	0,815	0,509 - 1,303
executive function domain	-0,251	0,117	4,573	1	,032	*	0,778	0,618 - 0,979
visuo-spatial domain	0,159	0,107	2,198	1	,138	n. s.	1,172	0,950 - 1,446
CERAD Summenscore	-0,017	0,027	0,416	1	,519	n. s.	0,983	0,933 - 1,036
SMI			2,311	2	,315	n. s.		-
SMI impairment	-0,460	0,302	2,309	1	,129	n. s.	0,632	0,349 - 1,142
SMI worries	-0,292	0,375	0,607	1	,436	n. s.	0,747	0,358 - 1,557
UPDRS III	-0,058	0,055	1,097	1	,295	n. s.	0,944	0,847 - 1,052
BMI			4,796	2	,091	n. s.		-
BMI: Übergewicht	0,492	0,299	2,706	1	,100	n. s.	1,636	0,910 - 2,941
BMI: Adipositas	0,833	0,402	4,292	1	,038	*	2,301	1,046 - 5,063
Raucher-Status			4,552	2	,103	n. s.		-
ehemaliger Raucher	0,529	0,281	3,541	1	,060	n. s.	1,697	0,978 - 2,943
aktueller Raucher	0,826	0,503	2,698	1	,100	n. s.	2,284	0,853 - 6,121
Sport			12,786	4	,012	*		-
< 1 h Sport/Woche	-0,733	0,508	2,081	1	,149	n. s.	0,481	0,178 - 1,301
1-2 h Sport/Woche	-1,169	0,453	6,651	1	,010	*	0,311	0,128 - 0,755
2-4 h Sport/Woche	-0,522	0,412	1,611	1	,204	n. s.	0,593	0,265 - 1,329
> 4 h Sport/Woche	0,130	0,441	0,088	1	,767	n. s.	1,139	0,480 - 2,702
Funktionelle Reichweite	0,048	0,133	0,130	1	,718	n. s.	1,049	0,808 - 1,363
Timed Up and Go (3m)	0,124	0,131	0,896	1	,344	n. s.	1,132	0,876 - 1,462
Gehgeschwindigkeit	-0,066	0,157	0,175	1	,675	n. s.	0,936	0,689 - 1,273
Medikamente (Anzahl)	-0,113	0,063	3,250	1	,071	n. s.	0,893	0,790 - 1,010

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Hazard Ratio	95 % KI
Prodromalmarker Depression	0,091	0,314	0,083	1	,773	n. s.	1,095	0,591 - 2,027
Prodromalmarker Hyposmie	-0,261	0,379	0,475	1	,491	n. s.	0,770	0,367 - 1,618
Prodromalmarker RBD	0,077	0,805	0,009	1	,924	n. s.	1,080	0,223 - 5,233
SN+	-0,361	0,367	0,972	1	,324	n. s.	0,697	0,340 - 1,429
Prodromal PD Probability	0,015	0,017	0,744	1	,388	n. s.	1,015	0,981 - 1,050
GDS	0,153	0,057	7,280	1	,007	**	1,166	1,043 - 1,303
pos. Familienanamnese PD	0,462	0,401	1,324	1	,250	n. s.	1,587	0,723 - 3,485
pos. Familienanamnese Demenz	-0,181	0,308	0,346	1	,557	n. s.	0,834	0,456 - 1,527
ApoE4 positiv	0,018	0,316	0,003	1	,953	n. s.	1,019	0,549 - 1,891
Tau-Haplotyp			4,170	2	,124	n. s.		-
H1/H2	-0,312	0,300	1,082	1	,298	n. s.	0,732	0,407 - 1,317
H2/H2	0,774	0,501	2,389	1	,122	n. s.	2,168	0,813 - 5,781
Big-Five: Extraversion	0,038	0,134	0,080	1	,777	n. s.	1,039	0,799 - 1,351
Big-Five: Neurotizismus	-0,020	0,143	0,020	1	,887	n. s.	0,980	0,740 - 1,298
Big-Five: Offenheit	0,073	0,121	0,367	1	,545	n. s.	1,076	0,849 - 1,364
Big-Five: Gewissenhaftigkeit	0,051	0,146	0,119	1	,730	n. s.	1,052	0,789 - 1,402
Big-Five: Verträglichkeit	-0,227	0,137	2,755	1	,097	n. s.	0,797	0,610 - 1,042
Motivation: Interesse an Forschung	-0,976	0,287	11,595	1	,001	**	0,377	0,215 - 0,661
Motivation: Hoffnung auf neue Erkenntnisse	0,272	0,282	0,932	1	,334	n. s.	1,313	0,756 - 2,281
Motivation: allg. Interesse an Alterserkrankungen	-0,634	0,282	5,060	1	,024	*	0,530	0,305 - 0,922
Motivation: Sorgen um Gesundheit	-0,031	0,345	0,008	1	,927	n. s.	0,969	0,493 - 1,904
Motivation: erkrankte Angehörige	-0,292	0,355	0,676	1	,411	n. s.	0,747	0,372 - 1,498
Motivation: Partner in TREND	0,552	0,300	3,376	1	,066	n. s.	1,736	0,964 - 3,128

Gewicht: Referenz = Normalgewicht; Rauchen: Referenz = Nichtraucher; Sport: Referenz = keine sportliche Aktivität; Tau-Haplotyp: Referenz = H1/H1

Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ($N = 492$: 75 Dropouts, 417 Remainer), Methode = ENTER: -2LL des Nullmodells = 921,446; $\chi^2(45) = 129,592$; $p < ,001$

* = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Anhang 13: Gesamtmodell 2 (binär-logistische Regression)

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Odds Ratio	95% KI
Alter ¹	0,144	0,035	17,403	1	<,001	***	1,155	1,079 - 1,236
Geschlecht (Ref.: m)	1,877	0,459	16,742	1	<,001	**	6,534	2,659 - 16,058
Bildungsjahre	0,073	0,081	0,801	1	,371	n. s.	1,076	0,917 - 1,262
memory domain ¹	0,017	0,277	0,004	1	,950	n. s.	1,018	0,591 - 1,752
language domain ¹	-0,094	0,314	0,090	1	,764	n. s.	0,910	0,492 - 1,683
executive function domain ¹	-0,459	0,171	7,186	1	,007	*	0,632	0,452 - 0,884
visuo-spatial domain ¹	-0,050	0,156	0,104	1	,747	n. s.	0,951	0,701 - 1,291
CERAD Summenscore ¹	-0,083	0,040	4,381	1	,036	*	0,920	0,851 - 0,995
SMI ¹			5,681	2	,058	n. s.		-
SMI impairment	-0,762	0,400	3,641	1	,056	n. s.	0,467	0,213 - 1,021
SMI worries	-1,134	0,512	4,908	1	,027	*	0,322	0,118 - 0,877
UPDRS III ¹	0,079	0,071	1,225	1	,268	n. s.	1,082	0,941 - 1,245
BMI ¹			2,679	2	,262	n. s.		-
Übergewicht	-0,290	0,395	0,540	1	,462	n. s.	0,748	0,345 - 1,622
Adipositas	0,548	0,530	1,069	1	,301	n. s.	1,730	0,612 - 4,888
Raucher-Status ¹			7,946	2	,019	*		-
ehemaliger Raucher	0,746	0,356	4,404	1	,036	*	2,109	1,051 - 4,234
aktueller Raucher	1,485	0,586	6,421	1	,011	*	4,416	1,400 - 13,928
Sport ¹			10,960	4	,027	*		-
< 1 h Sport/Woche	0,686	0,766	0,801	1	,371	n. s.	1,985	0,442 - 8,916
1-2 h Sport/Woche	-0,284	0,670	0,179	1	,672	n. s.	0,753	0,203 - 2,797
2-4 h Sport/Woche	-0,950	0,657	2,091	1	,148	n. s.	0,387	0,107 - 1,402
> 4 h Sport/Woche	0,388	0,681	0,325	1	,569	n. s.	1,474	0,388 - 5,601
Funktionelle Reichweite ¹	0,337	0,189	3,173	1	,075	n. s.	1,401	0,967 - 2,030
Timed Up and Go (3m) ¹	-0,027	0,211	0,017	1	,896	n. s.	0,973	0,644 - 1,470
Gehgeschwindigkeit ¹	-0,012	0,205	0,003	1	,955	n. s.	0,989	0,661 - 1,478

	B	SE	Wald	df	p	Sig. niv.	Odds Ratio	95% KI
Medikamente (Anzahl) ¹	-0,093	0,102	0,831	1	,362	n. s.	0,911	0,745 - 1,113
Prodromalmarker Depression ¹	0,335	0,412	0,662	1	,416	n. s.	1,398	0,624 - 3,133
Prodromalmarker Hyposmie ¹	0,620	0,472	1,727	1	,189	n. s.	1,859	0,737 - 4,687
Prodromalmarker RBD ¹	1,196	0,768	2,426	1	,119	n. s.	3,307	0,734 - 14,899
SN+	-0,305	0,439	0,481	1	,488	n. s.	0,737	0,312 - 1,743
Prodromal PD Probability ¹	-0,008	0,024	0,117	1	,732	n. s.	0,992	0,946 - 1,040
GDS ¹	0,199	0,076	6,939	1	,008	**	1,221	1,052 - 1,416
pos. Familienanamnese PD	0,492	0,501	0,964	1	,326	n. s.	1,636	0,612 - 4,369
pos. Familienanamnese De- menz	-0,712	0,385	3,419	1	,064	n. s.	0,491	0,231 - 1,044
ApoE4 positiv	0,071	0,408	0,031	1	,861	n. s.	1,074	0,483 - 2,388
Tau-Haplotyp			5,668	2	,059	n. s.		-
H1/H2	-0,476	0,374	1,616	1	,204	n. s.	0,621	0,298 - 1,294
H2/H2	1,156	0,636	3,299	1	,069	n. s.	3,178	0,913 - 11,063
Big-Five: Extraversion	-0,038	0,171	0,048	1	,826	n. s.	0,963	0,689 - 1,346
Big-Five: Neurotizismus	-0,114	0,181	0,396	1	,529	n. s.	0,892	0,625 - 1,273
Big-Five: Offenheit	0,137	0,171	0,639	1	,424	n. s.	1,147	0,820 - 1,603
Big-Five: Gewissenhaftigkeit	0,058	0,184	0,098	1	,754	n. s.	1,059	0,739 - 1,520
Big-Five: Verträglichkeit	-0,396	0,185	4,601	1	,032	*	0,673	0,469 - 0,966
Motivation: Interesse an For- schung	-1,206	0,382	9,947	1	,002	**	0,299	0,142 - 0,634
Motivation: Hoffnung auf neue Erkenntnisse	0,256	0,355	0,520	1	,471	n. s.	1,292	0,644 - 2,591
Motivation: allg. Interesse an Alterserkrankungen	-0,914	0,368	6,181	1	,013	*	0,401	0,195 - 0,824
Motivation: Sorgen um Ge- sundheit	-0,104	0,457	0,051	1	,821	n. s.	0,902	0,368 - 2,207
Motivation: erkrankte Ange- hörige	-0,070	0,438	0,025	1	,874	n. s.	0,933	0,395 - 2,202
Motivation: Partner in TREND	0,488	0,398	1,500	1	,221	n. s.	1,628	0,746 - 3,553
Konstante	-4,732	4,214	1,261		,262	n. s.	0,009	-

¹ = Zeitpunkt „Visite 1“; Gewicht: Referenz = Normalgewicht; Rauchen: Referenz = Nichtraucher; Sport: Referenz = keine sportliche Aktivität; Tau-Haplotyp: Referenz = H1/H1
 Binär-logistische Regression ($N = 492$: 75 Dropouts, 417 Remainer): $\chi^2(45) = 127,414$, $p < ,001$; Cox & Snell $R^2 = 0,228$; Nagelkerkes $R^2 = 0,397$; $p < ,001$; * = $p < ,05$; ** = $p < ,01$; *** = $p < ,001$

Danksagung

Ich danke allen Probanden, die sich für die TREND-Studie zur Verfügung gestellt haben – ohne sie wären TREND und damit auch meine Arbeit nicht möglich gewesen. Ebenso danke ich den bisher über 150 Mitarbeitern von TREND, ohne die der große Datenschatz aus bislang 11 Jahren Studienlaufzeit, mit dem ich arbeiten durfte, nicht existieren würde.

Prof. Dr. Daniela Berg danke ich ganz herzlich für die Betreuung dieser Arbeit und dafür, die Fähigkeiten eines Menschen zu sehen, auch wenn sie auf den ersten Blick nicht sichtbar sind, sowie mit ihrer optimistischen, wertschätzenden und warmherzigen Art das Beste aus jedem Menschen herauszuholen.

Dem TREND-Organisationsteam, insbesondere Dr. Anna-Katharina von Thaler, Christian Mychajliw, Lydia Kastner, Susanne Solbrig, Corina Maetzler und Ramona Täglic, danke ich für viele Jahre der gelebten Team-Arbeit, in der sich unsere Fähigkeiten und Stärken optimal ergänzen konnten und in der ich moralische und inhaltliche Unterstützung auf dem langen Weg bis zum Ende dieser Arbeit fand. Dr. Raphael Niebler danke ich für die Einarbeitung in meinen ersten Monaten bei TREND.

Allen Mitgliedern des TREND Lenkungsausschusses möchte ich für viele anregende Diskussionen danken, die mit der Frage „*Wieso haben wir eigentlich bisher so wenige Konvertierer?*“ begannen, und dazu führten, dass wir uns die Dropouts genauer angeschaut haben und ich dies zum Thema meiner Doktorarbeit gemacht habe. Insbesondere PD Dr. Florian Metzger war derjenige, mit dem ich in vielen Diskussionen den großen Bereich „Dropout und Kognition“ entdeckt und weiterentwickelt habe. Bei Prof. Dr. Gerhard Eschweiler möchte ich mich für das Lesen des Manuskripts und wertvolle Rückmeldungen bedanken, und dafür, dass er mich 2011 zu TREND gebracht hat.

Ich bin sehr dankbar dafür, seit vielen Jahren Teil des großen TREND-Forschungsteams sein zu dürfen, und möchte allen Kollegen und Wissenschaftlern danken, mit denen ich zusammenarbeiten und an deren Publikationen ich mitwirken durfte.

Daniela Keller danke ich für die Begleitung meiner Suche nach passenden statistischen Methoden und die schnelle und kompetente Beantwortung meiner zahlreichen Fragen.

Ich danke auch ganz herzlich Dr. Gottfried Maria Barth, Dr. Hans Dannert und Prof. Dr. Henner Giedke – sie wissen schon, wofür.

Nicht zuletzt danke ich auch meinen Eltern, die mich auf diesem langen und für uns alle nicht einfachen Weg begleitet haben, dafür, dass sie trotz allem nie den Glauben an mich verloren und mich immer unterstützt haben.

Lebenslauf

in der elektronischen Version nicht enthalten

Weitere Publikationen (ohne Zusammenhang mit der Dissertation)

Veröffentlichungen in Peer-Reviewed Journals

- Lipinski, S., Boegl, K., Blanke, E.S., **Suenkel, U.**, & Dziobek, I. (2021) A blind spot in mental healthcare? Psychotherapists lack education and expertise for the support of adults on the autism spectrum. *Autism*, 136236132110579.
- Lipinski, S., Blanke, E. S., **Suenkel, U.**, & Dziobek, I. (2019) Outpatient Psychotherapy for Adults with High-Functioning Autism Spectrum Condition: Utilization, Treatment Satisfaction, and Preferred Modifications. *J. Autism Dev. Disord.*, 49, 1154–1168.
- Franke, M.L., Heinrich, M., Adam, M., **Sünkel, U.**, Diefenbacher, A., & Sappok, T. (2018) Körpergewicht und psychische Erkrankungen. *Nervenarzt*, 89, 552–558.

Kongress-Beiträge

- Lipinski, S., Blanke, E. S., **Sünkel, U.**, Anglim, J., Bota, A., Bullig, H., Forkert, C., Götz, E., Hartmann, R., Kühn, S., Lassleben, W., Schulze, T., Seng, H., Speer, O., Dziobek, I. (2019): Forschende brauchen Daten – aber was brauchen die Proband_innen? Die Präferenzen erwachsener Autisten bei Teilnahme an wissenschaftlichen Studien (Poster, 12. Wissenschaftliche Tagung Autismus-Spektrum, Augsburg)
- Lipinski, S., **Sünkel, U.**, Drimalla, H., Blanke E. S., Speer O., Hartmann R., Dziobek I. (2015): Zugang und Zufriedenheit mit ambulanter Psychotherapie bei Personen mit Autismus-Spektrum-Störung. (9. Workshopkongress für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Dresden)
- Dern, S., **Sünkel, U.** (2013): Forschungsthemen auf den ersten fünf WTAS-Tagungen im Vergleich: Anteil an Forschung zu Themen der Lebensspanne betrug 2 % (Poster, 6. Wissenschaftliche Tagung Autismus-Spektrum, Bonn)
- Blanke, E., Bartz, J., Bullig, H., Chwieskowsky, C., Dern, S., Elias, R., Goetz, E., Grambert, C., Hartmann, R., Kirchner, J., **Sünkel, U.**, Willer, L., Zoerner, D., Dziobek, I. (2012): Go with the Flow? Zusammenhänge zwischen dem Flow-Zustand und Spezialinteressen bei Autisten (Poster, 5. Wissenschaftliche Tagung Autismus-Spektrum, Augsburg)
- Kirchner, J., Bartz, J., Bullig, H., Chwieskowsky, C., Dern, S., Goetz, E., Grambert, C., Hartmann, R., Speer, O., **Sünkel, U.**, Zurek, P.P., Dziobek, I. (2011): Was wissen Lehrer in Deutschland über Autismus? (Poster, 4. Wissenschaftliche Tagung Autismus-Spektrum, Berlin)
- Barth, G. M., Denoix, S., Kimmig, F.-J., Weinhardt, M., **Sünkel, U.**, Klosinski, G. (2004): Emotional stress of peer counselors in www.youth-life-line.de-project (Poster, 16th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), Berlin)

Beiträge in Fachbüchern

- Sünkel, U.** (2014) Soziale Kompetenz; Selbständigkeit. In Theunissen, G., Kulig, W., Leuchte, V., & Paetz, H. (Hrsg), *Handlexikon Autismus-Spektrum: Schlüsselbegriffe aus Forschung, Theorie, Praxis und Betroffenen-Sicht*. Kohlhammer Verlag.

Sünkel, U. (2013) Autismus-Spektrum-Störungen & die Arbeitswelt. In Tebartz van Elst, L. (Hrsg), *Das Asperger-Syndrom im Erwachsenenalter und andere Autismus-Spektrum-Störungen*. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.