

**Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen**

**$\beta$ -Amyloidplasmakonzentrationen und Hyposmie in  
Assoziation zur Entwicklung von Alzheimer-Demenz**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

Vorgelegt von

Grüner, Eva

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Stefan

Tag der Disputation: 30.01.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Thema und Fragestellung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Alzheimerdemenz</b> .....	<b>2</b>
1.2.1 Klinik und Diagnostik .....	2
1.2.2 Epidemiologie und Genetik .....	7
1.2.3 Neuropathologie .....	8
1.2.4 $\beta$ -Amyloid in Liquor und Blutplasma .....	12
<b>1.3 Diagnostik und Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4 Mild Cognitive Impairment (MCI)</b> .....	<b>18</b>
<b>1.5 Hyposmie</b> .....	<b>20</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1 Die Studie</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2 Probandenrekrutierung</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3 Einschlusskriterien</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4 Kohortenzuteilung nach den Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....	<b>28</b>
<b>2.5 Ausschlusskriterien</b> .....	<b>29</b>
<b>2.6 Durchführung der Baseline-Untersuchung</b> .....	<b>29</b>
<b>2.7 Tests</b> .....	<b>30</b>
2.7.1 Olfaktorische Testung.....	31
2.7.2 Bestimmung von $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$ im Plasma .....	33
2.7.3 Neuropsychologische Testung mittels CERADplus Testbatterie.....	33
2.7.4 Fragebögen .....	35
2.7.5 Neurologische Untersuchung .....	35
2.7.6 Transkranielle Sonographie .....	36
2.7.7 Bewegungsanalyse .....	36
2.7.8 Autonome Messung .....	36
2.7.9 Sensibilitätsmessung.....	37
<b>2.8 Statistik</b> .....	<b>37</b>
<b>2.9 Beteiligung der Promovendin</b> .....	<b>37</b>

<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
3.1 Gesamtkohorte .....	39
3.2 Kohorteneinteilung .....	39
3.3 Charakteristika der Kohorte mit Hyposmie .....	40
3.4 Ergebnisse der $\beta$ -Amyloid-Plasmawerte.....	42
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>44</b>
4.1 Einleitung.....	44
4.2 Literaturvergleich .....	45
4.3 Verlaufsmodell der $\beta$ -Amyloid-Plasmakonzentration.....	47
4.4 Weitere Aspekte der Studie und Vergleichbarkeit mit anderen Studien .....	49
4.5 $\beta$ -Amyloid im Gehirn, Liquor und Blutplasma sowie der Zusammenhang mit Hyposmie .....	50
4.6 Zusammenfassung und Ausblick.....	54
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>56</b>
<b>6. Anhang .....</b>	<b>58</b>
6.1 Abkürzungsverzeichnis .....	58
6.2 Tabellenverzeichnis .....	60
6.3 Abbildungsverzeichnis.....	61
6.4 Untersuchungsunterlagen .....	62
6.4.1 Sniffin´ Sticks.....	62
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>79</b>
<b>9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....</b>	<b>80</b>

# Widmung

**Für meine Eltern**

**Für Catharina**

## **1. Einleitung**

### **1.1 Thema und Fragestellung**

Das Thema der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung der  $\beta$ -Amyloid<sub>1-40</sub>- und  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub>-Werte im Blutplasma bei Personen mit idiopathischer Riechstörung.

Zur Früherkennung von Alzheimerdemenz und in der Zukunft auch der möglichen Anwendung einer neuroprotektiven Therapie ist es nötig, aussagekräftige Prodromalmarker (erfassbare Symptome eines beginnenden neurodegenerativen Prozesses), die mit einem möglichen erhöhten Risiko für die Entwicklung von Alzheimerdemenz einhergehen könnten, zu definieren. Hierbei könnten die Erfassung einer Riechstörung, die als Prodromalmarker für Alzheimer und Parkinson diskutiert wird, und die Erfassung einer Veränderung der Beta-Amyloidwerte im Blutplasma eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Arbeit soll die Ermittlung eines Kollektivs von Probanden mit idiopathischer Riechstörung aus der Baseline-Untersuchung der longitudinal angelegten TREND-Studie („Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegenerationen“) gezeigt werden sowie die Ermittlung der Werte von  $\beta$ -Amyloid<sub>1-40</sub> und  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> aus dem Blutplasma. Hierbei ist die konkrete Fragestellung, ob eine Erhöhung von  $A\beta_{1-40}$  bei gleichzeitig bestehender Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$  bzw. ein sinkendes Verhältnis  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  bei bisher nicht dementen Probanden mit idiopathischer Riechstörung gefunden werden kann. Dies wird in vorhergegangenen Studien mit einem erhöhten Risiko an Alzheimerdemenz zu erkranken in Verbindung gebracht.

Das Thema der vorliegenden Arbeit wurde auf Grund des klinischen Interesses der Promovendin an der Neurologie insbesondere mit dem Schwerpunkt neurodegenerativer Erkrankungen gewählt. Zudem besteht seitens der Promovendin ebenfalls großes Interesse an der gesellschaftlichen und sozialmedizinischen Relevanz der Alzheimerdemenz in einer immer älter werdenden Gesellschaft.

Es wäre schön, mit dieser Arbeit einen kleinen Anteil zum besseren Verständnis von Prodromalmarkern für Alzheimerdemenz beizutragen und somit auch einen Beitrag zu einer in der Zukunft hoffentlich immer besser werdenden Früherkennung zu leisten.

### **1.2 Alzheimerdemenz**

*„Ich habe mich sozusagen selbst verloren.“* So beschrieb Alois Alzheimers (1864-1915) berühmte Patientin Auguste Deter ihren bedrückenden Zustand. Auf Alzheimers Frage: *„Wo sind Sie hier?“* antwortete sie: *„Hier und überall, hier und jetzt, Sie dürfen mir nichts übel nehmen.“*

Im Jahre 1901 beschrieb Alois Alzheimer anhand dieser Patientin zum ersten Mal das Krankheitsbild, das er zunächst „die Krankheit des Vergessens“ nannte und das später unter seinem Namen als Alzheimer-Krankheit oder Morbus Alzheimer bekannt wurde. Mit einer jährlich steigenden Prävalenz von aktuell 24 Millionen Erkrankten weltweit ist die Alzheimerdemenz die häufigste Form der Demenz (Reitz et al. 2011). Aktuell leben in Deutschland über eine Million Menschen mit Demenz. In der Altersgruppe der über 65jährigen betrifft die Erkrankung einen von 12, bei den über 90jährigen sogar jeden Dritten (Dementia in Europe. The Alzheimer Europe Magazine Issue 3). Insgesamt leiden circa 8% der über 65-Jährigen an einer Demenz, wobei Frauen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung 70% aller Demenzpatienten ausmachen (Bickel H aus Wallesch CW, Förstl H, Demenzen, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2012).

Die Gesamtprävalenzrate an Alzheimerdemenz bei den über 65-Jährigen beträgt in unterschiedlichen Studien von 2,5% bei Männern und 5,2 % bei Frauen (Lobo et al. 2000) bis zu 3,2% bei Männern und 6,3% bei Frauen (Hy, Keller 2000).

#### **1.2.1 Klinik und Diagnostik**

Morbus Alzheimer ist ein Krankheitsbild, das durch progrediente neurodegenerative Prozesse ausgelöst wird. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch zunehmende Gedächtnisbeeinträchtigung, aber auch durch weitere Störungen höherer kortikaler Funktionen wie Agnosie, Aphasie, Apraxie und gestörte Exekutivfunktion. Der Beginn ist zunächst schleichend, die fortschreitenden Defizite beeinträchtigen die alltäglichen, sozialen und beruflichen Funktionen schließlich zunehmend. Betroffene leiden unter zunehmender Vergesslichkeit, können sich immer schlechter in ihrer Umgebung orientieren und verlieren nach und nach die Fähigkeit zur Kommunikation. Am Ende

des Krankheitsverlaufs entsteht völlige Abhängigkeit von der Pflege und Hilfe anderer. Auch die Persönlichkeit verändert sich, zudem können Sozialverhalten und Motivation beeinträchtigt sein, wie auch die Fähigkeit zur Kontrolle von Emotionen (WHO, Dilling et al. 2008; Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen; DSM-IV, Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. (Hg.) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – DSM-IV. Göttingen: Hogrefe, 1996).

### **ICD-10-Definition Demenz:**

*„Demenz (ICD-10-Code: F00-F03) ist 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, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren für die Person im üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.“ (WHO, Dilling et al. 2008)*

Die in den „International Classification of Diseases 10“ (ICD-10) postulierten Kriterien zur Diagnosevergabe einer Demenz verlangen das Vorliegen einer Störung des Gedächtnisses im Sinne der gestörten Fähigkeit, neue Gedächtnisinhalte zu erwerben und zu behalten sowie des Verlusts von in der Vergangenheit erworbenen Gedächtnisinhalten. Auch das Denken ist gestört, sodass Urteilsvermögen, Ideenfluss und die Informationsverarbeitung gestört sind. Zudem müssen die Symptome mindestens seit 6 Monaten vorliegen und zu einer alltagsrelevanten Beeinträchtigung des Lebens führen (WHO, Dilling et al. 2008).

**ICD-10-Diagnosekriterien Demenz:**

**„Die Störung des Gedächtnisses beeinträchtigt:**

- *Aufnahme, Speichern und Wiedergabe neuer Informationen*
- *Verlust von früher gelerntem und vertrautem Material*

**Die Beeinträchtigung des Denkvermögens hat Einfluss auf:**

- *Störung der Fähigkeit zum vernünftigen Urteilen*
- *Verminderung des Ideenflusses*
- *Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung*

***Eine damit verbundene alltagsrelevante Einschränkung der Lebensführung.“***

(WHO, Dilling et al. 2008)

Um die Diagnose einer Alzheimerdemenz (AD) stellen zu können, müssen zudem laut dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen IV (DSM-IV) sowohl das Vorliegen einer Psychose und eines Delirs, aber auch andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie zerebrovaskuläre Erkrankungen, subdurale Hämatome, Normaldruckhydrozephalus, Hirntumore oder chronische ZNS-Infektionen ausgeschlossen werden. Ebenso ausgeschlossen werden müssen systemische Erkrankungen, die zur Demenz führen können, beispielsweise Vitamin B12-, Folsäure- und Niacinmangel, Hypothyreose, Hyperkalzämie oder Neuroleues (DSM-IV, Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – DSM-IV. Göttingen: Hogrefe, 1996), (Waldemar et al. 2007).

Weitere Differentialdiagnosen sind die frontotemporale Demenz, vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz bei Morbus Parkinson (PD), Depressionen oder chronische Intoxikationen. Diese genannten anderen Demenzformen stellen jedoch den weitaus kleineren Teil der Demenzen dar. Während 50-70% aller Demenzfälle in Europa die typischen Alzheimerpathologien aufweisen, sind 15-25% den reinen vaskulären Demenzen zuzuordnen (Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen).

Zur Diagnostik der Alzheimerdemenz eignet sich neben der Anamnese und Fremdanamnese mit Bezug auf die oben genannten Diagnosekriterien die Durchführung eines kognitiven Kurztests wie dem Mini Mental Status (MMST) (Mitchell 2009) sowie die ausführliche neuropsychologische Untersuchung (Petersen et al. 2001), z.B. mit der CERAD-Testbatterie (Morris et al. 1988).

Auch bildgebende Verfahren werden verwendet; diese dienen einerseits dem Ausschluss anderer Ursachen, wie dem Normaldruckhydrozephalus oder dem subduralen Hämatom, andererseits dem Nachweis der für Alzheimerdemenz typischen strukturellen Veränderungen wie beispielsweise der Größenabnahme bestimmter Hirnregionen oder der Visualisierung funktioneller Veränderungen wie Stoffwechselveränderungen und Proteinablagerungen.

Die strukturelle Bildgebung mittels cranialer Computertomographie (cCT) oder cranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) wird grundsätzlich empfohlen (Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen).

Verfahren der funktionellen Bildgebung werden aktuell nicht für die Routinediagnostik einer AD empfohlen (Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen).

Auf die Veränderungen in der strukturellen und funktionellen Bildgebung soll im Kapitel 1.3 Diagnostik und Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen näher eingegangen werden.

Des Weiteren kann die kombinierte Bestimmung von beta-Amyloid<sub>1-42</sub> und Gesamt-Tau bzw. beta-Amyloid<sub>1-42</sub> und Phospho-Tau im Liquor Teil der erweiterten Diagnostik sein (Olah et al.2012; Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen).

Genetische Marker und Blutmarker für neurodegenerative Erkrankungen werden momentan noch nicht für die Routinediagnostik empfohlen und eingesetzt (Knopman et al. 2001; Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen). Ebenfalls nicht generell empfohlen, jedoch für differentialdiagnostische Fragestellungen teilweise weiterführend in der Diagnostik der AD sind die Elektroenzephalographie (EEG) und die Sonographie der hirnersorgenden Gefäße (Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen).

Zusammenfassend werden aktuell in den S3-Leitlinien Demenzen zur Diagnostik einer Demenz sowie zur differentialdiagnostischen Abwägung empfohlen:

- Erhebung einer ausführlichen Eigen- und Fremdanamnese
- Klinische neurologische, internistische und psychiatrische Untersuchung
- Kognitive Kurztestung
- Erhebung von Routinelaborparametern
- Neuropsychologische Testung
- Zerebrale Bildgebung
- Standardliquordiagnostik und Bestimmung von beta-Amyloid<sub>1-42</sub> und Gesamt-Tau

(Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen).

Aktuell wird kontrovers über eine Erweiterung dieser Diagnoseinstrumente diskutiert. In der 2014 in deutschsprachiger Version erschienenen DSM V werden nun auch Verfahren der funktionellen Bildgebung, wie der Nachweis von Amyloidablagerungen in der Positronen-Emission-Tomographie (PET) und ein Hypometabolismus in der temporoparietalen Hirnregion im Fluorodesoxyglucose-(FDG)-PET-Scan, als mögliche diagnostische Marker erwähnt. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass diese Marker noch nicht endgültig validiert sind, jedoch in den kommenden Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnen werden. Dies gelte auch für den Nachweis von herabgesetzten beta-Amyloid<sub>1-42</sub>-Konzentrationen und erhöhter Gesamt-Tau- und Phospho-Tau-Konzentrationen im Liquor (DSM-V, Falkai, Peter; Wittchen, Hans-Ulrich; Rief, Winfried (Hg.) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-DSM-V. Hogrefe, 2014).

### 1.2.2 Epidemiologie und Genetik

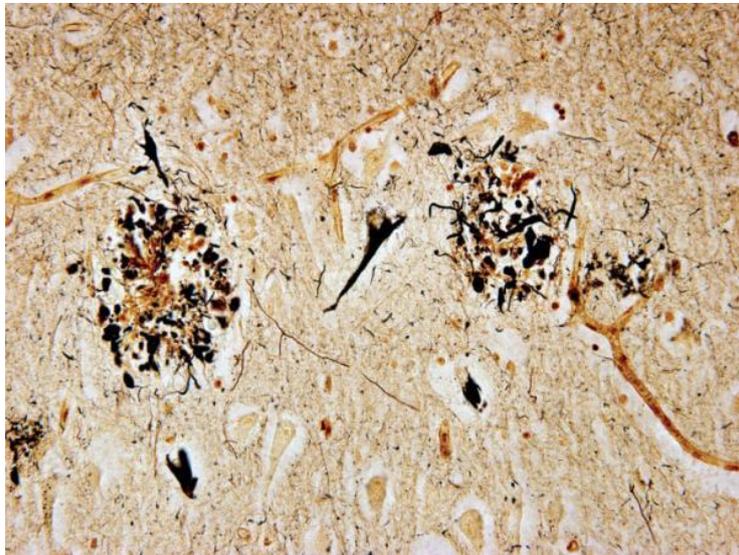
Meistens tritt Alzheimerdemenz (AD) sporadisch auf, es gibt jedoch auch familiäre Formen, wobei der Anteil dieser nur bei <5% der gesamten Fälle an Alzheimerdemenz liegt (Bertram, Tanzi 2008).

Man unterscheidet zudem hinsichtlich des Erkrankungszeitpunkts zwischen early-onset und late-onset Varianten. Die seltenere Variante der Alzheimerdemenz mit frühem Beginn ist laut ICD-10 definiert als vor dem 65. Lebensjahr beginnend und durch rasche Progredienz und vielfältige Störung höherer kortikaler Funktionen gekennzeichnet. Die late-onset Variante beginnt im Gegensatz dazu nach dem 65. Lebensjahr, zum Teil sogar am Ende der 8. Dekade und hat einen langsameren Verlauf bei hauptsächlichlicher Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion (WHO, Dilling et al. 2008).

Bei den familiären Formen der Alzheimerdemenz (FAD) sind Mutationen auf drei Genen bekannt, dem Gen für das Amyloid-Precursor-Protein (APP) auf Chromosom 21 sowie den Genen Präsenilin 1 (PS1) auf Chromosom 14 und Präsenilin 2 (PS2) auf Chromosom 1 (Bertram, Tanzi 2008). Diese familiären Formen werden vor allem mit der early-onset Variante in Verbindung gebracht. Aber auch im Zusammenhang mit der late-onset Variante der AD gibt es einen genetischen Marker. Das Apolipoprotein-E-Gen (ApoE-Gen) ist je nach Allelkonstellation ein Risikofaktor für die Entwicklung von AD, wobei vor allem das Apolipoprotein-E4 mit einer deutlichen Risikoerhöhung assoziiert ist. So sind circa 45% aller Alzheimerpatienten heterozygote, 10-12% homozygote Träger des ApoE4-Allels (Bertram, Tanzi 2008).

### 1.2.3 Neuropathologie

Bei neuropathologischen Untersuchungen der Gehirne von Patienten, die unter AD gelitten haben, lassen sich sowohl extrazelluläre  $\beta$ -Amyloidplaques (Glennner, Wong 1984) als auch intrazelluläre Ansammlungen von Neurofibrillen (Lee et al. 2001; Mandelkow, Mandelkow 1998), bestehend aus abnormal phosphoryliertem Tau-Protein (Bancher et al. 1989; Lee et al. 1991), in den Zellkörpern der Neuronen nachweisen. Diese Amyloidplaques, auch senile Plaques genannt, und Neurofibrillen sind allgemein anerkannte neuropathologische Kriterien für Alzheimerdemenz. Zudem charakteristisch sind der Zelluntergang von Neuronen und der Verlust von Synapsen (Scheff, Price 1993). Das Vorhandensein dieser neurofibrillären Strukturen sowie der senilen Plaques wurde bereits 1907 durch Alois Alzheimer beschrieben (Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Z Gesamte Neurol Psychiatr.* 1907;18:177–179) und konzentriert sich vor allem auf den entorhinalen Kortex, den Hippocampus, die Amygdala und tiefe Schichten des Neokortex (Morrison, Hof 1997), wobei Ausmaß und Verteilung der Neurofibrillen scheinbar mit dem Demenzgrad und der Krankheitsdauer korrelieren (Bierer et al. 1995).



*Abbildung 1: Die Abbildung zeigt zwei senile Plaques sowie in der Mitte dazwischen eine neurofibrilläre Struktur. Mikrophotographie aus dem temporalen Kortex eines Patienten mit AD (Modifizierte Bielschowsky-Färbung, Original-Vergrößerung, 400x) (Perl 2010)*

Braak und Braak haben die Verteilung und Ablagerung der neurofibrillären Strukturen im Verlauf der AD in sechs Stadien unterteilt. (Braak, Braak 1991). Stadium I und II betreffen hiernach zunächst den entorhinalen und den parahippocampalen Kortex, was die Symptome Hyposmie und Gedächtnisdefizite im frühen Stadium des neurodegenerativen Prozesses erklären kann. Im Stadium III und IV, dem so genannten „limbischen Stadium“, sind zunächst die entorhinale und transentorhinale Region, schließlich auch der Hippocampus betroffen, während der Isokortex noch wenig involviert ist. Stadium V und VI betrifft schließlich den vollständigen Hippocampus, subkortikale Kerngebiete und vor allem den Isokortex mit seinen Assoziationsgebieten. Erst im Stadium III bis VI kann für gewöhnlich die klinische Diagnose Demenz gestellt werden (Wilson et al. 2007a; Eschweiler et al. 2010).

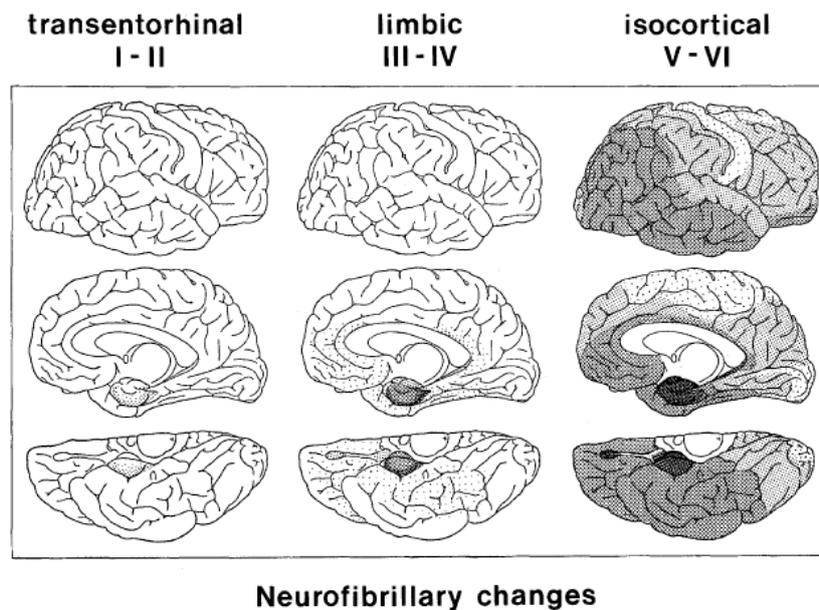
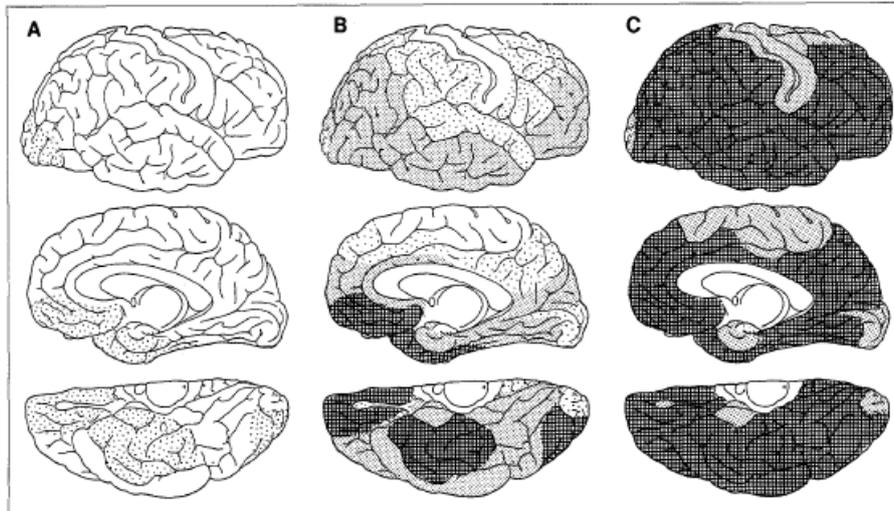


Abbildung 2: Verteilungsmuster der neurofibrillären Strukturen nach Braak (Braak, Braak 1991)

Bezüglich der ebenfalls untersuchten Amyloidablagerungen konnten Braak und Braak weniger eindeutige Stadien zur neuropathologischen Differenzierung definieren. Sie unterschieden schließlich zwischen drei Stadien. Stadium A zeigt Amyloidablagerungen im Isokortex vor allem des Frontal-, Temporal- und Okkzipitallappens, während der Hippocampus nicht betroffen ist. Im Stadium B sind alle Assoziationsgebiete des Isokortex, der Hippocampus jedoch nur leicht betroffen. Stadium C betrifft schließlich alle Gebiete des Isokortex sowie die Kerngebiete von Thalamus und Subthalamus in zunehmender Dichte der Ablagerungen (Braak, Braak 1991).



### Amyloid

Abbildung 3: Verteilungsmuster der Amyloidablagerungen nach Braak (Braak, Braak, 1991)

Thal und Kollegen etablierten ein weiteres histopathologisches Modell, das die Verteilung und Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid in fünf zeitlich aufeinanderfolgende Phasen einteilt. In Phase 1 ist ausschließlich eine Ablagerung im Neokortex nachweisbar, in Phase 2 zusätzlich im Allokortex, zu dem neben dem Hippocampus auch der Bulbus olfactorius und der olfaktorische Kortex gehören. In den Phasen 3 bis 5 findet zusätzlich eine Ablagerung im Diencephalon und im Striatum statt, dann im Hirnstamm und schließlich im Cerebellum (Thal et al. 2002).

Sowohl  $\beta$ -Amyloid als auch Tau-Proteine sind physiologische Zellbestandteile.

$\beta$ -Amyloid entsteht durch Proteolyse durch die  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase, hieraus resultierende Spaltprodukte sind 40 ( $A\beta_{1-40}$ ) oder 42 ( $A\beta_{1-42}$ ) Aminosäuren lang (Annaert, de Strooper 2002).

Die  $\beta$ -Amyloidansammlung entsteht durch eine bislang ungeklärte Imbalance der Produktion durch Proteolyse aus dem transmembranen Amyloid-Precursor-Protein (APP) (Sisodia 1995) und dem Abbau beispielsweise durch lysosomale Autophagozytose (Bendiske, Bahr 2003) oder durch Chaperone wie dem Apolipoprotein E (Kim et al. 2009). Sicherer ist jedoch der Zusammenhang im speziellen Fall der Genmutationen, die bei familiären early-onset Demenzformen vorkommen. Die Veränderung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) bzw. des

Presenilin 1 oder 2 führt vermutlich zu einer Zunahme der zellulären Produktion von  $A\beta_{1-42}$  im Laufe des Lebens (Selkoe 1999). Auch bei Trägern eines oder beider Risiko-Allele des Apolipoprotein E4 besteht ein Zusammenhang mit der Amyloidtheorie, angenommen wird hier unter anderem ein verminderter Abbau von  $\beta$ -Amyloid (Kim et al. 2009).

Aktuell ist die Theorie über Eigenschaften von Amyloid und Tau, wie sie für Prionen typisch sind, vermehrt Gegenstand der Forschung (Jucker, Walker 2013).

Prionen („proteinaceous infectious particles“) haben die Fähigkeit, ihre Struktur zu verändern und in einer Art Kettenreaktion andere Prion-Proteine ebenfalls zu einer Konformationsänderung zu veranlassen, was zu einer pathogenen Ansammlung dieser führt. Ähnliche Eigenschaften werden  $\beta$ -Amyloid zugeschrieben (Tycko, Wickner 2013; Petkova et al. 2005), was unter anderem aus der Beobachtung folgt, dass es möglich ist, im Tiermodell eine Art Ansteckung mit  $\beta$ -Amyloid zu provozieren, wobei dieses sich dann weiter verteilt, vermehrt und ablagert (Rosen et al. 2012) (Kane et al. 2000). Die Theorie über die Prionen-ähnlichen Eigenschaften der an neurodegenerativen Erkrankungen wie AD pathogenetisch beteiligten Proteine ist weiterhin kontroverser Gegenstand der Forschung, vor allem weil sich aus den oben genannten Mechanismen der Vermehrung und Ablagerung neue therapeutische Ansatzmöglichkeiten bieten können (Jucker, Walker 2013).

Durch die Akkumulation vor allem von  $A\beta_{1-42}$  entstehen Oligomere und Fibrillen (Selkoe 1999), wobei wahrscheinlich eher die oligomeren Strukturen für den neurotoxischen Effekt von  $A\beta$  verantwortlich sind (Walsh, Selkoe 2004). Die Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid in den Nervenzellendigungen scheint für den Verlust von Synapsen und letztendlich den Nervenzellverlust zumindest mitverantwortlich zu sein (Selkoe 1999), wobei der genaue Mechanismus der Schädigung durch  $\beta$ -Amyloid noch unklar ist. Zur Diskussion stehen diesbezüglich beispielsweise die Induktion der Bildung von Membrankanälen (Lin et al. 2001), Veränderung von Membranrezeptoren (Shankar et al. 2007) oder mitochondriale Dysfunktion (Lin, Beal 2006) ausgelöst durch  $\beta$ -Amyloid.

Die Akkumulation hauptsächlich von  $\beta$ -Amyloid<sub>1-40</sub> findet auch in der Tunica media intracerebraler Blutgefäße statt und führt zur so genannten Amyloidangiopathie (Ellis et al. 1996; Dermaut et al. 2001). Diese wiederum kann spontane Gefäßrupturen zur Folge haben, wobei die Mikroeinblutungen anders als bei der hypertensiven Massenblutung mit Einblutungen in den Thalamus als *loco typico* vor allem in der weißen Substanz des frontalen oder okzipitalen Pols zu finden sind und eher klein und zahlreich sind (Perl 2010). Longitudinale postmortem Studien haben gezeigt, dass die cerebrale Amyloidangiopathie einen synergistischen Effekt auf den neurodegenerativen Prozess hat und somit zum kognitiven Abbau bei Alzheimerdemenz beitragen kann (Greenberg et al. 2004; Pfeifer et al. 2002).

Typisch für die Alzheimer-Pathologie sind neben  $\beta$ -Amyloid und Tau der Nachweis des Verlusts von Synapsen (Terry et al. 1991) und in Folge des Verlusts der Neuronen (Terry et al. 1981), Marklagerläsionen und reaktiver Mikroglie (Rogers et al.) sowie kortikaler Astroglie (Beach et al. 1989).

Interessanterweise lassen sich alle diese typischen Alzheimerpathologien in unterschiedlichem Ausmaß jedoch auch bei neuropathologischen Untersuchungen von Personen hohen und vor allem sehr hohen Alters ohne schwerwiegende Demenz finden (Perl). Dies wirft die Frage auf, wo die Grenzen zwischen gesundem Altern und Neurodegeneration sind, zeigt aber auch die Wichtigkeit der Erkenntnisse darüber, an welchen Punkten physiologische Mechanismen in pathologische übergehen.

### **1.2.4 $\beta$ -Amyloid in Liquor und Blutplasma**

Das Amyloid- $\beta$ -Molekül besteht bei Morbus Alzheimer zum größten Teil aus 40 Aminosäuren ( $A\beta_{1-40}$ ), ein kleinerer Teil aus 42 Aminosäuren ( $A\beta_{1-42}$ ) (Haass, Selkoe 1993).

Der Nachweis von  $\beta$ -Amyloid im Liquor cerebrospinalis ist bereits Gegenstand zahlreicher Studien gewesen. Die Bestimmung des Gesamtgehalts an Tau oder phosphoryliertem Tau sowie der Quotient  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  kann die Entwicklung von

Alzheimerdemenz mit großer Spezifität und Sensitivität vorhersagen (Blennow et al. 2010; Engelborghs et al. 2008). So scheint neben der Erhöhung des Tau-Proteins vor allem die Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$  im Liquor von hoher Voraussagekraft für den kognitiven Abbau zu sein (Fagan et al. 2007; Schott et al. 2010). Auch bei Personen mit bereits manifester Alzheimerdemenz oder deren Frühform Mild Cognitive Impairment (MCI) lässt sich im Liquor eine verminderte  $A\beta_{1-42}$ -Konzentration nachweisen (Andreasen et al. 2001). Gao und Kollegen konnten in einer Studie bei Probanden mit AD verminderte  $A\beta_{1-42}$ -Werte und erhöhte  $A\beta_{1-40}$ -Werte im Liquor nachweisen (Gao et al. 2010). Ein häufig gefundenes Muster bei AD ist die Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$  und Erhöhung von Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau (Forlenza et al. 2010).

Die isomeren Formen des  $\beta$ -Amyloidpeptides,  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$ , können auch im Blutplasma nachgewiesen werden, wobei es teilweise kontroverse Ergebnisse gibt und die genaue Konstellation der Parameter mit der optimalen Voraussagekraft für die Entwicklung von Alzheimerdemenz aktuell noch zur Diskussion steht. Erhöhte Konzentrationen von  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$  zeigten sich sowohl bei gesunden Personen über 65 Jahren (van Dijk et al. 2004) als auch bei Personen mit erhöhtem Risiko für Alzheimerdemenz, z.B. Trägern von Genmutationen, die die familiären early-onset Varianten der Alzheimererkrankung mit bedingen (Scheuner et al. 1996), oder bei Personen mit Trisomie 21, die ein erhöhtes Demenzrisiko bereits ab dem 40. Lebensjahr aufweisen (Schupf et al. 2010). Auch bei zuvor gesunden Personen, die im Verlauf der Studie an Alzheimerdemenz erkrankten, konnte zunächst vor klinischer Manifestation der Demenz eine Erhöhung der  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$ -Plasmakonzentrationen festgestellt werden. Im weiteren Verlauf der Studie sank die  $A\beta_{1-42}$ -Plasmakonzentration bei denjenigen Probanden, die inzwischen AD entwickelt hatten, ab (Mayeux et al. 2003). In der präsymptomatischen und der symptomatischen Phase des Morbus Alzheimer scheinen die Plasmakonzentrationen von  $A\beta_{1-42}$  zu sinken (Graff-Radford et al. 2007). Bezüglich  $A\beta_{1-40}$  konnte hingegen eine Zunahme des Plasmawerts mit der Entwicklung von AD in Zusammenhang gebracht werden (van Oijen et al. 2006). Lewczuk und Kollegen konnten bei bereits an AD Erkrankten sowohl verminderte  $A\beta_{1-42}$ -Werte als auch verminderte Werte des Verhältnisses  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  finden (Lewczuk et al. 2010).

$A\beta_{1-42}$  stellt den Hauptteil der Amyloidplaques im Gehirn von Alzheimerpatienten dar (Gravina et al. 1995). Eine Erklärung für den selektiven Abfall von  $A\beta_{1-42}$  könnte sein, dass die Konzentration im Plasma und im Liquor sinkt, sobald  $A\beta_{1-42}$  sich im Gehirn ablagert (Kawarabayashi et al. 2001a).

So scheint die Erhöhung von  $A\beta_{1-40}$  und die Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$  im Plasma und vor allem ein demnach sinkender Wert im Verhältnis  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  ein Indikator für ein erhöhtes Risiko zu sein, an Alzheimerdemenz zu erkranken (van Oijen et al. 2006; Graff-Radford et al. 2007).

### **1.3 Diagnostik und Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen**

In einer immer älter werdenden Gesellschaft nimmt der Anteil an neurodegenerativen Erkrankungen, wie AD und PD, weiter zu und so ist es eine gesellschaftspolitische und medizinische Aufgabe diesen zu begegnen, neue Therapie- und Versorgungskonzepte wie auch Methoden zur frühzeitigen Diagnosestellung zu finden (Berg 2008).

Die Bedeutung der frühen Diagnose bereits vor Manifestation der eigentlichen Symptome ist zu einem zentralen Gegenstand der Forschung geworden, da immer mehr vielversprechende Ansätze zur neuroprotektiven Therapie untersucht werden, die die Erkrankungen aufhalten oder in Zukunft einmal sogar verhindern könnten (Berg 2008; Postuma et al. 2010).

Bei beiden Erkrankungen beginnen die neurodegenerativen Prozesse Jahre oder Jahrzehnte vor dem Auftreten der ersten klassischen klinischen Symptome (Postuma et al. 2010; Jicha, Carr 2010). Viele der oben genannten Pathologien bei Morbus Alzheimer, wie beispielsweise die Amyloidplaques, lassen sich in gewissem Maße ebenfalls bei gesunden Personen nachweisen (Wolf et al. 1999) und werfen somit die Frage auf, wo gesundes Altern aufhört und Neurodegeneration beginnt oder inwieweit diese Pathologien generell im Alter zu finden sind, aber nicht bei allen Menschen zum fortschreitenden kognitiven Abbau führen (Perl 2010).

Auch in der Phase vor der klinischen Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung wie der Alzheimerdemenz oder des Morbus Parkinson gibt es unspezifische Symptome (Berg 2008) oder Erkrankungen, die bei vielen der später Erkrankten im Nachhinein als bereits vor Diagnosestellung vorhandene Frühzeichen nachgewiesen werden können. Als solche wären eine idiopathische Riechstörung (Ross et al. 2008; Wilson et al. 2007b) oder Depressionen (Fang et al. 2010; Gaig, Tolosa 2009; Ownby et al. 2006) zu nennen. Bezüglich des Morbus Parkinson ist auch die REM-Schlafstörung (RBD) (Postuma et al. 2009; Iranzo et al. 2006) als Frühzeichen bekannt.

Zu den oben genannten Prodromalmarkern Depression, idiopathische Riechstörung und REM-Schlafstörung sind weiter die etablierten Risikomarker genetische Prädisposition (z.B. Träger von ApoE 4-Allelen (Bertram, Tanzi 2008)) oder das Erreichen höheren Alters an sich (Forlenza et al. 2010) zu nennen.

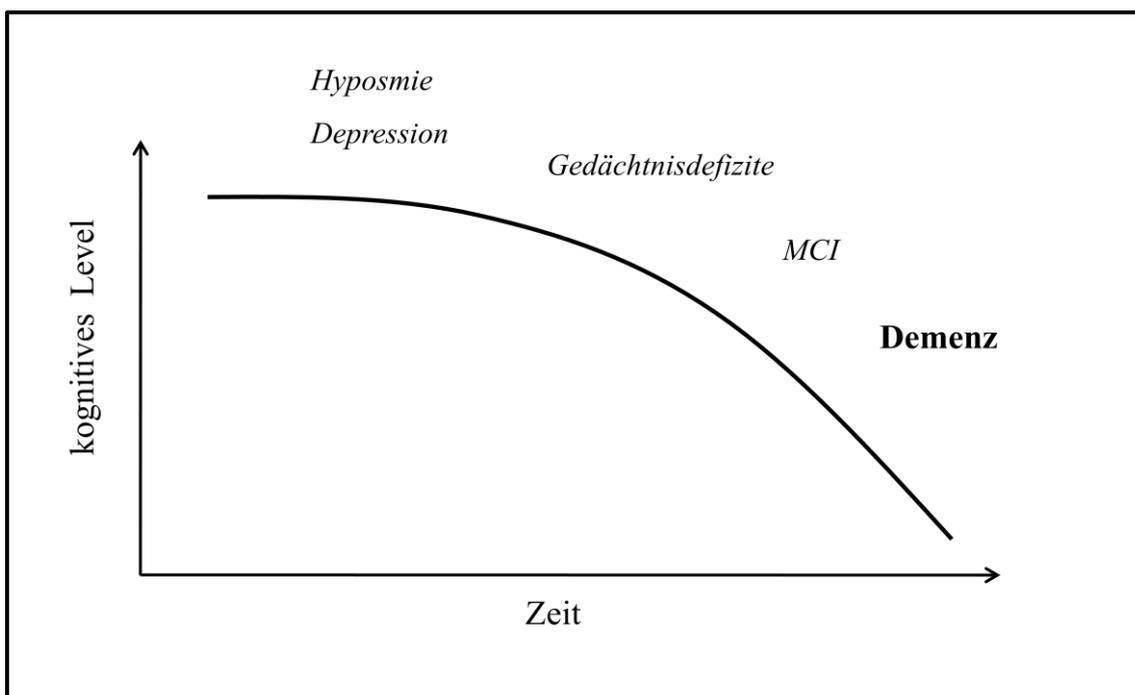


Abbildung 4: Vereinfachter Verlauf klinischer Symptome bei dementieller Entwicklung vom Alzheimer Typ (Modifiziert nach Eschweiler et al. 2010)

Bei der AD folgt auf eine jahrelange, bezüglich der Kognition asymptotische Phase der Übergang in die klinische Phase mit dem Vollbild der Demenz über ein präklinisches Stadium des „Mild Cognitive Impairment“ (MCI), definiert als subjektiver und objektiver kognitiver Abbau ohne Einschränkung der Alltagsfunktion (Petersen et al. 2001). Innerhalb von 3 Jahren entwickeln bis zu 50% der Personen mit MCI eine Demenz vom Alzheimer Typ (Berg 2008).

Es gibt eine Reihe von Biomarkern im Bereich der Gene, verschiedener Peptide und Proteine, welche im Gehirn, im Liquor und im Blut nachgewiesen werden können und spezifische strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten im Gehirn, die allesamt mit einem erhöhtem Risiko an AD zu erkranken bzw. einem erhöhtem Risiko der Verschlechterung der Frühformen wie MCI hin zur manifesten Demenz verbunden sind (Berg 2008; Forlenza et al. 2010).

Einige Biomarker finden sich im Bereich der Bildgebung. Diese sind zum einen in der strukturellen Bildgebung zu finden, hierbei sind häufige Veränderungen eine allgemeine Volumenabnahme des Gehirns sowie Größenzunahme des Ventrikelsystems, zudem zeigen sich bereits früh im Verlauf der Erkrankung Atrophien in Strukturen des medialen Temporallappens wie des Hippocampus und des entorhinalen Kortex (Apostolova et al. 2006; Scahill et al. 2002; Forlenza et al. 2010). Die Volumenminderung im medialen Temporallappen und im Hippocampus (de Leon et al. 2006) gilt als ein signifikanter Vorhersagefaktor bezüglich möglicher Progression von MCI zu AD (Korf et al. 2004). Im Rahmen der Erfassung einer zeitlichen Abstufung der Pathologien scheint der entorhinale Kortex offenbar zuerst Atrophien aufzuzeigen, danach der Hippocampus und weitere Strukturen wie Amygdala und Parahippocampus (Lehericy et al. 1994; Killiany et al. 2002).

Zum anderen gibt es Biomarker in der funktionellen Bildgebung. Hierbei handelt es sich neben einer Abnahme des Glucosestoffwechsels im FDG-PET (Silverman et al. 2001) in Regionen wie Parietallappen und im medialen Temporallappen mit Hippocampus (Mosconi 2005) sowie im Pars posterior des Gyrus cinguli und im Precuneus (Langbaum et al. 2009) um verminderten Blutfluss und verminderte Oxygenierung des Blutes in diesen Regionen im funktionellen MRT (Celone et al. 2006; Dickerson et al. 2005). Zudem lässt sich die steigende Amyloidlast im Gehirn im PIB-PET nachweisen

(Devanand et al. 2010; Klunk et al. 2004), diese ist vor allem vermehrt in temporalen, parietalen und frontalen Regionen und zudem im Pars posterior des Gyrus cinguli und im Precuneus zu finden (Jack et al. 2008; Klunk et al. 2004)

Außerdem wäre als weiterer Biomarker die Liquorkonzentration von Tau oder Amyloid-Beta Proteinen zu nennen (Andreasen et al. 2001). Andreasen und Kollegen konnten in einer Studie mit insgesamt 241 Probanden nicht nur zeigen, dass bei Probanden mit wahrscheinlicher und möglicher AD die Liquorkonzentration von Tau erhöht und von Amyloid-Beta 42 erniedrigt waren, sondern auch, dass durch diese Parameter gut zwischen Probanden mit früher AD und Probanden mit anderen psychiatrischen Erkrankungen oder ohne Anzeichen für AD unterschieden werden konnte.

Da all diese oben genannten Marker entweder unspezifisch sind oder keine klinisch relevante Beeinträchtigung verursachen und außerdem keiner von diesen alleine die Entwicklung einer AD mit absoluter Sicherheit vorhersagen kann, ist es nötig populationsbasierte groß angelegte longitudinale Studien durchzuführen (Stephenson et al. 2009), um mehr über diese Risikofaktoren und deren Kombination herauszufinden. Mit Hilfe dieser können auch Screeningkriterien zusammengestellt werden, die dazu beitragen könnten, Patienten mit hohem Risiko für AD bereits in der asymptomatischen Phase zu identifizieren. Eine primäre Screeningbatterie sollte im besten Falle hoch sensitiv mit gutem negativem Prädiktionswert, zudem kurz und einfach anzuwenden, großflächig verfügbar und kostengünstig sein. Weitere sekundäre und tertiäre Screeninginstrumente mit notwendiger hoher Spezifität sollten im primären Screening als auffällig erkannte Personen mit möglichst hohem positivem Prädiktionswert in eine Risikopopulation einstufen können, der eine mögliche neuroprotektive Therapie zuteilwerden könnte (Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease").

#### **1.4 Mild Cognitive Impairment (MCI)**

Das Konzept des MCI stellt eine Übergangsform zwischen physiologischem Altern und Alzheimerscher Demenz dar. Fortschreitende jahrelange Neurodegeneration führt dabei zu objektiven oder subjektiven kognitiven Funktionseinbußen. Die Konversionsrate zu AD liegt bei 50% innerhalb von 3 Jahren (Berg 2008) bzw. bei 10-15% pro Jahr (Petersen et al. 1999) (Vergleich: Konversionsrate zu AD in Allgemeinbevölkerung 1-2% pro Jahr (Petersen 2004)). Die kognitiven Defizite sind v.a. im Bereich des Gedächtnisses zu finden und andere kognitive Domänen wie planerisches Denken oder Orientierung bleiben länger unbeeinträchtigt (Petersen 2004).

Erstmals wurde der Begriff MCI in den späten 1980er Jahren von Reisberger und Kollegen definiert (Flicker et al. 1991).

Neuropathologische Untersuchungen von Personen, die mit Diagnose MCI verstorben sind, konnten die Annahme untermauern, dass MCI ein Übergangsstadium zwischen physiologischem Altern und Alzheimer Demenz sein kann, da neuropathologisch nicht die Kriterien der AD erfüllt waren, jedoch bereits beginnende neurodegenerative Pathologien, wie Neurofibrillen oder Amyloidplaques, nachgewiesen werden konnten (Bennett et al. 2005).

Ziel aktueller Forschung ist es, anhand von neuropsychologischer Testung der kognitiven Funktion, aber auch durch mögliche Biomarker oder bildgebende Verfahren eine klinische Diagnose zu stellen und so zwischen gesundem Altern und MCI sowie zwischen MCI und AD zu unterscheiden. Somit kann auch eine Gruppe identifiziert werden, der eine neuroprotektive Pharmakotherapie sinnvoll zuteilwerden könnte. (Berg 2008; Petersen 2004). In Medikamentenstudien konnte für Donepezil eine leichte Verlangsamung der Progressionsrate von MCI zu AD in den ersten 12 Monaten nach Studienbeginn nachgewiesen werden, nach 3 Jahren war die Progressionsrate der mit Verum behandelten Probanden allerdings nicht geringer als die der mit Placebo behandelten (Petersen et al. 2005). Bisher ist eine effektive Neuroprotektion noch nicht möglich, denn auch in anderen Studien zeigten insgesamt weder Donepezil, Vitamin E, Rivastigmin, Galantamin noch Rofecoxib überzeugende Effekte auf die Verzögerung der Entwicklung von AD bei MCI (Farlow 2009).

Klinisch anamnestisch kann die Diagnose MCI gemäß der Mayo Kriterien (Petersen 2004) gestellt werden, wenn Folgendes vorliegt: subjektive Beschwerden über die Gedächtnisfunktion, objektive Gedächtnisminderung im Vergleich zur Altersnorm, relativ erhaltene generelle Kognition, unabdingbar intakte Aktivitäten des täglichen Lebens, sowie keine Demenz (Petersen et al. 2001). Im Gegensatz dazu erfordert die Diagnose der AD neben der Gedächtnisminderung Aphasie und/oder Apraxie, Agnosie oder Störungen der Exekutivfunktion sowie Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (WHO, Dilling et al. 2008; Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen).

Im Bereich der neuropsychologischen Testung hat sich vor allem die CERAD-Testbatterie (Morris et al. 1988) als sinnvolles Diagnoseinstrument zur Unterscheidung zwischen altersgemäßer kognitiver Leistung, MCI und den unterschiedlichen Stadien der Demenz erwiesen. Vor allem die Untertests verbaler Flüssigkeit und die Aufgaben zum episodischen Gedächtnis können mit mindestens 75% Genauigkeit zwischen Personen mit altersentsprechender kognitiver Leistung und mit MCI trennen (Barth et al. 2005).

Differentialdiagnostisch muss MCI vor allem von psychiatrischen Erkrankungen mit möglichen kognitiven Beeinträchtigung wie beispielsweise Depressionen abgegrenzt werden. Ebenso müssen das Vorliegen von Medikamentennebenwirkungen und anderen somatischen Ursachen einer kognitiven Leistungseinschränkung ausgeschlossen werden (Eschweiler et al. 2010). Im Weiteren ist auch die Unterscheidung zwischen neurodegenerativer Genese mit schleichendem Beginn und vaskulärer Genese mit häufig abruptem Beginn oder eher sprunghafter Verschlechterung, vaskulären Risikofaktoren und ischämischen Ereignissen in der Anamnese wichtig (Peterson, Negash 2008).

MCI als diagnostische Entität bietet die sinnvolle Möglichkeit, Personen mit hohem Risiko für Demenz zu identifizieren, weiter zu beobachten und frühzeitig zu therapieren. Trotz der Möglichkeiten der strukturellen und funktionellen Bildgebung und kognitiven Testung bleibt MCI bisher letztendlich eine klinische Diagnose und ein nicht unerheblicher Teil der Personen mit MCI wird auch im weiteren Verlauf nicht die

Kriterien des Vollbilds der AD erfüllen (Petersen et al. 2001). Auch deshalb wird es zukünftig immer wichtiger, weitere mit Neurodegeneration assoziierte Biomarker im Sinne von Progressionsfaktoren zu untersuchen, die in Kombination mit der Diagnose MCI die Wahrscheinlichkeit und somit das Risiko für die betroffene Person, an Alzheimerdemenz oder anderen Demenzformen zu erkranken, noch mehr erhöhen. Solche Biomarker wie die Bestimmung von Beta-Amyloid im Liquor und in der funktionellen Bildgebung und andere Progressionsfaktoren für die wahrscheinlichere Konversion von MCI zu AD sind aktuell Gegenstand der Forschung und medizinisch wie auch gesellschaftlich von höchster Bedeutung.

### **1.5 Hyposmie**

Eine Abnahme der olfaktorischen Funktion zeigt sich sowohl in zahlreichen Studien im gesunden Alter ohne dementielle Entwicklung (Cain, Gent 1991; Hummel et al. 1998; Murphy 1983; Doty 1984), vor allem bei älteren Männern (Hummel et al. 2007), als auch bei neurodegenerativen Erkrankungen (Meshulam et al. 1998) wie Alzheimerdemenz (Warner et al. 1986; Serby et al. 1985), MCI (Eibenstein et al. 2005) und Parkinson. Hummel und Kollegen konnten zeigen, dass im Alter nicht nur die allgemeine olfaktorische Funktion abnimmt, sondern dass im Vergleich zur Geruchsidentifikation und –diskrimination am stärksten die Geruchsschwelle abnimmt (Hummel et al. 2007).

Hyposmie ist assoziiert mit Mild Cognitive Impairment und der Konversion von MCI zu AD (Devanand et al. 2000; Tabert et al. 2005) und stellt ebenso einen Risikofaktor dar für die Entwicklung von MCI (Wilson et al. 2007b; Swan, Carmelli 2002) und für das Vorhandensein von Alzheimerpathologien im Gehirn (Wilson et al. 2009) bei bislang kognitiv nicht beeinträchtigten Personen. Auch bei Personen mit dem genetischen Nachweis von einem oder beiden Allelen des Apolipoproteins E4, einem etablierten Risikofaktor für AD, findet sich vermehrt die Beeinträchtigung des Geruchsempfindens (Wang et al. 2002).

Da es aber auch Personen gibt, die ein hohes Alter ohne Verminderung der Riechfähigkeit erreichen (Westervelt et al. 2007), stellt sich die Frage, ob die Abnahme der Riechfunktion nicht schon ein Zeichen von beginnender Neurodegeneration sein könnte (Hummel et al. 2007). Im Falle einer späteren Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung kann eine Hyposmie als Prodromalmarker -d.h. als Frühsymptom vor Diagnosestellung- gewertet werden (Wilson et al. 2009, Wesson et al. 2010b).

Die Riechfunktion des Menschen wird durch ein komplex verschaltetes System von Neuronen zwischen Nasenschleimhaut und unterschiedlichsten Regionen im Gehirn ermöglicht. Das olfaktorische System besteht demnach aus der Riechschleimhaut der Nase und deren zentralen Verbindungen im Cerebrum. Die Riehzellen als so genannte primäre Sinneszellen sind bipolare Neurone und senden auf der einen Seite ihre peripheren Fortsätze zum Nasenschleimhautepithel, auf der anderen Seite ihre zentralen in den Bulbus olfactorius. Im Bulbus olfactorius sind die zweiten Neuronen der Riechbahn zu finden, deren Axone als Tractus olfactorius in zentrale Regionen ziehen und sich am Trigonum olfactorium in jeweils eine Stria olfactoria lateralis und medialis aufteilen.

Der eine Teil der Axone zieht demnach als Stria olfactoria lateralis ohne Verschaltung mit dem Thalamus zu den als Riechzentren bezeichneten Strukturen Corpus amygdaloideum, Gyrus semilunaris und Gyrus ambiens, der so genannten Area prepiriformis. Die Area prepiriformis wird auch als primäre Riechrinde bezeichnet, dort findet nun die Umschaltung auf die 3. Neuronen zum Gyrus parahippocampalis statt. Der Gyrus parahippocampalis ist ein Assoziationsgebiet des olfaktorischen Systems und wird oft auch als Regio entorhinalis oder als entorhinaler Kortex bezeichnet.

Der andere Teil der Axone zieht nun ebenfalls ohne Verschaltung mit dem Thalamus weiter als Stria olfactoria medialis in die Area septalis, einem Teil des limbischen Systems.

Das olfaktorische System ist auf komplexe Art und Weise mit zahlreichen weiteren Strukturen des Gehirns verschaltet, ohne aber wie sonst bei den andern sensorischen Systemen des Menschen üblich über den Thalamus zu ziehen. Es gibt aber eine

indirekte Verbindung zwischen Riechbahn und Neokortex die doch auch über den Thalamus sowie über das basale Vorderhirn und die primäre Riechrinde führt.

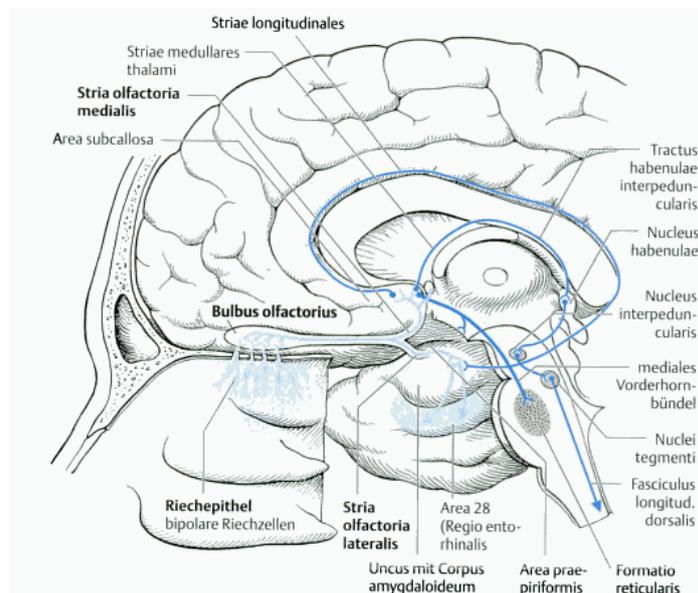


Abbildung 5: Tractus olfactorius mit Riechbahn (Bähr, Duus et al. 2003 – Duus' Neurologisch-topische Diagnostik; Schünke, Schulte et al. 2006 – Kopf und Neuroanatomie)

Bulbus olfactorius sowie Tractus olfactorius lateralis und medialis gehören aus entwicklungsgeschichtlicher Sicht zum Paläokortex, dem ältesten Typ der Hirnrinde. Histologisch gesehen gehört der Paläokortex wiederum zum zwei- bis dreischichtigen Allokokortex, dem also neben Strukturen des Riechhirns zudem auch der Hippocampus zugeordnet wird (Bähr, Duus et al. 2003 – Duus' Neurologisch-topische Diagnostik; Schünke, Schulte et al. 2006 – Kopf und Neuroanatomie).

Pearson und Kollegen konnten zeigen, dass die bei Alzheimerdemenz typischen Veränderungen, wie Amyloid-Plaques und Neurofibrillen, vor allem im cerebralen Assoziationskortex vorherrschen, wohingegen primäre motorische, sensorische, visuelle und auditorische Gebiete weniger betroffen sind. Die am meisten beeinträchtigten Gebiete kommunizieren mit dem zentralen olfaktorischen System (Pearson et al. 1985a).

Histopathologische Studien an den Gehirnen von Alzheimerpatienten zeigten ferner Beta-Amyloid-Ansammlungen im Bulbus olfactorius, deren Ausmaß und Verteilung die

auch bei gesunden Kontrollen nachweisbaren Amyloidplaques überschreiten. Diese Amyloidplaques sowie weiterer Zellverlust zeigten sich auch im Nucleus olfactorius anterior (Kovács et al. 1999). Neben  $\beta$ -Amyloidplaques konnten auch Neurofibrillen im Bulbus olfactorius, im Nucleus olfactorius anterior, im Hippocampus sowie im Gyrus parahippocampalis, aber nicht im Neokortex (Price et al.; Wilson et al. 2007a) nachgewiesen werden (Kovács et al. 1999). Diese konnten auch in der transentorhinalen Region in Nachbarschaft zum piriformen Kortex, dem Projektionsgebiet des Bulbus olfactorius, festgestellt werden (Kovács et al. 1999). Die Ergebnisse von Kovacs und Kollegen konnten die Theorien von Braak und Braak (Braak, Braak 1991) untermauern, wonach das limbische System mit seinem olfaktorischen Input früh im neurodegenerativen Prozess bei Alzheimerdemenz betroffen ist. Auch in anderen Studien konnte sowohl mit neuroradiologischen Untersuchungen, wie dem strukturellen MRT, gezeigt werden, dass zentrale Strukturen des olfaktorischen Systems, wie der entorhinale Kortex und der Hippocampus, mit als erstes von den pathologischen Veränderungen bei AD betroffen sind (Killiany et al. 2002; Kesslak et al. 1991), als auch mit neuropathologischen Methoden, dass sich an verschiedenen Stellen des olfaktorischen Systems Amyloid- $\beta$ -Plaques und Neurofibrillen bereits im präklinischen Stadium nachweisen lassen (Morris et al. 2001; Wesson et al. 2010a).

Es scheint ein recht hoher Anteil von MCI-Patienten an einer Hyposmie zu leiden. Eibenstein und Kollegen fanden beispielsweise bei 19 von 29 Kontrollen eine normale Riechfunktion, während dies lediglich bei 6 von 29 Probanden mit MCI der Fall war. Zudem wurde bei der Mehrheit derjenigen Patienten mit MCI, die weiter verfolgt wurden und schließlich eine manifeste AD entwickelten, auch eine Hyposmie festgestellt. In diesem Falle waren es 77 Probanden mit MCI, von denen bei 19 die Diagnose einer AD gestellt werden konnte, wobei 16 davon eine Hyposmie aufwiesen. (Eibenstein et al. 2005). Auch in einer größer angelegten Studie von Wilson und Kollegen wurde bei denjenigen 177 der 589 zu Beginn gesunden Probanden, die im Verlauf MCI entwickelten, vermehrt eine Störung der Riechfunktion festgestellt (Wilson et al. 2007b).

Abschließend lässt sich sagen, dass die Geruchstestung ein einfach z.B. mittels Serienuntersuchungen mit Sniffin´ Sticks durchzuführendes Testverfahren zur Früherkennung von AD ist, unter Annahme der Tatsache, dass das olfaktorische System bereits in der Frühphase der Neurodegeneration betroffen ist. Allerdings ist die Spezifität gering (Kovács et al. 1999), was an der Häufigkeit der Hyposmie in der älteren Bevölkerung liegt wie auch an der Tatsache, dass Hyposmie auch durch andere Faktoren, wie Traumata, Allergien, Tabakrauchen oder endokrine Dysfunktionen, ausgelöst werden kann, so dass die Kombination mit anderen Markern für AD nötig ist (Wesson et al. 2010b; Devanand et al. 2008; Graves et al. 1999). Insgesamt kann die Identifikation der Hyposmie als ein Screeningsymptom mit im Rahmen von zusätzlich vorhandenen Symptomen wichtiger Voraussagemöglichkeit für die Entwicklung von MCI, AD und PD angesehen werden (Berg 2008).

## **2.Material und Methoden**

### **2.1 Die Studie**

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer 2009 begonnenen, vom Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Neurologie, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen sowie vom Universitätsklinikum für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen, Geriatrisches Zentrum und Memory Clinic, initiierten, in Kooperation mit dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen und dem Robert Bosch Krankenhaus in Stuttgart durchgeführten multizentrischen prospektiven Kohortenstudie.

Diese Studie wurde als „Tübinger Evaluation of Risk Factors for Early detection of Neurodegenerative Disorders“, bzw. „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegenerationen“, kurz „TREND-Studie“, bezeichnet. Die Baseline-Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von insgesamt 11 Monaten in den Räumlichkeiten der Neurologischen Klinik, der Klinik für Sportmedizin in Tübingen, des Wildermuth Gymnasiums sowie der Volkshochschule und des CVJM in Stuttgart statt.

Ziel der TREND-Studie ist es, verschiedene Gruppen von Personen mit den Alzheimer-Demenz- bzw. Parkinson-Prodromalmarkern Hyposmie, Depression und REM-Schlafstörung sowie eine gesunde Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 20 Jahren zu beobachten, um Personen mit erhöhtem Risiko, Frühformen und manifesten Alzheimer- und Parkinsonerkrankungen zu identifizieren. Dazu wurde die Altersgruppe der 50-85jährigen gewählt, da ab diesem Lebensalter die Inzidenz für neurodegenerative Erkrankungen zunehmend ansteigt.

Zunächst sollten 800 Personen älter als 50 Jahre ohne AD oder PD rekrutiert, im Jahr 2009 und Anfang des Jahres 2010 zum ersten Mal untersucht und diese dann über 20 Jahre alle 2 Jahre zu Follow-up-Untersuchungen wieder eingeladen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Baseline-Daten der Gruppe der Hyposmiker genauer betrachtet, da vom Risikofaktor Hyposmie eine sehr starke Assoziation zur

Entwicklung von AD angenommen werden kann (Wilson et al. 2009; Wilson et al. 2007) und das olfaktorische System bereits früh im neurodegenerativen Prozess involviert ist (Kovács et al. 1999).

Die Ethikkommission der Universität Tübingen erteilte ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie (Studennummer: 90/2009 B02).

### **2.2 Probandenrekrutierung**

Für die Studie wurden Probanden gesucht, die zwischen 50 und 85 Jahren alt sind und ärztlich gesichert an einer Depression in der Vorgeschichte, einer REM-Schlafstörung und/oder laut Eigenanamnese an einer idiopathischen Störung der Geruchswahrnehmung leiden, sowie als Kontrollgruppe 50-85-Jährige ohne neurologische Erkrankungen. Von jeder dieser Gruppen sollten 200 Personen rekrutiert werden. Die Filterung der Studienteilnehmer nach dem Aufweisen der Merkmale Hyposmie, Depression und REM-Schlafstörung kann bereits als primäres Screening zur Identifikation eines Risikokollektivs nach heutigem Stand der Datenlage gesehen werden.

Im Allgemeinen erfolgte die Rekrutierung über in der lokalen Presse geschaltete Anzeigen, Informationsbroschüren sowie über Informationsveranstaltungen am Universitätsklinikum Tübingen und am Robert Bosch Krankenhaus in Stuttgart.

Für die Rekrutierung der Kohorte mit dem Merkmal Depression wurden zunächst Personen, die sich in der Memory Clinic des Universitätsklinikums für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen (UKPP) vorgestellt hatten und keine nachweislichen Gedächtnisprobleme, hingegen aber eine Depressive Störung aufzeigten, sowie Personen, die an der Studie „Sekundärprävention affektiver Störungen bei Älteren mittels normobarer Oxygenierung oder moderatem Ausdauertraining“ (SALOME) des UKPP teilgenommen hatten, angeschrieben und schließlich telefonisch kontaktiert. ([https://www.medizin.uni-tuebingen.de/sportmedizin/pdf/aktuelles/flyer\\_salome\\_rueckfallschutz.pdf](https://www.medizin.uni-tuebingen.de/sportmedizin/pdf/aktuelles/flyer_salome_rueckfallschutz.pdf))

Hierzu wie auch zum Kontakt mit allen weiteren Interessenten, die sich per Telefon meldeten, wurde ein Telefon-Workflow erstellt, mit dem eine standardisierte Abfrage

der Ein- und Ausschlusskriterien im Sinne eines Prä-Screenings sowie die Erfassung der Kontaktdaten sichergestellt wurde.

Für die Rekrutierung der Probanden mit Riechstörung oder REM-Schlafstörung wurde mit niedergelassenen Neurologen bzw. Hals-Nasen-Ohren-Ärzten im Raum Tübingen und Stuttgart kooperiert, zudem wurden die dortigen Schlaflabore kontaktiert.

Die Einteilung der Probanden erfolgte zunächst anamnestisch, je nachdem, mit welchem der drei Risikofaktoren Depression, REM-Schlafstörung oder Hyposmie sich die Probanden gemeldet hatten. Die endgültige Gruppeneinteilung fand nach der ersten Untersuchung, Auswertung der Daten und somit klinischen Sicherung der Diagnose Hyposmie, Depression, REM-Schlafstörung oder keines der Symptome statt.

### **2.3 Einschlusskriterien**

Von den zur Teilnahme bereiten Personen wurden diejenigen in die Studie eingeschlossen, die zwischen 50 und 85 Jahre alt waren und keine klinischen Zeichen eines Morbus Parkinson oder einer Demenz zeigten, insgesamt 695 Probanden.

Eingeschlossen wurden nur solche Probanden, die zu diesem Zeitpunkt einwilligungsfähig waren und ihr schriftliches Einverständnis gemäß der Deklaration von Helsinki gaben (WMA 2001).

Dementsprechend wurden in die Kohorte der symptomfreien Kontrollpersonen nur solche eingeschlossen, die keinerlei der oben genannten Symptome aufwiesen.

Es sei darauf verwiesen, dass die endgültige Kohortenzuteilung nach Beendigung der ersten Untersuchungsrunde gemäß der in den Fragebögen und Tests erhobenen Befunde erfolgte und somit in einzelnen Fällen im Nachhinein Probanden von einer Kohorte in eine andere eingeteilt oder als zwei verschiedenen Kohorten zugehörig gewertet wurden.

## **2.4 Kohortenzuteilung nach den Ein- und Ausschlusskriterien**

Bezüglich der Kohorte der Depressiven wurden solche Personen eingeschlossen, die im Laufe ihres Lebens unter einer oder mehreren depressiven Episoden oder Dysthymia gemäß den Kriterien von ICD 10 oder DSM IV (APA-American Psychiatric Association: Diagnostik and Statistic Manual of Mental Disorders- DSM-IV-TR (4th edition, Text Revision) Washington, DC 2000) gelitten hatten, aktuell aber nicht depressiv waren, was mit dem Beck'schen Depressionsinventar (BDI) gesichert wurde.

Bei der REM-Schlafstörungskohorte war das Einschlusskriterium das per Fragebogen erfasste Vorliegen der Mindestanforderung für die Diagnose nach der International Classification of Sleep Disorders ICSD, nämlich 1. Bewegungen des Körpers oder der Beine assoziiert mit Traumaktivität und 2. eines der folgenden Kriterien: (potentiell) gefährdendes Schlafverhalten, „Ausleben von Träumen“, Unterbrechung der Schlafkontinuität.

Die Kriterien für die Diagnose Depression und REM-Schlafstörung wurden zudem durch ein semi-strukturiertes Interview von erfahrenen Assistenzärzten der Klinik erhoben.

Zur Ermittlung der Kohorte mit idiopathischer Störung der Geruchswahrnehmung wurde ein Riechtest (Sniffin' Sticks-Test, Burghart Messtechnik GmbH, Germany) durchgeführt, bei dem Geruchsschwelle, Identifikation und Diskrimination getestet wurden. Die Diagnose einer funktionellen Anosmie, Hyposmie oder Normosmie wurde gemäß der Vorgaben von Hummel und Kollegen (Hummel et al. 2007) gestellt. In die Kohorte der Hyposmiker wurden Probanden mit in dieser Weise nachgewiesener Hyp- oder Anosmie aufgenommen. Ausgeschlossen aus den im Weiteren folgenden Berechnungen der vorliegenden Arbeit wurden Hyp- bzw. Normosmiker mit aktuell vorliegenden respiratorischen Infekten oder Allergien sowie innerhalb der Gruppe der Hyposmiker solche Probanden, die zusätzlich noch die Kriterien für die weiteren beiden getesteten AD-Prodromalmarker Depression und REM-Schlafstörung erfüllten.

## **2.5 Ausschlusskriterien**

Neben allgemeinen Ausschlusskriterien, wie jeglichen Erkrankungen und Beeinträchtigungen, die das selbstständige Einverständnis oder die generelle Fähigkeit zur Teilnahme und Kommunikation in der Studie betreffen, wie z.B. Paresen, Blindheit oder Taubheit, wurden im Speziellen solche Probanden ausgeschlossen, die klassische Neuroleptika, Valproat, Lithium oder Benzodiazepine über einer Äquivalenzdosis von 1,5mg Lorazepam/Tag in den letzten 3 Monaten eingenommen hatten, eine Suchterkrankung oder andere psychiatrische Erkrankungen außer Depressionen in der Vorgeschichte hatten oder bereits zu Studienbeginn unter Demenz, Immobilität über Pflegestufe 1 oder unter anderen nicht durch eine Depression erklärbaren kognitiven Defiziten litten. Weiter ausgeschlossen wurden Personen mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Epilepsie, Schlaganfall, Multiple Sklerose oder Enzephalitis sowie Personen mit malignen Tumorerkrankungen.

In die Analyse der Daten für die vorliegende Arbeit wurden nur Personen mit idiopathischer Hyposmie und gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht an Allergien oder respiratorischen Infekten litten und auch keine weiteren Risikofaktoren für Neurodegeneration, wie Depression oder REM-Schlafstörung, hatten.

## **2.6 Durchführung der Baseline-Untersuchung**

Die Untersuchung der Probanden erfolgte in 5 voneinander getrennten Untersuchungsbereichen, die durch Ärzte oder Doktoranden betreut wurden und welche die Studienteilnehmer nacheinander durchliefen, wobei immer 5 Studienteilnehmer gleichzeitig zu den Untersuchungsrounden geladen wurden. Die 5 Untersuchungsbereiche bestanden aus Bewegungsanalyse, Riechprüfung, neurologischer Untersuchung mit Blutentnahme, neuropsychologischer Testung mittels der deutschen Version des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) und Mini Mental State Examination (MMSE) sowie autonomer Messung und Ultraschalluntersuchung. Zu Beginn der Untersuchungsrounden wurden den Probanden

die Fragebögen ausgehändigt, die in den Pausen zwischen den Stationen oder am Ende der Testrunden ausgefüllt werden sollten.

Die endgültige Einteilung nach Vorliegen der Ergebnisse der Untersuchungen und Fragebögen ergab für die Kohorte der Depressiven 236 Probanden, 297 mit Hyposmie und 121, die unter einer REM-Schlafstörung litten. Bei 213 Personen wurde keine der oben genannten Erkrankungen oder Symptome festgestellt, diese wurden somit als Kontrollgruppe klassifiziert.

### 2.7 Tests

Im folgenden Teil sollen die bei der Baseline-Untersuchung der TREND-Studie durchgeführten Untersuchungen näher erläutert werden.

Neben der Durchführung der neuropsychologischen Testung mittels CERADplus-Testbatterie und der Erhebung der autonomen Messdaten sowie der Auswertung und Erfassung der Daten der neuropsychologischen Testung beteiligte sich die Promovendin an der Organisation der Studie. Deshalb soll in diesem Kapitel ein Überblick über alle durchgeführten Tests gegeben werden. Diese werden im Folgenden aufgeführt:

- Olfaktorische Testung
- Bestimmung von  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$  im Plasma
- Neurophysiologische Testung mittels CERADplus-Testbatterie
- Fragebögen
- Neurologische Untersuchung
- Transkranielle Sonographie
- Bewegungsanalyse
- Autonome Messung
- Sensibilitätsmessung

Die Reihenfolge und Ausführlichkeit der nachfolgenden Ausführung richtet sich hierbei nach der Relevanz für die vorliegende Arbeit beziehungsweise deren Grundlagen und Vorüberlegungen.

### 2.7.1 Olfaktorische Testung

Die Prüfung der olfaktorischen Funktion wurde mittels Sniffin´ Sticks (Kobal et al. 1996) durchgeführt. Ermittelt wurde hierbei neben den Fähigkeiten zur Identifikation und Diskrimination von Gerüchen auch die Geruchsschwelle, also ab welcher Verdünnung ein Geruch erkannt wird.

Zur Prüfung der **Geruchsidentifikation** musste der Proband 16 unterschiedliche Gerüche erkennen, wobei jeweils ein Stift, der im Inneren den Duftstoff enthielt und diesen an der Spitze abgab, an beide Nasenlöcher gehalten wurde und 4 Lösungsmöglichkeiten angeboten wurden, von denen jeweils eine den korrekten Geruch darstellte. Im Sinne einer „forced choice“-Aufgabe musste der Proband sich jeweils für eine der 4 Antwortmöglichkeiten entscheiden. Es konnten zwischen 0 und 16 Punkte erreicht werden.

Die Ermittlung der **Geruchsschwelle** (Threshold) erfolgte mit 16 unterschiedlichen Verdünnungen von n-Butanol in einer stufenweisen Testung, wobei jeweils 3 Stifte gleichzeitig angeboten wurden, von denen nur einer den verdünnten Geruchsstoff enthielt. Beginnend mit der stärksten Konzentration wurden dem Probanden in absteigender Reihe die n-Butanolverdünnungen zur Identifikation des jeweils geruchsstoffenthaltenden Stiftes unter den 3 angebotenen gereicht. Identifizierte der Proband zweimal in Folge einen der beiden Stifte ohne den verdünnten Geruchsstoff, wurde in aufsteigender Richtung der Konzentrationen weiter getestet, bis 7 mal die Schwelle überschritten war, bei der der Proband die Verdünnung nicht mehr identifizieren konnte. Die zu ermittelnde Geruchsschwelle war dann der Durchschnitt der 4 letzten von insgesamt 7 Umkehrpunkten der auf- und absteigenden Testung. Als schlechtestes Ergebnis konnten 1 und als bestes 16 Punkte erreicht werden.

Zur Testung der **Geruchsdiskrimination** wurden dem Probanden insgesamt 16 Tripplets von Stiften angeboten, von denen jeweils 2 denselben und einer einen anderen Duftstoff enthielt, dieser sollte im Unterschied zu den anderen beiden durch den

Probanden identifiziert werden. Die erreichbare Punktzahl lag zwischen 0 und 16 Punkten (Hummel et al. 2007; Kobal et al. 2000).

Die drei Untertests Identifikation, Schwellenbestimmung (Threshold) und Diskrimination können zu einem Summenscore, dem so genannten TDI zusammengefasst werden. Der TDI kann anhand einer Normstichprobe, die von Hummel und Kollegen erfasst wurde, eingeordnet werden. Hierbei ist die Grenze zwischen Normosmie und Hyposmie die 10. Percentile der Normstichprobe (Leitfaden für die Einteilung der Risiko-Kohorten (Depression, Hyposmie, RBD) sowie der MCI-/MMI-/PD-Gruppen/TREND Studie/Stand 2013).

Gemäß den Empfehlungen von Hummel und Kollegen (Hummel et al. 2007) erfolgte die Diagnose einer funktionellen Anosmie, wenn der Proband den unverdünnten Geruch bei der Testung der Geruchsschwelle nicht erkannte, diese Geruchsschwelle also bei 1 lag, sowie die Punktwerte für Geruchsidentifikation und -diskrimination zusammen bei <15 lagen. Demnach galten Probanden mit einem TDI-Score unter 16,5 als anosmisch.

Bei Probanden, die eine Geruchsschwelle von >1 sowie >30 Punkte in den Tests für Geruchsidentifikation und -diskrimination aufwiesen, wurden Normosmie gewertet. Dies entspricht verglichen mit den von Hummel und Kollegen ermittelten Normwerten einem Ergebnis oberhalb der 10. Percentile.

Bei allen anderen Fällen erfolgte die Diagnose einer Hyposmie. Diese Probanden wiesen verglichen mit den oben genannten Normwerten Werte unterhalb und bis zur 10. Percentile auf.

Von der folgenden Datenanalyse ausgeschlossen wurden Probanden mit zum Untersuchungszeitpunkt aktuell bestehenden respiratorischen Infekten oder allergischer Rhinitis. Zudem wurden Probanden mit Riechverlust nach chronischen respiratorischen Infekten und langjähriger Lösungsmittlexposition, vorausgegangener Nasennebenhöhlen-Operationen oder Polyposis nasi ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Probanden mit Normosmie oder Hyposmie ausgeschlossen, die zudem eine Depression oder REM-Schlafstörung aufwiesen, sodass die Gruppengröße, deren Daten in die endgültige Analyse dieser Arbeit eingingen, 182 für die Kohorte mit Hyposmie und 180 für die Kohorte der gesunden Kontrollen betrug.

### 2.7.2 Bestimmung von A $\beta$ <sub>1-40</sub> und A $\beta$ <sub>1-42</sub> im Plasma

Von allen Probanden wurden insgesamt 40 ml venöses Blut zur Gewinnung von Plasma in Röhren mit dem Antikoagulant Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) entnommen. Nach vorhergehender Zentrifugation wurden die Plasmaproben in Polypropylenröhren bei -80°C bis zur weiteren Untersuchung aufbewahrt.

Die quantitative Bestimmung der Level von A $\beta$ <sub>1-40</sub> und A $\beta$ <sub>1-42</sub> im Plasma erfolgte 2011 unter Verwendung des INNO-BIA Kit bei Innogenetics in Gent, Belgien.

### 2.7.3 Neuropsychologische Testung mittels CERADplus Testbatterie

Die CERADplus Testbatterie besteht aus Tests zur semantischen und phonematischen Wortflüssigkeit, Mini Mental State Examination (MMSE), einer abgewandelten Form des Boston Naming Tests, Erlernen, verzögertem Abruf und Wiedererkennen einer Wortliste, dem Trail making test A und B sowie Tests zur visokonstruktiven Praxis (Morris et al. 1988; Barth et al. 2005; Spreen, Strauss 1991 ).

Zur Testung der **verbalen Flüssigkeit** wurde der Proband aufgefordert, jeweils innerhalb einer Minute möglichst viele Tiere jeglicher Art und danach möglichst viele beliebige Wörter, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen, zu nennen, was Rückschlüsse auf verbale Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis und die kognitive Flexibilität erlaubte.

Der **modifizierte Bostons Naming Test** verlangte unter Testung der Wortfindung und -benennung sowie der visuellen Wahrnehmung die Identifikation von 15 Zeichnungen innerhalb von jeweils 10 Sekunden durch den Probanden.

Durch den Mini Mental Status wurden Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache und konstruktive Praxis getestet. Bei einem Ergebnis im Mini Mental Status von unter 26 von 30 erreichbaren Punkten war von einer kognitiven Beeinträchtigung auszugehen.

Bei der **Wortliste „Gedächtnis“** wurde dem Probanden im ersten Durchgang alle 2 Sekunden ein neues Wort aus einer Liste von 10 Wörtern gezeigt, diese mussten innerhalb von 90 Sekunden vom Probanden wiederholt werden. Analog dazu erfolgte

im zweiten und dritten Durchgang die Präsentation der identischen Wortliste in anderer Reihenfolge, wobei direkt danach erneut so viele Wörter wie möglich durch den Probanden erinnert werden sollten. Die maximal erreichbare Punktzahl bei diesem Test betrug also 30 Punkte.

Die **visokonstruktive Praxis** wurde durch das Abzeichnen von 4 Figuren mit zunehmender Komplexität (ein Kreis, eine Raute, zwei sich überschneidende Vierecke und ein Würfel) innerhalb von jeweils zwei Minuten getestet.

Die **Wortliste „Abrufen“** prüfte die verzögerte verbale Merkfähigkeit und freie Reproduktion, wobei der Proband möglichst viele der Wörter, die im Test Wortliste „Gedächtnis“ präsentiert wurden, innerhalb von 90 Sekunden wiederholen sollte. Die maximale Punktzahl betrug 10.

Bei der **Wortliste „Wiedererkennen“** wurden die 10 bereits bekannten Wörter der Wortliste, vermischt mit 10 neuen Wörtern, dem Probanden präsentiert, dieser sollte die bekannten als solche identifizieren und die neu untergemischten zurückweisen. Hierbei wurde erneut die verzögerte verbale Merkfähigkeit sowie die Rekognition und Abruf- vs. Speicherdefizite getestet.

Als Letztes prüfte die **konstruktive Praxis „Abrufen“**, ob und in welcher Form die zuvor abgezeichneten 4 Figuren erneut aus dem Gedächtnis abgerufen und frei gezeichnet werden konnten, und ließ dadurch die verzögerte figurale Merkfähigkeit und die freie Reproduktion beurteilen (Barth et al. 2005).

Der **Trailmaking Test (TMT)** ist Bestandteil der CERAD Testbatterie und wird in TMT A und TMT B aufgeteilt.

Beim TMT A mussten die Zahlen 1-25, die ungeordnet verteilt auf einem Din-A4-Blatt abgebildet waren, so schnell wie möglich mit einem Stift durch Linien in geordneter aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. Dadurch konnte eine Beurteilung der kognitiven Schnelligkeit, der Aufmerksamkeit und der Aufnahmefähigkeit erfolgen.

In Teil B sollten Buchstaben dem Alphabet nach mit Zahlen in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden, was Aufschlüsse über die kognitive Flexibilität und die Fähigkeit zu geteilter Aufmerksamkeit gab (Spree, Strauss 1991).

Über das Verhältnis B/A konnte eine Einschätzung der Exekutivfunktion erhalten werden (Arbuthnott, Frank 2000).

#### **2.7.4 Fragebögen**

Neben dem Bundes-Gesundheits-Survey (BGS) zur Erfassung der Komorbiditäten und täglichen Aktivitäten bekamen die Probanden zur selbstständigen Bearbeitung mehrere Fragebögen ausgeteilt: das Beck'sche Depressionsinventar (BDI) (Hautzinger 1991), die Allgemeine Depressionsskala (ADS-L), die Geriatrische Depressionsskala (GDS) (Bach et al.), Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Crawford, Henry 2004), die Satisfaction with life scale (SWLS) (Diener et al. 1985) und die Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) (Orme et al. 1986), außerdem den REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBD-SQ) (Stiasny-Kolster et al. 2007) und die Parkinson's disease Sleep Scale (PDSS) (Chaudhuri et al. 2002) sowie zur Erfassung autonomer Symptome die Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) (Wenning et al. 2004).

#### **2.7.5 Neurologische Untersuchung**

Neben der Erfassung allgemeiner Krankheitsdaten, der Familien- und Sozialanamnese, Angaben zu Alkohol- und Nikotinkonsum und aktueller Medikation wurde gemäß der Unified Parkinson's Disease Rating Skale (UPDRS Unterteil Motorik, Goetz et al. 2008 Fahn et al., 1987) speziell auf parkinsonspezifische Auffälligkeiten, die den Kardinalsymptomen des IPS entsprechen oder im Zusammenhang damit gesehen werden können, geachtet. Hierbei handelte es sich vor allem um Rigor und Tremor, Gang (mit Schrittbild, Wendeschritte und Mitschwingen der Arme), Haltung (Propulsion) und Haltungsstabilität (Retropulsion), Beweglichkeit (Pro- und Supination, Finger- und Handbewegungen, Agilität der Beine und Fersentaps) sowie Mimik.

### **2.7.6 Transkranielle Sonographie**

Bei der transkraniellen Sonographie (TCS) erfolgte eine Darstellung bestimmter Hirnanteile, hier maßgeblich des schmetterlingsförmigen Hirnstamms mit den beiden Nuclei rubri und der Substantia nigra, aber auch des Ventrikelsystems, des Hippocampus und der Basalganglien mittels einer beidseitig über der Pars squamosa des Os temporale aufgesetzten 1,5-3 MHz Ultraschallsonde, eines Geräts der Firma Siemens Antares, Erlangen. Bei der Untersuchung konnte die Substantia nigra hinsichtlich ihrer Echogenität beurteilt und -wie auch der 3.Ventrikel und die Seitenventrikel - vermessen werden (Berg et al. 2008). Hierzu wurde der entsprechende Hirnstammbereich im transversalen Schnittbild vergrößert dargestellt, die Substantia nigra mit dem Cursor umfahren und die so begrenzte Fläche planimetrisch berechnet (Berg et al. 1999).

Die TCS wurde von zwei erfahrenen und hinsichtlich der weiteren Untersuchungsergebnisse verblindeten Assistenzärzten der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

### **2.7.7 Bewegungsanalyse**

Nach Anbringen des per Bluetooth mit einem Laptop verbundenen Hybrid-Messgeräts DynaPort Hybrid (MC Roberts) mittels eines Gürtels vor dem fünften Lendenwirbelkörper (Klenk et al. 2010; Nicolai et al. 2010) erfolgte die Messung der Zeit, die für eine definierte Gehstrecke mit und ohne Ablenkung durch gleichzeitige Rechenaufgaben benötigt wurde, sowie die Messung der funktionellen Reichweite des rechten Arms und eine Testung des Gleichgewichtsinns (Weiss et al. 2010; Plotnik et al. 2009).

### **2.7.8 Autonome Messung**

Unter Verwendung des SUEMPATHY-Messgeräts der Firma Suess Medizin-Technik, Aue, und des CBM3000 Messgeräts der Firma Nihon Colin Co, Komaki, Japan, erfolgte

neben einem leicht modifizierten Schellong-Test eine Messung der Pulsvariabilität unter Ruhebedingungen und bei metronomischer Atmung, außerdem die Messung der sympathischen Hautantwort unter unerwartetem Geräuschstimulus (Reimann et al. 2010).

### **2.7.9 Sensibilitätsmessung**

Die Testung der Sensibilität wurde unter Verwendung von Frey Filaments (Optihair2, MARSTOCKnervetest, Marburg) an den Fingerkuppen durchgeführt (Maier et al. 2010).

## **2.8 Statistik**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung der Software SPSS17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Die deskriptiven Werte sind im Folgenden für numerische Variablen als arithmetisches Mittel und Standardabweichung, für kategorische Variablen als Prozentsätze angegeben. Um Altersunterschiede zwischen den Gruppen zu kontrollieren, wurde der Zweistichproben-t-Test verwendet, um die Häufigkeiten positiver Familienanamnese zwischen den Gruppen zu vergleichen, der Chi-Quadrat-Test. Gruppenvergleiche bezüglich der Werte von  $A\beta_{1-40}$ ,  $A\beta_{1-42}$ , der  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  Ratio, des MMSE, sowie des TMT-B/A wurden unter Verwendung einer alters- und geschlechtskorrigierten Kovarianzanalyse ermittelt.

Als signifikant wurden Ergebnisse von  $p < 0,05$  gewertet.

## **2.9 Beteiligung der Promovendin**

Die Promovendin war an der Rekrutierung der Probanden beteiligt, verfasste einen Entwurf des Anschreibens zur schriftlichen Information und Werbung der Probanden

und tätigte einen Teil der Anrufe zum Prä-Screening. Zudem führte die Promovendin zusammen mit einem weiteren Doktoranden die neuropsychologische Testung mittels CERAD und die Erhebung der autonomen Messdaten an 300 Probanden durch. Ferner war sie auch an der Eingabe dieser Daten in die Datenbank der TREND-Studie beteiligt. Die Auswertung der für die vorliegende Arbeit nötigen Daten wurde zusammen mit der Betreuerin vorgenommen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Gesamtkohorte**

Es wurden im Rahmen der TREND Screening Batterie zu Baseline insgesamt 715 Probanden untersucht, von denen jedoch 10 wegen einer bereits bestehenden Parkinsonerkrankung sowie weitere 10 wegen eines unvollständigen Riechtests ausgeschlossen wurden, sodass schließlich die Daten von insgesamt 695 Probanden zur weiteren Auswertung verwendet wurden. Der Altersdurchschnitt dieses Gesamtkollektivs betrug  $63,1 \pm 7,3$  Jahre. 324 waren männlichen (46,6%), 371 weiblichen Geschlechts (53,4%).

#### **3.2 Kohorteneinteilung**

Im Folgenden wurden die 695 Probanden nach Vorliegen der Ergebnisse und Untersuchungen gemäß der oben aufgeführten diagnostischen Kriterien in 4 Kohorten eingeteilt. Demnach umfasste die endgültige Kohorte der Depressiven 236 Probanden, es wurden 297 Probanden mit Hyposmie gezählt und 121, die unter einer REM-Schlafstörung litten. Bei 213 Personen wurde keine der oben genannten Prodromalmarker festgestellt, diese wurden somit als Kontrollgruppe klassifiziert. 155 Probanden (22,3%) zählten in 2 oder mehr Gruppen, da sie mehrere Prodromalmarker hatten.

Die unten aufgeführte Grafik verdeutlicht das Design der Studie mit primärer Einteilung der Probanden in 4 Kohorten nach dem initialen Screening sowie der endgültigen Einteilung nach der Untersuchung mit gesicherten Diagnosekriterien:

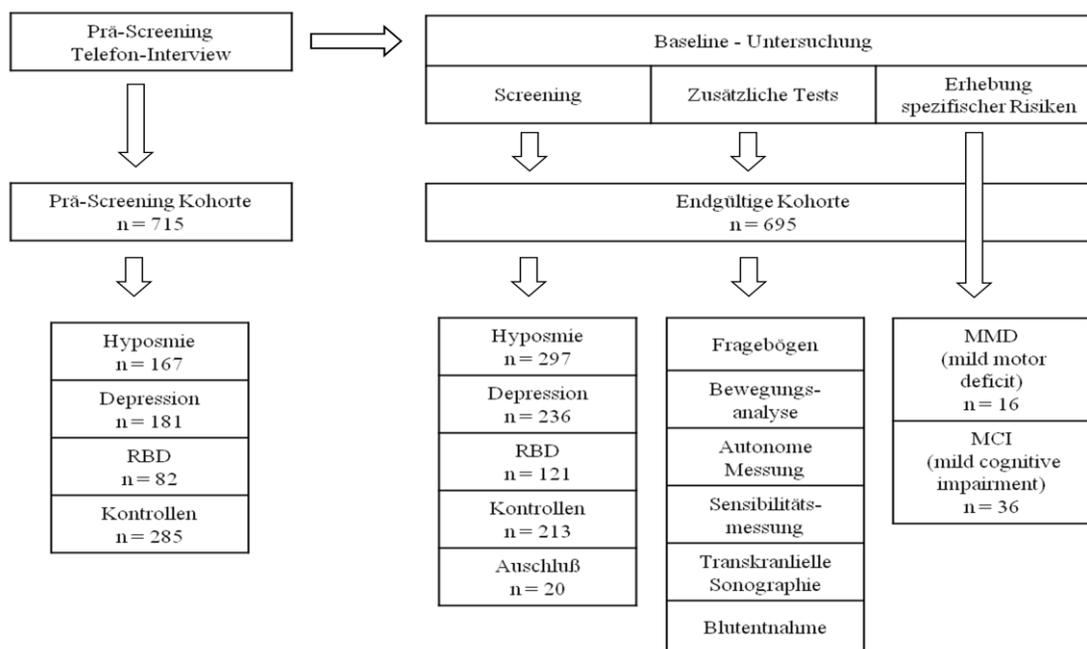


Abbildung 6: Design der Studie und Kohorteneinteilung (nach Berg, D. und Godau, J.)

In den endgültigen Kohorten gab es zudem Probanden, die nicht nur einen, sondern zwei oder gar drei Prodromalmarker aufwiesen. Von den 297 Probanden mit gesicherter Hyposmie fließen des Weiteren nur die Daten der Probanden mit reiner Hyposmie ohne weitere Prodromalmarker in die nun aufgeführte Auswertung ein.

Die endgültige Anzahl von 182 Probanden mit Hyposmie sowie 180 gesunden Kontrollen ergab sich nach Durchführung eines Alters- und Geschlechtsmatchings, sodass beide Gruppen optimal vergleichbar waren. Der Altersdurchschnitt (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) der Hyposmiker betrug  $65.2 \pm 7.2$  Jahre, bei den Kontrollen  $64.4 \pm 6.3$  Jahre ( $p=0,30$ ), 44 % der Hyposmiker sowie 52.8% der Kontrollen sind weiblichen Geschlechts ( $p=0,10$ ).

### 3.3 Charakteristika der Kohorte mit Hyposmie

Hinsichtlich des Vorliegens einer positiven Familienanamnese für Demenz unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander. In der Gruppe der Hyposmiker gaben 36.8% an, in ihrer Familie habe es bei erst- oder zweitgradigen Angehörigen

Fälle von Demenz gegeben, in der Gruppe der gesunden Kontrollen 37.2% (p=0.98). Auch hinsichtlich der Ergebnisse der Mini Mental State Examination (MMSE) und der Trail Making Tests (TMT) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Die Gruppe der Hyposmiker erreichte im MMSE einen durchschnittlichen Punktwert von  $28.9 \pm 1.0$ , die Kontrollen  $29.1 \pm 1.0$  Punkte von 30 maximal erreichbaren Punkten (p=0.30). Die Ergebnisse der Hyposmiker lagen beim Trail-Making-Test A bei  $0.49 \pm 1.0$ , die der Kontrollen bei  $0.63 \pm 1.1$  (p=0.21). Beim Trail-Making-Test B erreichte die Gruppe mit idiopathischer Hyposmie Durchschnittswerte von  $0.49 \pm 1.2$ , die gesunden Kontrollen  $0.51 \pm 1.2$  (p=0.84).

Demnach konnten wir sicherstellen, dass sich innerhalb beider Gruppen, speziell aber in der Gruppe der Hyposmiker, keine Probanden mit kognitiven Defiziten und somit Anzeichen für beginnende oder manifeste demenzielle Entwicklungen befanden. Aus der im Rahmen der TREND-Studie durchgeführten ausführlichen kognitiven Testung mittels CERADplus-Testbatterie wurden hier zur Darstellung der kognitiven Leistung der Probanden exemplarisch der MMSE und der TMT ausgewählt.

	<b>Hyposmie</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>P – Wert</b>
<b>N</b>	182	180	
<b>Alter in Jahren (mittel <math>\pm</math>SD)</b>	$65.2 \pm 7.2$	$64.4 \pm 6.3$	0.30
<b>Geschlecht in % weiblich</b>	44.0	52.8	0.10
<b>Positive Familienanamnese für Demenz (%)</b>	36.8	37.2	0.98
<b>MMSE (z-score)</b>	$28.9 \pm 1.0$	$29.1 \pm 1.0$	0.30
<b>TMT-A (z-score)</b>	$0.49 \pm 1.0$	$0.63 \pm 1.1$	0.21
<b>TMT-B (z-score)</b>	$0.49 \pm 1.2$	$0.51 \pm 1.2$	0.84

*Tabelle 1: Statistische Ergebnisse der Kohorte mit Hyposmie*

### 3.4 Ergebnisse der $\beta$ -Amyloid-Plasmawerte

Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit  $A\beta_{1-40}$  Plasmawerten von  $193.6 \pm 44.2$  pg/ml, konnten wir bei der Gruppe mit Hyposmie mit  $204.3 \pm 36.2$  pg/ml signifikant höhere Plasmawerte von  $A\beta_{1-40}$  nachweisen (alters- und geschlechtskorrigiert  $p=0.01$ ).

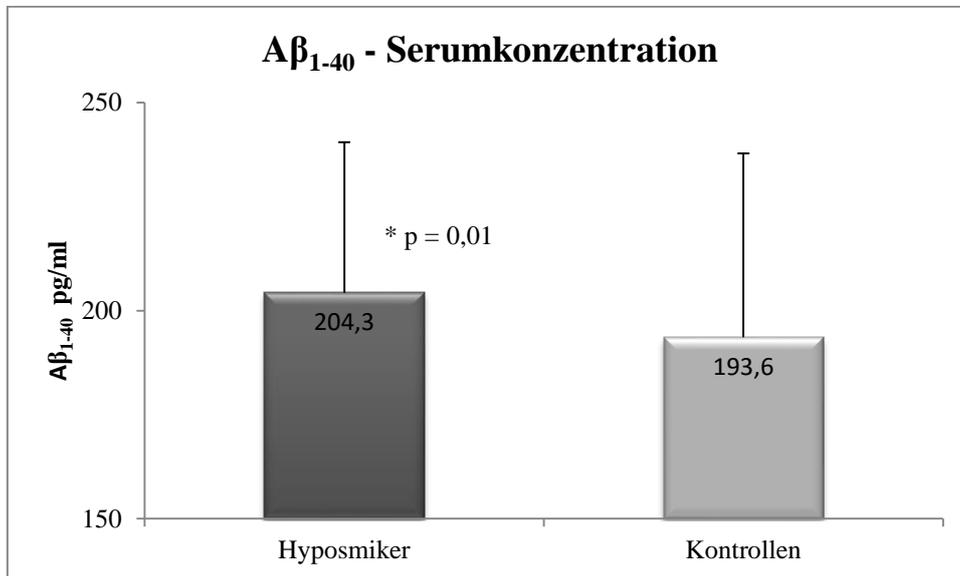


Abbildung 7: Erhöhte  $A\beta_{1-40}$ -Plasmakonzentration der Hyposmiker im Vergleich zu den Kontrollen

Die Plasmawerte von  $A\beta_{1-42}$  unterschieden sich mit Werten von  $39.1 \pm 8.2$  pg/ml bei den Hyposmikern sowie  $39.8 \pm 8.5$  pg/ml bei den Kontrollen nicht signifikant voneinander (alters- und geschlechtskorrigiert  $p= 0.62$ ).

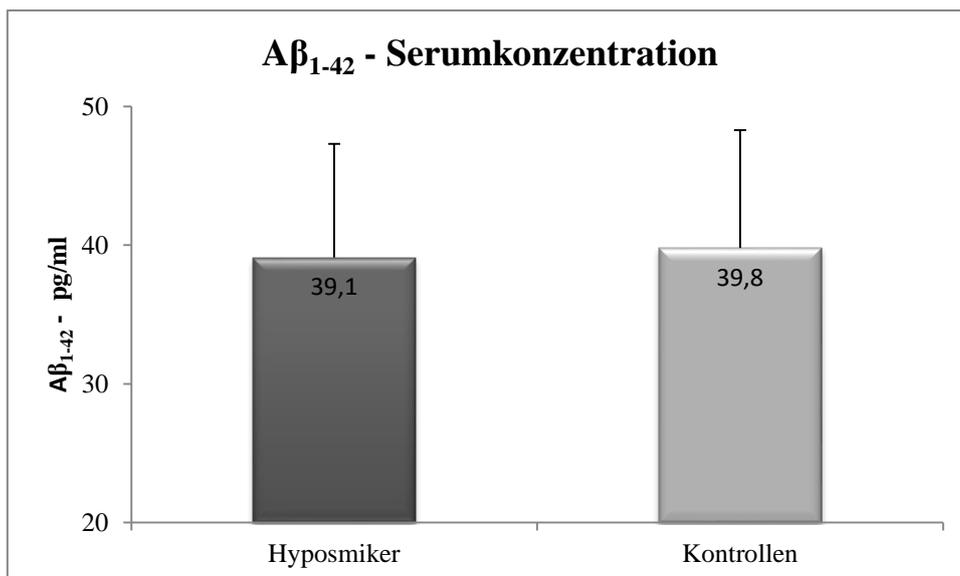


Abbildung 8: Vergleichbare  $A\beta_{1-42}$ -Plasmakonzentration bei den Hyposmikern im Vergleich zu den Kontrollen

Auch bezüglich der Werte des Verhältnisses  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, für die Gruppe der Hyposmiker beträgt das Verhältnis  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$   $0.19 \pm 0.04$  pg/ml, in der Kontrollgruppe  $0.20 \pm 0.04$  pg/ml (alters- und geschlechtskorrigiert  $p=0.12$ ).

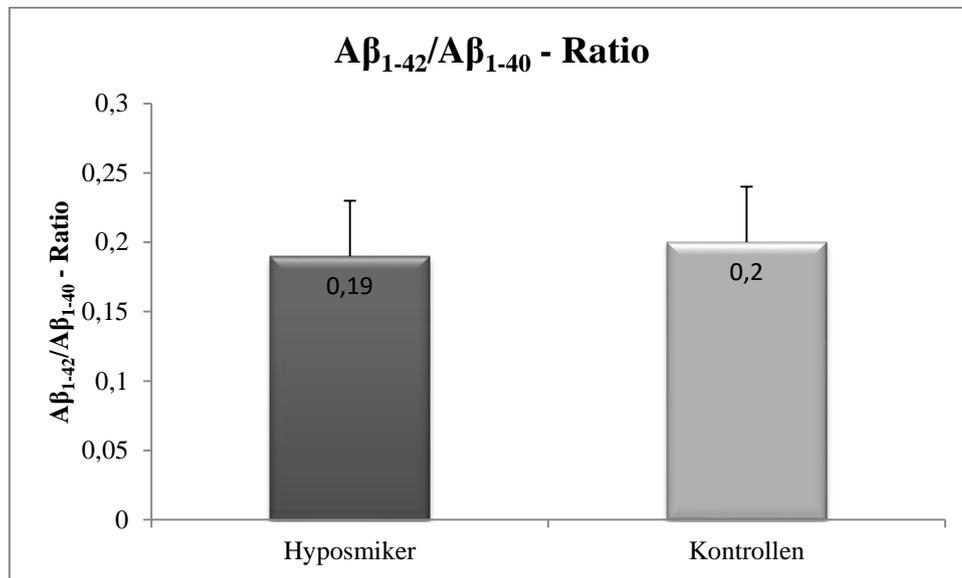


Abbildung 9: Vergleichbare  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Ratio der Hyposmiker im Vergleich zu den Kontrollen

	Hyposmie	Kontrollen	P – Wert
<b>n</b>	<b>182</b>	<b>180</b>	
<b>Aβ<sub>1-40</sub> (pg/ml)</b>	<b>204.3 ± 36.2</b>	<b>193.6 ± 44.2</b>	<b>0.01</b>
<b>Aβ<sub>1-42</sub> (pg/ml)</b>	39.1 ± 8.2	39.8 ± 8.5	0.62
<b>Aβ<sub>1-42</sub>/ Aβ<sub>1-40</sub> ratio (pg/ml)</b>	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.12

Tabelle 2: Statistische Ergebnisse der  $\beta$ -Amyloid-Plasmawerte

## 4. Diskussion

### 4.1 Einleitung

Das Ziel der TREND-Studie besteht in der Evaluation von Prodromalmarkern wie Hyposmie, Depression und REM-Schlafstörung im Hinblick auf eine mögliche Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung wie Alzheimerdemenz oder Morbus Parkinson. Im Verlauf sollen zusätzliche Prodromalmarker identifiziert und validiert sowie eine Screeningbatterie zusammengestellt werden. Neben anamnestischen klinischen Daten wurden unterschiedliche Marker erhoben, um dadurch aktuell wie auch in der darauf folgenden Verlaufsbeobachtung bereits etablierte wie auch neue Prodromalmarker, die als Screeningkriterien dienen können, zu validieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die genauere Betrachtung des Kollektives mit idiopathischer Hyposmie bezüglich der Plasmawerte von  $A\beta_{1-40}$ ,  $A\beta_{1-42}$  und des Verhältnisses  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  im Vergleich zu den Werten einer gesunden Kontrollgruppe ohne die oben genannten Prodromalmarker. Die hierbei zu erwartenden Unterschiede beruhen einerseits auf der allgemein anerkannten Erkenntnis, dass das olfaktorische System in neurodegenerativen Prozessen bereits früh involviert ist (Kovács et al. 1999), andererseits auf unterschiedlichen Belegen der Eignung der quantitativen Bestimmung von  $\beta$ -Amyloid im Liquor oder Plasma als Biomarker für Neurodegeneration (Andreasen et al. 2001; Graff-Radford et al. 2007; van Oijen et al. 2006).

Die Gruppe der 182 Probanden, bei denen eine idiopathische Hyposmie nachgewiesen werden konnte, hatte mit durchschnittlichen  $A\beta_{1-40}$ -Plasmawerten von  $204.3 \pm 36.2$  pg/ml höhere Messwerte im Vergleich zur alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe mit durchschnittlichen  $A\beta_{1-40}$ -Plasmawerten von  $193.6 \pm 44.2$  pg/ml zum Zeitpunkt der ersten Probenentnahme im Rahmen der TREND-Studie ( $p=0.01$ ). Bei den Messwerten der  $A\beta_{1-40}$ -Plasmakonzentration bei der Gruppe mit idiopathischer Hyposmie gab es keine extrem erhöhten Messwerte einzelner Probanden. Die

signifikante Erhöhung der  $A\beta_{1-40}$ -Plasmakonzentration bei den Hyposmikern im Vergleich zur Kontrollgruppe entstand also nicht durch Ausreißer.

## 4.2 Literaturvergleich

In der populationsbasierten prospektiven Rotterdam-Studie hatten diejenigen Probanden, die im Laufe der Beobachtung an Demenz erkrankten, initial signifikant höhere  $A\beta_{1-40}$ -Werte im Blutplasma als die Gruppe von Probanden, die ohne kognitive Beeinträchtigungen blieb. Von insgesamt 1756 in die Beobachtung innerhalb der Studie eingeschlossenen über 55jährigen Probanden (Alter  $68.6 \pm 8.6$ ) entwickelten im Zeitraum von durchschnittlich 8.6 Jahren insgesamt 392 eine Demenz, 289 davon Morbus Alzheimer. Dabei war das Risiko für eine dementielle Entwicklung besonders erhöht, wenn neben der initialen Erhöhung von  $A\beta_{1-40}$  zudem eine Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$  im Blutplasma verzeichnet wurde. Deshalb postulieren Van Oijen et al., dass vor allem die Kombination aus beiden Parametern oder genauer gesagt die sinkende Ratio  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  ein guter Biomarker für erhöhtes Demenzrisiko sei (van Oijen et al. 2006).

Song und Kollegen konnten in einer aktuellen Metaanalyse von insgesamt 19 Studien belegen, dass in den untersuchten 7 longitudinalen Studien anfangs kognitiv nicht beeinträchtigte Personen, die initial ebenfalls signifikant erhöhte Plasma- $A\beta_{1-40}$  und in dieser Studie aber auch erhöhte  $A\beta_{1-42}$ -Werte hatten, später häufiger an Demenz erkrankten als Personen mit zu Beginn der Untersuchungen nicht erhöhten Werten im Plasma. Insgesamt hatten im Vergleich zu kognitiv nicht beeinträchtigten Personen Patienten mit Alzheimerdemenz eine Tendenz zu niedrigeren  $A\beta_{1-42}$ -Plasmawerten, während sich die  $A\beta_{1-40}$ -Plasmakonzentrationen nicht signifikant unterschieden (Song et al. 2011).

Auch in einer weiteren longitudinalen Studie zeigten sich bei zuvor gesunden Probanden, die innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren eine Demenz entwickelten, höhere initiale  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$ -Werte im Plasma. Bei Personen mit gerade beginnender Demenz konnte ein Abfall von  $A\beta_{1-42}$ , aber nicht von  $A\beta_{1-40}$  im

Plasma im Vergleich zu Probanden mit vorbestehender Demenz oder zu den Kontrollen verzeichnet werden (Mayeux et al. 2003).

Im Gegensatz zu Mayeux und Kollegen erwiesen sich in der Rotterdam-Studie zwar ebenfalls die  $A\beta_{1-40}$ -Werte als erhöht, die anfänglichen Werte für  $A\beta_{1-42}$  im Plasma von Probanden, die eine Demenz entwickelten, hingegen als erniedrigt.

Van Oijen et al. postulieren, wie bereits oben erwähnt, die Erhöhung von  $A\beta_{1-40}$  vor allem bei gleichzeitig bestehender Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$  bzw. das sinkende Verhältnis  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  als deutlichen Hinweis für erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken. Es scheint also im Weiteren von Interesse zu sein, vor allem den Verlauf der Plasmawerte von  $A\beta_{1-42}$  über eine zeitliche Entwicklung zu betrachten.

In einer anderen großen Studie mit 563 untersuchten Probanden (durchschnittliches Alter 78 Jahre) zeigte sich bei niedrigeren  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Werten ein erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken. Zudem wiesen Probanden mit niedrigerer  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Ratio einen stärkeren kognitiven Abbau auf, gemessen an den jährlichen Testergebnissen in der „Dementia Rating Scale“, einem standardisierten Demenztest (Graff-Radford et al. 2007). Bei beiden Studien war die Risikoerhöhung unabhängig vom Vorliegen eines Apolipoprotein-E-Trägerstatus.

Auch in der „Nurses' Health Study“ konnte bei 481 Probandinnen, die mit einem Altersdurchschnitt von 63.6 Jahren deutlich jünger waren, eine Assoziation zwischen erhöhter  $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$ -Ratio und zunehmend schlechterer Leistung in kognitiven Tests nachgewiesen werden (Okereke et al. 2009).

Erhöhte Plasmawerte von  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$  bereits in jungen Jahren konnten bei Personen mit Trisomie 21, die ein erhöhtes Demenzrisiko schon ab dem 40. Lebensjahr aufweisen, nachgewiesen werden (Schupf et al. 2001). Auch zwei weitere Gruppen, die ein deutlich erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken, haben, wiesen erhöhte  $\beta$ -Amyloid-Plasmawerte bereits im symptomfreien Stadium auf. Als diese wären zum einen die Träger von Genmutationen, die die erbliche early-onset Variante von Alzheimerdemenz verursachen (Scheuner et al. 1996), zu nennen, zum anderen Verwandte ersten Grades von Alzheimerpatienten (Ertekin-Taner et al. 2001). Alzheimerdemenz ist eine Erkrankung des höheren Alters - also kann man das zunehmende Alter an sich als einen der wohl größten Risikofaktoren betrachten. Die

Nachweise einer Erhöhung von  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$  bei gesunden Personen höheren Alters sollen hier deshalb als weitere wichtige Erkenntnisse aufgeführt werden (Fukumoto et al. 2003; van Dijk et al. 2004; Mayeux et al. 2003).

Auch in einem Amyloid-Precursor-Protein und Presenilin 1 transgenen Mausmodell konnten bei noch jungen symptomfreien Mäusen mit aber zu erwartender dementieller Entwicklung erhöhte  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$  Werte im Plasma verzeichnet werden (He et al. 2013). Wang und Kollegen konnten anhand von den Plasma- $A\beta_{1-40}$ -Werten zwischen gesunden Kontrollen und Alzheimerkranken unterscheiden, da diese signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu den Kontrollen zeigten (Wang et al. 2014).

### **4.3 Verlaufsmodell der $\beta$ -Amyloid-Plasmakonzentration**

Wenn nun also laut Datenlage einiger Studien  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$  bei Personen mit erhöhtem Risiko für Alzheimerdemenz im symptomfreien Stadium erhöht ist, wie lässt sich dann erklären, dass bei bereits beginnender Neurodegeneration im Sinne des Vorliegens von MCI oder AD oder auch schon zuvor ein Abfall von  $A\beta_{1-42}$  zu verzeichnen ist?

Eine Erklärung hierfür liefern die Befunde von Kawarabayashi und Kollegen, die besagen, dass die Konzentration von  $A\beta_{1-42}$  in Liquor und Plasma zu sinken beginnt, sobald sich  $A\beta_{1-42}$  im Gehirn abzulagern beginnt (Kawarabayashi et al. 2001b). Dieser Ablagerungsprozess beginnt wohl auch schon Jahre vor Auftreten erster Symptome im Sinne von MCI oder manifester AD (Graff-Radford et al. 2007). Demnach könnten die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen bereits zu Beginn der Untersuchung erniedrigtem  $A\beta_{1-42}$  (van Oijen et al. 2006) oder initial erhöhtem  $A\beta_{1-42}$  mit nachfolgender Erniedrigung (Mayeux et al. 2003) bei gleichbleibend erhöhtem  $A\beta_{1-40}$  am unterschiedlichen Zeitpunkt der Messung innerhalb des neurodegenerativen Prozesses liegen. Während also bei einem Teil der untersuchten Personen mit erhöhtem  $A\beta_{1-42}$  noch keine Neurodegeneration begonnen hat, sondern lediglich ein erhöhtes Risiko für diese besteht, befindet sich ein anderer Teil der Untersuchten bereits innerhalb eines neurodegenerativen Prozesses mit laut dieser Theorie absinkenden Konzentrationen von  $A\beta_{1-42}$ .

Die Plasmawerte von  $A\beta_{1-40}$  und vor allem  $A\beta_{1-42}$  scheinen also als ein Kontinuum betrachtet werden zu müssen, das sich über den Verlauf vom Stadium der Gesundheit über einen beginnenden neurodegenerativen Prozess bis hin zur manifesten Alzheimerdemenz stetig zu verändern scheint.

Zudem besteht der größere Teil an Amyloidplaques aus  $A\beta_{1-42}$  (Gravina et al. 1995) und es wird vermutet, dass eine Zunahme von  $A\beta_{1-42}$  im Verhältnis  $A\beta_{1-42}$  zu  $A\beta_{1-40}$  zu Veränderungen im Ablagerungsverhalten und somit im gesamten Schädigungsmechanismus in der Pathologie der Alzheimerdemenz führt,  $A\beta_{1-42}$  also wahrscheinlich als pathogenetischer betrachtet werden kann (Kuperstein et al. 2010). Scheinbar lagert sich  $A\beta_{1-42}$  im Verlauf der Erkrankung auch früher als  $A\beta_{1-40}$  im Gehirn ab (Iwatsubo et al. 1995; Younkin 1995).

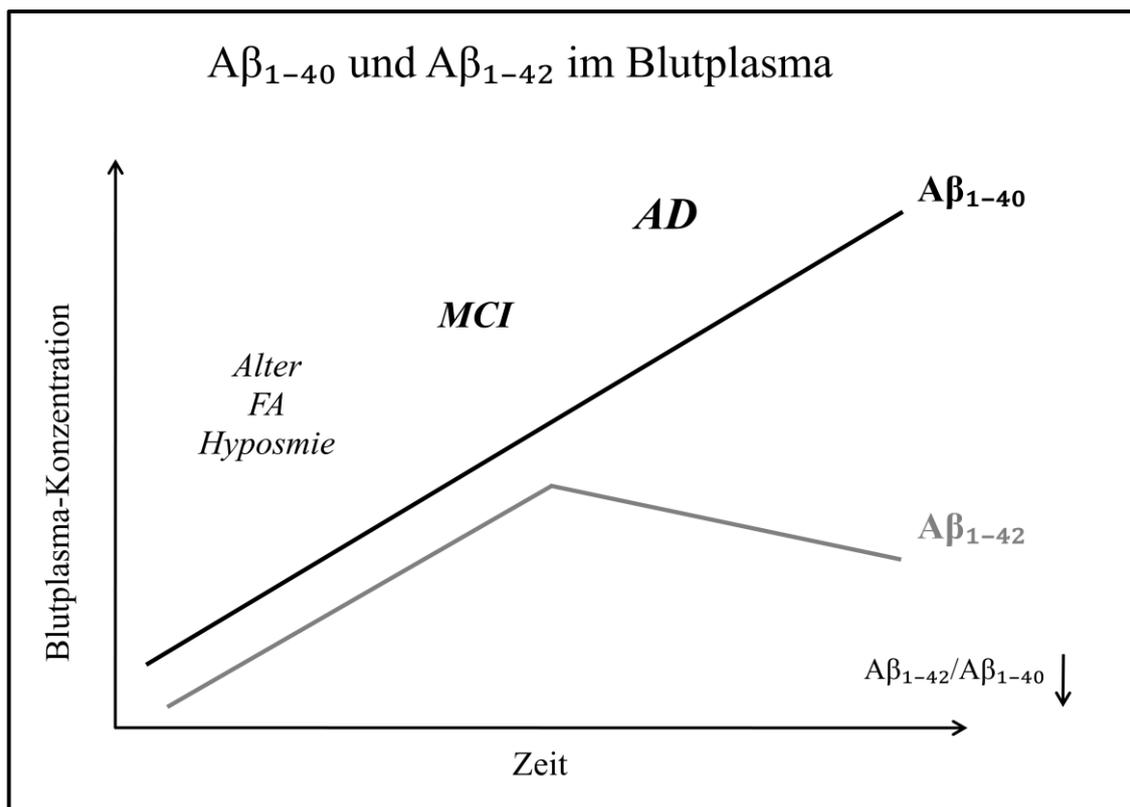


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$ -Plasmakonzentration

#### 4.4 Weitere Aspekte der Studie und Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Mit  $A\beta_{1-42}$ -Plasmakonzentrationen von  $39.1 \pm 8.2$  pg/ml bei der Kohorte mit idiopathischer Hyposmie und Werten von  $39.8 \pm 8.5$  pg/ml bei den Kontrollen ( $p=0.62$ ) konnten wir keine signifikante Erhöhung oder Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$  bei Probanden mit Hyposmie nachweisen.

Bezüglich der Ratio  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  konnte in der TREND-Studie mit einem Verhältnis  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  von  $0.19 \pm 0.04$  pg/ml bei der Gruppe mit idiopathischer Hyposmie und Werten von  $0,20 \pm 0,04$  pg/ml bei den normosmischen Kontrollen ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Hyposmikern und den Kontrollen gefunden werden ( $p=0.12$ ).

Auch hierfür könnte die Variabilität des neurodegenerativen Prozesses innerhalb der Probandengruppe ursächlich sein. Bei manchen mochte dieser noch nicht begonnen haben oder dies auch nie tun, bei anderen bereits im Fortschreiten sein. Denn obwohl für die Berechnungen innerhalb der Gruppe der Hyposmiker nur solche Probanden, bei denen ausschließlich eine idiopathische Hyposmie und nicht zusätzlich noch weitere Prodromalmarker wie Depression oder REM-Schlafstörung vorliegt, eingeschlossen wurden, war diese Gruppe wie auch die Gruppe der Kontrollen trotzdem in unterschiedlicher Sicht sehr heterogen.

Es bestanden nach Matching und statistischer Korrektur zwar keine Unterschiede bezüglich Alter und Geschlecht sowie des Vorliegens einer positiven Familienanamnese für Demenz, jedoch gab es Unterschiede innerhalb der Gruppen durch das nicht mit einkalkulierte genetische Risikoprofil sowie weitere bekannte oder noch unbekannte Prodromalmarker. Zudem handelte es sich bei der Gruppe mit idiopathischer Hyposmie bis auf diesen Risikofaktor für die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung um gesunde Probanden, die bisher keinen kognitiven Abbau gezeigt hatten.

Auch Mayeux und Kollegen weisen darauf hin, dass sich bei unterschiedlichen Studien, die Beta-Amyloid-Plasmakonzentrationen ermittelt und verglichen haben, die Zeitpunkte der Probenentnahme zwischen einer möglichen präklinischen Phase oder bereits beginnender dementieller Erkrankung bewegen und somit erschwert vergleichbar sind (Mayeux, Schupf 2011).

Ebenfalls sehr heterogen ist die Ermittlung der olfaktorischen Defizite in unterschiedlichen Studien. Hierfür werden sehr unterschiedliche Geruchstests mit unterschiedlichen Grenzwerten angewendet, sodass die Vergleichbarkeit der Diagnose Hyposmie oder Anosmie zwischen verschiedenen Studien nur begrenzt möglich ist.

Ein weiterer Limitationsfaktor ist zudem die Tatsache, dass die erhobenen Werte pro Proband erst an einem einzigen Beobachtungszeitpunkt erfasst wurden und somit keine Verlaufsbeobachtung darstellen. Durch weitere longitudinale Beobachtung und Bestimmung der Plasmawerte von  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$  in den folgenden Jahren sind weitere deutliche Tendenzen zu erwarten, die unsere bisherigen Funde stützen können und auch Aufschluss über die noch unklare Entwicklung der  $A\beta_{1-42}$ -Konzentration sowie der klinischen vor allem kognitiven Entwicklung der Probanden in Relation zu den Plasmawerten von  $\beta$ -Amyloid geben können.

Auf der anderen Seite spricht die Größe der Kohorte, das Vorliegen zahlreicher demographischer, klinischer und biochemischer Daten dieser Gruppe und die Homogenität bezüglich Geschlecht, Alter und kognitivem Status zum Zeitpunkt der Untersuchung für die Validität der vorliegenden Ergebnisse.

### **4.5 $\beta$ -Amyloid im Gehirn, Liquor und Blutplasma sowie der Zusammenhang mit Hyposmie**

Im Weiteren soll nun noch genauer auf den Zusammenhang zwischen der Bildung und Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid im Gehirn, dessen Vorkommen im Liquor cerebrospinalis und im Blutplasma sowie auf die Verbindung mit dem Symptom Hyposmie eingegangen werden.

Amyloidplaques und Neurofibrillen gelten als histopathologische Kennzeichen von Alzheimerdemenz (Glennner, Wong 1984; Lee et al. 2001; Mandelkow, Mandelkow 1998), diese Pathologien breiten sich im Laufe der Erkrankung vom entorhinalen und parahippocampalen Kortex bis zum Neokortex aus (Braak, Braak 1991).

Während Regionen, die mit dem zentralen olfaktorischen System in Verbindung stehen, früh von den Pathologien befallen sind, sind andere sensorische wie auch motorische Zentren noch nicht betroffen (Pearson 1996; Pearson et al. 1985b). Der Bulbus olfactorius ist bereits im frühen Stadium der Neurodegeneration betroffen, der primäre olfaktorische Kortex hingegen etwas später im Laufe der Erkrankung (Kovács et al. 2001, Kovács et al. 1999).

Kovács et al. konnten bei neuropathologischen Untersuchungen der Gehirne von Alzheimerpatienten deutlich mehr Amyloidplaques und Neurofibrillen im Bulbus olfactorius feststellen als bei den gesunden Kontrollen (Kovács et al. 1999).

In einer Studie, bei der die Gehirne von 77 Personen nach deren Tod neuropathologisch untersucht wurden, konnte eine Korrelation zwischen der zuvor getesteten Geruchsfunktion und dem Vorliegen von vor allem neurofibrillären Strukturen im entorhinalen Kortex und im Hippocampus festgestellt werden, bei Hyposmie wurden diese Alzheimerpathologien dort, jedoch nicht in anderen Hirnbereichen, vermehrt gefunden (Wilson et al. 2007a).

Verschiedene Studien zeigen einen weiteren Zusammenhang zwischen den Amyloidpathologien und Hyposmie.

So scheint eine in der Magnetresonanz-Bildgebung darstellbare Abnahme des Volumens des entorhinalen Kortex mit der Konversion von MCI zu Alzheimerdemenz verbunden zu sein (Devanand et al. 2008; Morris et al. 2009; Stoub et al. 2005).

Bei Mäusen, die das humane Amyloid-Precursor-Protein (APP) überexprimieren, konnte im Alter von 3 Monaten eine zunehmende Verschlechterung der Riechfunktion verzeichnet werden. Parallel dazu fand eine Amyloidablagerung im Bulbus olfactorius statt, bevor Ablagerungen in anderen Hirnregionen nachgewiesen werden konnten (Wesson et al. 2010a).

Ähnliche Beobachtungen an einem Amyloid-Precursor-Protein und Presenilin 1 transgenen Mausmodell machten auch Wu und Kollegen. Sie fanden zunächst Amyloidablagerungen im Bulbus olfactorius bei 3-4 Monate alten Mäusen und in anderen Bereichen des olfaktorischen System wie dem entorhinalen Kortex oder der Area prepiriformis mit 6-7 Monaten und erst danach mit 9-10 Monaten eine Beteiligung anderer cerebraler Regionen. Erst in diesem Alter von 9-10 Monaten konnten kognitive Defizite verzeichnet werden, wobei eine verminderte Riechfunktion schon mit 3-4 Monaten bei den Mäusen sichtbar wurde (Wu et al, 2013).

So liegt es also nahe, dass das Symptom der Hyposmie bereits im präsymptomatischen Stadium Folge der frühen Beteiligung des olfaktorischen Systems in der Alzheimerpathologie ist (Kovács et al. 1999).

Wilson und Kollegen konnten in unterschiedlichen Studien zeigen, dass kognitiv nicht beeinträchtigte Personen mit Hyposmie in der Folge vermehrt Mild Cognitive Impairment oder Alzheimerdemenz entwickelten. Bei der Beobachtung von 471 Personen mit durchschnittlichem Alter von 79.3 Jahren ohne Demenz war das Risiko, an MCI oder AD zu erkranken, für diejenigen mit schlechteren Ergebnissen im Riechtest deutlich erhöht. Zudem war das Vorliegen von Hyposmie mit dem vermehrten Nachweis von Alzheimerpathologien in den nach dem Tode zusätzlich autopsierten Gehirnen der Probanden assoziiert (Wilson et al. 2009).

Auch in einer weiteren Studie zeigte sich eine Risikoerhöhung für die Entwicklung von kognitiven Funktionseinbußen im Sinne von MCI bei Vorliegen von Hyposmie, wobei das MCI-Risiko bei Ergebnissen unterhalb der 25. Perzentile im durchgeführten Geruchstest sogar um bis zu 50% erhöht war (Wilson et al. 2007b). Dies unterstreicht die Bedeutung des Biomarkers Hyposmie und legt nahe, dass das Kriterium Hyposmie ein aussagekräftiger Marker für die Risikoerhöhung der Entwicklung von Alzheimerdemenz ist (Wesson et al. 2010b).

Die Amyloidplaques befinden sich demnach also scheinbar zuerst in Regionen des Gehirns, die mit der olfaktorischen Funktion verbunden sind, im Laufe der Erkrankung aber auch in anderen Hirnregionen.

Die Bestimmung von Beta-Amyloid und Tau-Protein im Liquor ist aktuell der beste Biomarker der Alzheimererkrankung (Forlenza et al. 2010).

Bei Personen mit MCI oder AD wurden erniedrigte Konzentrationen von  $A\beta_{1-42}$  im Liquor gemessen (Andreasen et al. 2001), teilweise zudem in Verbindung mit erhöhten Tau-Konzentrationen (Sunderland et al.).

Des Weiteren wiesen bislang kognitiv nicht beeinträchtigte Personen in einer anderen Studie eine erhöhte Atrophie des Gehirns auf, wenn sie niedrigere  $A\beta_{1-42}$ -Konzentrationen im Liquor hatten. 65 Probanden wiesen initial erniedrigte  $A\beta_{1-42}$ -Konzentrationen im Liquor auf; diese zeigten im Laufe einer einjährigen Beobachtung deutlich mehr Atrophie des gesamten Gehirns und des Hippocampus wie auch Zunahme der Ventrikelgröße im MRT als die 40 Probanden mit höheren  $A\beta_{1-42}$ -

Liquorkonzentrationen. Dies untermauert die Theorie, dass erniedrigtes  $A\beta_{1-42}$  nicht nur ein Marker für erhöhtes Demenzrisiko ist, sondern auch ein Hinweis auf einen bereits stattfindenden neurodegenerativen Prozess sein kann (Schott et al. 2010).

Fagan und Kollegen konnten niedrigere  $A\beta_{1-42}$ -Werte im Liquor von Personen ohne Demenz und MCI messen, bei denen im PIB-PET nachweisbare Amyloidplaques im Gehirn zu finden waren (Fagan et al. 2007).

Der Zusammenhang zwischen  $\beta$ -Amyloid im Liquor und im Blutplasma ist jedoch unklar und wird kontrovers diskutiert.

Kawarabayashi et al. folgern aus ihren Beobachtungen am tg2576 Mausmodell, dass ein Equilibrium besteht zwischen dem sich im Gehirn ablagernden Amyloid und dem sowohl im Liquor als auch im Plasma nachweisbaren  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$  (Kawarabayashi et al. 2001b). Dabei beziehen sie sich auf die Theorie von Ghersi-Egea und Kollegen, die besagt, dass die aus dem Gehirn stammenden Amyloid- $\beta$ -Peptide über den Liquor direkt und zu einem großen Teil ins Blut transportiert werden (Ghersi-Egea et al. 1996). Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien keine Korrelation zwischen Liquor- und Plasma- $\beta$ -Amyloid gefunden (Mehta et al. 2000; Vanderstichele et al. 2000). Zudem hängt die Menge an Amyloid- $\beta$  im Plasma offenbar auch von der Funktion von Leber und Niere ab, die in physiologischer Weise zu dessen Elimination beitragen. (Galasko, Golde 2013).

Auch über die Herkunft des Amyloids in Liquor und Plasma gibt es konträre Theorien, nach denen das Amyloid im Plasma aus den Thrombozyten stammt, das im zentralen Nervensystem und somit auch im Liquor hingegen aus Neuronen (Chen et al. 1995). Demnach wird auch eine Beteiligung von  $\beta$ -Amyloid in der Pathophysiologie der arteriosklerotischen Plaques, die zu Myokardinfarkten und Schlaganfällen führen können, vermutet (Laske et al. 2010).

Unumstritten ist jedoch die große Bedeutung des  $\beta$ -Amyloids im neurodegenerativen Prozess bei Alzheimerdemenz im Allgemeinen.

Unterstrichen wird dies durch den Nachweis des Zusammenhangs zwischen der Ursache familiärer autosomal-dominant erblicher Alzheimervarianten und der  $\beta$ -Amyloid-Theorie: Durch die Mutationen des Amyloid-Precursor-Proteins bzw. des Presenilin 1 oder 2 erhöht sich die  $A\beta_{1-42}$ -Produktion in den Neuronen im Laufe des Lebens deutlich

(Selkoe 1999). Auch das Vorhandensein von einem oder beiden Allelen des Apolipoprotein E4 wird mit Amyloid- $\beta$  assoziiert, denn diese Allelträger zeigen deutlich mehr Amyloidablagerung im Gehirn, was wohl am verminderten Abbau (Kim et al. 2009) oder der vermehrten Aggregation von  $\beta$ -Amyloid beim Vorliegen von ApoE4 liegen könnte (Tiraboschi et al. 2004).

$\beta$ -Amyloidplaques lassen sich bereits in einem sehr frühen Stadium dieses Prozesses nachweisen und das bevor andere Pathologien wie neurofibrilläre Strukturen nachgewiesen werden können (Näslund et al.). Dies unterstreicht die Bedeutung von  $\beta$ -Amyloid als einen Marker der erst beginnenden Neurodegeneration. Bedeutende Ablagerung von Beta-Amyloid scheint zu einem Zeitpunkt zu geschehen, an dem noch keine klinisch nachweisbaren Symptome einer dementiellen Entwicklung vorliegen (Jack et al. 2009). In derselben Studie wie oben erwähnt konnten Näslund und Kollegen auch belegen, dass die Progression vom asymptomatischen zum symptomatischen Stadium und die damit verbundene Progression der Demenz eindeutig mit dem im Gehirn nachweisbaren Anstieg von Amyloid- $\beta$  zusammenhängt (Näslund et al.). Zudem konnte gezeigt werden, dass Personen mit MCI mit im PIB-PET nachweisbaren Amyloidplaques ein deutlich erhöhtes Risiko haben, zu Alzheimerdemenz zu konvertieren, als MCI-Patienten, bei denen im PIB-PET keine Amyloidplaques nachgewiesen werden konnten (Okello et al. 2009).

### **4.6 Zusammenfassung und Ausblick**

Es ist vor allem für die zukünftig Betroffenen wie auch für die gesamte immer älter werdende Gesellschaft von großer Bedeutung, Biomarker zu definieren, die Hochrisikopopulationen für Neurodegeneration eingrenzen können.

Zum einen kann so Personen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in den folgenden Jahren an Demenz erkranken werden, die optimale etablierte medizinische, psychologische und soziale Unterstützung zuteilwerden, zum anderen ist diese Gruppe von besonderer Bedeutung bei der Suche nach neuen therapeutischen Strategien. Innovative Ansätze wie die Amyloid- $\beta$ -Immuntherapie (Hock et al. 2003) könnten beispielsweise so am Anfang eines neurodegenerativen Prozesses zum Einsatz kommen.

Auf Grund zahlreicher histopathologischer Untersuchungen, die belegen, dass das olfaktorische System sehr früh im neurodegenerativen Prozess involviert ist, und umfangreicher Datenlage, der zufolge das Symptom Hyposmie eindeutig mit Alzheimerdemenz, Mild Cognitive Impairment oder der erhöhten Wahrscheinlichkeit, daran zu erkranken, assoziiert ist, ist davon auszugehen, dass Hyposmie ein zuverlässiges Kriterium ist, eine Gruppe von Personen mit erhöhtem Risiko für Demenz zu identifizieren.

Nun konnte bei der im Rahmen der TREND-Studie untersuchten Kohorte mit idiopathischer Hyposmie zudem eine Erhöhung des  $A\beta_{1-40}$ -Plasmawertes gefunden werden. Diese Erhöhung kann ein mögliches Zeichen für eine weitere Risikoerhöhung für eine dementielle Entwicklung sein.

Noch besser vorhersagen würde dies jedoch die Erhöhung von  $A\beta_{1-40}$  bei gleichzeitiger Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$ , also das sinkende Verhältnis  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ . Diese Ratio erwies sich laut Graff-Radford und Kollegen als genauso aussagekräftig wie das Vorliegen eines Apolipoprotein-E-Trägerstatus und sogar aussagekräftiger als die positive Familienanamnese bezüglich Alzheimerdemenz für die Identifikation von Personen mit erhöhtem und unmittelbar bevorstehendem Risiko für MCI oder AD (Graff-Radford et al. 2007).

Für die kommenden Follow-Up-Untersuchungen dieser Kohorte ist ein solches Ergebnis nicht unwahrscheinlich, auch ist eine erhöhte Rate an Konversionen zu MCI bei dieser Gruppe zu erwarten.

Dies ist laut aktueller Datenlage in der Literatur die erste veröffentlichte Studie, die eine Kombination dieser beiden Prodromalmarker untersucht hat. Es könnte also die Kombination von  $A\beta$ -Ratio und Hyposmie als Screeningkriterium die Treffsicherheit bei der Identifizierung einer Hochrisikokohorte für Alzheimerdemenz erhöhen.

## 5. Zusammenfassung

In einer immer älter werdenden Gesellschaft betreffen neurodegenerative Erkrankungen einen immer größeren Teil der Menschen. Alzheimerdemenz ist demnach eine immer häufiger werdende Erkrankung des höheren und hohen Lebensalters.

Um ein besseres Verständnis für diese Erkrankung zu gewinnen, sind die neuropathologischen Entstehungsmechanismen und Kennzeichen der Alzheimerdemenz seit längerer Zeit ein zentraler Gegenstand der Forschung.

Neurofibrillen aus Tau-Protein und Plaques aus  $\beta$ -Amyloid im Cerebrum sind kennzeichnend für die Alzheimerdemenz, ebenso die Volumenabnahme bestimmter Hirnregionen wie des Temporallappens oder Hippocampus. Typisch ist auch ein zeitlich abgestufter Befall bestimmter Hirnregionen, wobei hier zunächst vor allem die entwicklungsgeschichtlich ältesten Hirnregionen betroffen sind, zu denen auch das olfaktorische System gehört.

Neurofibrillen und  $\beta$ -Amyloidplaques sind charakteristische neuropathologische Funde bei Alzheimerdemenz, lassen sich aber erst postmortem nachweisen. Neben klinischen Kriterien und neuroradiologischen Methoden zur Diagnostik einer Alzheimerdemenz gibt es auch die Möglichkeit der Bestimmung von  $\beta$ -Amyloid und Tau im Liquor cerebrospinalis.

Zudem kann  $\beta$ -Amyloid auch im Blutplasma nachgewiesen werden. Die Erhöhung von  $A\beta_{1-40}$  und die Erniedrigung von  $A\beta_{1-42}$  im Plasma und vor allem ein demnach sinkender Wert im Verhältnis  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  scheint laut unterschiedlicher aktueller Studien ein Indikator für ein erhöhtes Risiko zu sein, an Alzheimerdemenz zu erkranken. Bei Personen mit idiopathischer Hyposmie scheint das Risiko ebenfalls erhöht zu sein. Auch das Vorliegen geringer kognitiver Defizite im Sinne eines Mild Cognitive Impairment (MCI) kann zu vermehrtem Auftreten von Alzheimerdemenz führen.

Im vorliegenden Teil der TREND-Studie konnten bei Personen mit idiopathischer Hyposmie mit durchschnittlichen  $A\beta_{1-40}$ -Plasmawerten von  $204.3 \pm 36.2$  pg/ml

signifikant höhere Messwerte im Vergleich zur alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe mit durchschnittlichen  $A\beta_{1-40}$ -Plasmawerten von  $193.6 \pm 44.2$  pg/ml zum Zeitpunkt der ersten Probenentnahme im Rahmen der TREND-Studie erhoben werden. Bei diesen Personen mit durch die bestehende Hyposmie bereits vorliegender Risikoerhöhung für die Entwicklung von Alzheimerdemenz konnte demnach bei erhöhten  $A\beta_{1-40}$ -Plasmawerten eine mögliche weitere Erhöhung des Risikos gezeigt werden.

Um ein Hochrisikokollektiv für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz für frühzeitige Therapie und weitere Forschung zu definieren, muss nach einfach zu erfassenden Risiko- und Biomarkern gesucht werden. Hierzu kann ein Screening auf das Vorliegen einer Hyposmie oder eines MCI dienen.

Die Wertigkeit der Erfassung der  $A\beta_{1-40}$ - und  $A\beta_{1-42}$ -Plasmawerte muss noch in weiteren Studien evaluiert werden, wobei hier vor allem eine Verlaufsbeobachtung über einen längeren Zeitraum nötig ist. Durch die Kombination verschiedener Risiko- und Biomarker sollte dann eine Risikoerhöhung noch zuverlässiger ermittelt werden können.

## 6. Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimerdemenz
ADS-L	Allgemeine Depressionsskala
ApoE-Gen	Apolipoprotein Epsilon-Gen
APP	Amyloid Precursor Protein
BDI	Beck'sche Depressionsinventar
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CT	Computer-Tomographie
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FA	Familienanamnese
FAD	Familiäre Alzheimerdemenz
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
GDS	Geriatrische Depressionsskala
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMD	Mild Motor Deficit

MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PD	Parkinson Disease
PDSS	Parkinson's disease Sleep Scale
PIB-PET	Pittsburgh Compound B-Positronen-Emissions-Tomographie
PS1	Präsenilin 1
PS2	Präsenilin 2
RBD	REM Sleep Behavior Disorder (REM-Schlafstörung)
RBD-SQ	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
REM-Schlafstörung	Rapid-Eye-Movement-Schlafstörung
SALOME	Sekundärprävention affektiver Störungen bei Älteren mittels normobarer Oxygenierung oder moderatem Ausdauertraining
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SWLS	Satisfaction with Life Scale
TCS	Transkranielle Sonographie
TMT	Trail-Making-Test
TREND-Studie	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neuro Degeneration
UKPP	Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale

## **6.2 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Statistische Ergebnisse der Kohorte mit Hyposmie
Tabelle 2:	Statistische Ergebnisse der $\beta$ -Amyloid-Plasmawerte

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Die Abbildung zeigt zwei senile Plaques sowie in der Mitte dazwischen eine neurofibrilläre Struktur. Microphotographie aus dem temporalen Kortex eines Patienten mit AD. (Modifizierte Bielschowsky-Färbung, Original-Vergrößerung, 400x)
- Abbildung 2: Verteilungsmuster der neurofibrillären Strukturen nach Braak
- Abbildung 3: Verteilungsmuster der Amyloidablagerungen nach Braak
- Abbildung 4: Vereinfachter Verlauf klinischer Symptome bei dementieller Entwicklung vom Alzheimer Typ
- Abbildung 5: Tractus olfactorius mit Riechbahn
- Abbildung 6: Design der Studie und Kohorteneinteilung
- Abbildung 7:  $A\beta_{1-40}$ -Plasmakonzentration der Hyposmiker im Vergleich zu den Kontrollen
- Abbildung 8:  $A\beta_{1-42}$ -Plasmakonzentration bei den Hyposmikern im Vergleich zu den Kontrollen
- Abbildung 9:  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Ratio der Hyposmiker im Vergleich zu den Kontrollen
- Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der  $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$ -Plasmakonzentration

## 6.4 Untersuchungsunterlagen

### 6.4.1 Sniffin´ Sticks



*aus Produktkatalog  
Burghart Messtechnik GmbH  
Tinsdaler Weg 175  
22880 Wedel  
Deutschland*

## 7. Literaturverzeichnis

- Andreasen, N.; Minthon, L.; Davidsson, P.; Vanmechelen, E.; Vanderstichele, H.; Winblad, B.; Blennow, K. (2001): Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. In: *Archives of neurology*, Jg. 58, H. 3, S. 373–379.
- Andreasen, Niels; Vanmechelen, Eugene; Vanderstichele, Hugo; Davidsson, Pia; Blennow, Kaj (2003): Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. In: *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, Jg. 179, S. 47–51.
- Annaert, Wim; Strooper, Bart de (2002): A cell biological perspective on Alzheimer's disease. In: *Annual review of cell and developmental biology*, Jg. 18, S. 25–51.
- Apostolova, Liana G.; Dinov, Ivo D.; Dutton, Rebecca A.; Hayashi, Kiralee M.; Toga, Arthur W.; Cummings, Jeffrey L.; Thompson, Paul M. (2006): 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In: *Brain : a journal of neurology*, Jg. 129, H. Pt 11, S. 2867–2873. Online verfügbar unter doi:10.1093/brain/awl274.
- Arbuthnott, K.; Frank, J. (2000): Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, Jg. 22, H. 4, S. 518–528.
- Bach, M.; Nikolaus, T.; Oster, P.; Schlierf, G.: [Diagnosis of depression in the elderly. The "Geriatric Depression Scale"]. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie : Organ der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie*, Jg. 28, H. 1, S. 42–46.
- Bancher, C.; Brunner, C.; Lassmann, H.; Budka, H.; Jellinger, K.; Wiche, G. et al. (1989): Accumulation of abnormally phosphorylated tau precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. In: *Brain research*, Jg. 477, H. 1-2, S. 90–99.
- Barth, S.; Schönknecht, P.; Pantel, J.; Schröder, J. (2005): [Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery]. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, Jg. 73, H. 10, S. 568–576.
- Bähr, Mathias; Duus, Peter; Frotscher, Michael; Küker, Wilhelm (2003): *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie, Funktion, Klinik*. 8., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: G. Thieme.
- Beach, T. G.; Walker, R.; McGeer, E. G. (1989): Patterns of gliosis in Alzheimer's disease and aging cerebrum. In: *Glia*, Jg. 2, H. 6, S. 420–436.
- Bendiske, Jennifer; Bahr, Ben A. (2003): Lysosomal activation is a compensatory response against protein accumulation and associated synaptopathogenesis--an approach for slowing Alzheimer disease? In: *Journal of neuropathology and experimental neurology*, Jg. 62, H. 5, S. 451–463.
- Bennett, D. A.; Schneider, J. A.; Bienias, J. L.; Evans, D. A.; Wilson, R. S. (2005): Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. In: *Neurology*, Jg. 64, H. 5, S. 834–841.

- Berg, D.; Supprian, T.; Hofmann, E.; Zeiler, B.; Jäger, A.; Lange, K. W. et al. (1999): Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. In: *Journal of neurology*, Jg. 246, H. 12, S. 1186–1193.
- Berg, Daniela (2006): Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. In: *Journal of neural transmission. Supplementum*, H. 71, S. 123–132.
- Berg, Daniela (2008): Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. In: *Neuro-degenerative diseases*, Jg. 5, H. 3-4, S. 133–136.
- Berg, Daniela; Godau, Jana; Walter, Uwe (2008): Transcranial sonography in movement disorders. In: *Lancet neurology*, Jg. 7, H. 11, S. 1044–1055.
- Bertram, Lars; Tanzi, Rudolph E. (2008): Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. In: *Nature reviews. Neuroscience*, Jg. 9, H. 10, S. 768–778.
- Bickel, H. aus Wallesch CW, Förstl H, Demenzen, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2012.
- Bierer, L. M.; Hof, P. R.; Purohit, D. P.; Carlin, L.; Schmeidler, J.; Davis, K. L.; Perl, D. P. (1995): Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. In: *Archives of neurology*, Jg. 52, H. 1, S. 81–88.
- Blennow, Kaj; Hampel, Harald; Weiner, Michael; Zetterberg, Henrik (2010): Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. In: *Nature reviews. Neurology*, Jg. 6, H. 3, S. 131–144.
- Bonte, F. J.; Weiner, M. F.; Bigio, E. H.; White, C. L. (2001): SPECT imaging in dementias. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Jg. 42, H. 7, S. 1131–1133.
- Braak, H.; Braak, E. (1991): Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. In: *Acta neuropathologica*, Jg. 82, H. 4, S. 239–259.
- Braak, H.; Vos, R. A. de; Jansen, E. N.; Bratzke, H.; Braak, E. (1998): Neuropathological hallmarks of Alzheimer's and Parkinson's diseases. In: *Progress in brain research*, Jg. 117, S. 267–285.
- Busse, A.; Hensel, A.; Gühne, U.; Angermeyer, M. C.; Riedel-Heller, S. G. (2006): Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. In: *Neurology*, Jg. 67, H. 12, S. 2176–2185.
- Cain, W. S.; Gent, J. F. (1991): Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging. In: *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, Jg. 17, H. 2, S. 382–391.
- Celone, Kim A.; Calhoun, Vince D.; Dickerson, Bradford C.; Atri, Alireza; Chua, Elizabeth F.; Miller, Saul L. et al. (2006): Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, Jg. 26, H. 40, S. 10222–10231. Online verfügbar unter doi:10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006.

- Chaudhuri, K. R.; Pal, S.; DiMarco, A.; Whately-Smith, C.; Bridgman, K.; Mathew, R. et al. (2002): The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Jg. 73, H. 6, S. 629–635.
- Chen, M.; Inestrosa, N. C.; Ross, G. S.; Fernandez, H. L. (1995): Platelets are the primary source of amyloid beta-peptide in human blood. In: *Biochemical and biophysical research communications*, Jg. 213, H. 1, S. 96–103.
- Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol. Aging***19**, 109-116 (1998)
- Crawford, John R.; Henry, Julie D. (2004): The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. In: *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society*, Jg. 43, H. Pt 3, S. 245–265.
- (Dementia in Europe. The Alzheimer Europe Magazine Issue 3).  
May 2009 page 14 download: [www.alzheimer-europe.org/?lm1=C72C92919B10#](http://www.alzheimer-europe.org/?lm1=C72C92919B10#)
- Dermaut, B.; Kumar-Singh, S.; Jonghe, C. de; Cruts, M.; Löfgren, A.; Lübke, U. et al. (2001): Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's disease due to a novel presenilin 1 mutation. In: *Brain : a journal of neurology*, Jg. 124, H. Pt 12, S. 2383–2392.
- Devanand, D. P.; Michaels-Marston, K. S.; Liu, X.; Pelton, G. H.; Padilla, M.; Marder, K. et al. (2000): Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. In: *The American journal of psychiatry*, Jg. 157, H. 9, S. 1399–1405.
- Devanand, Davangere P.; Liu, Xinhua; Tabert, Matthias H.; Pradhaban, Gnanavalli; Cuasay, Katrina; Bell, Karen et al. (2008): Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. In: *Biological psychiatry*, Jg. 64, H. 10, S. 871–879.
- Dickerson, B. C.; Salat, D. H.; Greve, D. N.; Chua, E. F.; Rand-Giovannetti, E.; Rentz, D. M. et al. (2005): Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. In: *Neurology*, Jg. 65, H. 3, S. 404–411. Online verfügbar unter doi:10.1212/01.wnl.0000171450.97464.49.
- Diener, E.; Emmons, R. A.; Larsen, R. J.; Griffin, S. (1985): The Satisfaction With Life Scale. In: *Journal of personality assessment*, Jg. 49, H. 1, S. 71–75.
- Double, Kay L.; Rowe, Dominic B.; Hayes, Michael; Chan, Daniel K. Y.; Blackie, Jeff; Corbett, Alastair et al. (2003): Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. In: *Archives of neurology*, Jg. 60, H. 4, S. 545–549.
- DSM-VI, Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. (Hg.) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – DSM-IV. Göttingen: Hogrefe, 1996
- DSM-V, Falkai, Peter; Wittchen, Hans-Ulrich; Rief, Winfried (Hg.) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-DSM-V. Hogrefe, 2014.

- Eibenstein, A.; Fioretti, A. B.; Simaskou, M. N.; Sucapane, P.; Mearelli, S.; Mina, C. et al. (2005): Olfactory screening test in mild cognitive impairment. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, Jg. 26, H. 3, S. 156–160.
- Ellis, R. J.; Olichney, J. M.; Thal, L. J.; Mirra, S. S.; Morris, J. C.; Beekly, D.; Heyman, A. (1996): Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. In: *Neurology*, Jg. 46, H. 6, S. 1592–1596.
- Engelborghs, Sebastiaan; Vreese, Karen de; van de Castele, Tom; Vanderstichele, Hugo; van Everbroeck, Bart; Cras, Patrick et al. (2008): Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. In: *Neurobiology of aging*, Jg. 29, H. 8, S. 1143–1159.
- Ertekin-Taner, N.; Graff-Radford, N.; Younkin, L. H.; Eckman, C.; Adamson, J.; Schaid, D. J. et al. (2001): Heritability of plasma amyloid beta in typical late-onset Alzheimer's disease pedigrees. In: *Genetic epidemiology*, Jg. 21, H. 1, S. 19–30.
- Eschweiler, Gerhard W.; Leyhe, Thomas; Klöppel, Stefan; Hüll, Michael (2010): New developments in the diagnosis of dementia. In: *Deutsches Ärzteblatt international*, Jg. 107, H. 39, S. 677–683.
- Fagan, Anne M.; Roe, Catherine M.; Xiong, Chengjie; Mintun, Mark A.; Morris, John C.; Holtzman, David M. (2007): Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. In: *Archives of neurology*, Jg. 64, H. 3, S. 343–349.
- Fang, Fang; Xu, Qun; Park, Yikyung; Huang, Xuemei; Hollenbeck, Albert; Blair, Aaron et al. (2010): Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 25, H. 9, S. 1157–1162.
- Farlow, M. R. (2009): Treatment of mild cognitive impairment (MCI). In: *Current Alzheimer research*, Jg. 6, H. 4, S. 362–367.
- Flicker, C.; Ferris, S. H.; Reisberg, B. (1991): Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. In: *Neurology*, Jg. 41, H. 7, S. 1006–1009.
- Forlenza, Orestes V.; Diniz, Breno S.; Gattaz, Wagner F. (2010): Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. In: *BMC medicine*, Jg. 8, S. 89. Online verfügbar unter doi: 10.1186/1741-7015-8-89.
- Fukumoto, Hiroaki; Tennis, Marsha; Locascio, Joseph J.; Hyman, Bradley T.; Growdon, John H.; Irizarry, Michael C. (2003): Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid beta-protein levels. In: *Archives of neurology*, Jg. 60, H. 7, S. 958–964.
- Gaig, Carles; Tolosa, Eduardo (2009): When does Parkinson's disease begin? In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 24 Suppl 2, S. S656-64.
- Galasko, Douglas; Golde, Todd E. (2013): Biomarkers for Alzheimer's disease in plasma, serum and blood - conceptual and practical problems. In: *Alzheimer's research & therapy*, Jg. 5, H. 2, S. 10. Online verfügbar unter doi:10.1186/alzrt164.
- Gao, Carol Man; Yam, Alice Y.; Wang, Xuemei; Magdangal, Erika; Salisbury, Cleo; Peretz, David et al. (2010): A $\beta$ 40 oligomers identified as a potential biomarker for the

- diagnosis of Alzheimer's disease. In: PloS one, Jg. 5, H. 12, S. e15725. Online verfügbar unter doi:10.1371/journal.pone.0015725.
- Gherzi-Egea, J. F.; Gorevic, P. D.; Ghiso, J.; Frangione, B.; Patlak, C. S.; Fenstermacher, J. D. (1996): Fate of cerebrospinal fluid-borne amyloid beta-peptide: rapid clearance into blood and appreciable accumulation by cerebral arteries. In: Journal of neurochemistry, Jg. 67, H. 2, S. 880–883.
- Glenner, G. G.; Wong, C. W. (1984): Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. In: Biochemical and biophysical research communications, Jg. 120, H. 3, S. 885–890.
- Goetz, Christopher G.; Tilley, Barbara C.; Shaftman, Stephanie R.; Stebbins, Glenn T.; Fahn, Stanley; Martinez-Martin, Pablo et al. (2008): Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. In: Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, Jg. 23, H. 15, S. 2129–2170.
- Graff-Radford, Neill R.; Crook, Julia E.; Lucas, John; Boeve, Bradley F.; Knopman, David S.; Ivnik, Robert J. et al. (2007): Association of low plasma Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. In: Archives of neurology, Jg. 64, H. 3, S. 354–362.
- Graves, A. B.; Bowen, J. D.; Rajaram, L.; McCormick, W. C.; McCurry, S. M.; Schellenberg, G. D.; Larson, E. B. (1999): Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E ε<sub>4</sub> status. In: Neurology, Jg. 53, H. 7, S. 1480–1487.
- Gravina, S. A.; Ho, L.; Eckman, C. B.; Long, K. E.; Otvos, L.; Younkin, L. H. et al. (1995): Amyloid beta protein (Aβ) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at Aβ<sub>40</sub> or Aβ<sub>42</sub>(43). In: The Journal of biological chemistry, Jg. 270, H. 13, S. 7013–7016.
- Greenberg, Steven M.; Gurol, M. Edip; Rosand, Jonathan; Smith, Eric E. (2004): Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. In: Stroke; a journal of cerebral circulation, Jg. 35, H. 11 Suppl 1, S. 2616–2619.
- Haass, C.; Selkoe, D. J. (1993): Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. In: Cell, Jg. 75, H. 6, S. 1039–1042.
- Hautzinger, M. (1991): [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. In: Der Nervenarzt, Jg. 62, H. 11, S. 689–696.
- He, Jue; Qiao, Jin-Ping; Zhu, Shenghua; Xue, Mengzhou; Chen, Wenwu; Wang, Xinchun et al. (2013): Serum β-amyloid peptide levels spike in the early stage of Alzheimer-like plaque pathology in an APP/PS1 double transgenic mouse model. In: Current Alzheimer research, Jg. 10, H. 9, S. 979–986.
- Hock, Christoph; Konietzko, Uwe; Streffer, Johannes R; Tracy, Jay; Signorell, Andri; Müller-Tillmanns, Brizza et al. (2003): Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. In: Neuron, Jg. 38, H. 4, S. 547-554.
- Hummel, T.; Barz, S.; Pauli, E.; Kobal, G. (1998): Chemosensory event-related potentials change with age. In: Electroencephalography and clinical neurophysiology, Jg. 108, H. 2, S. 208–217.

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. In: European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, Jg. 264, H. 3, S. 237–243.

Hy, L. X.; Keller, D. M. (2000): Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. In: Neurology, Jg. 55, H. 2, S. 198–204.

Iranzo, Alex; Molinuevo, José Luis; Santamaría, Joan; Serradell, Mónica; Martí, María José; Valldeoriola, Francesc; Tolosa, Eduard (2006): Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. In: Lancet neurology, Jg. 5, H. 7, S. 572–577.

Iwatsubo, T.; Mann, D. M.; Odaka, A.; Suzuki, N.; Ihara, Y. (1995): Amyloid beta protein (A beta) deposition: A beta 42(43) precedes A beta 40 in Down syndrome. In: Annals of neurology, Jg. 37, H. 3, S. 294–299.

Jack, C. R.; Petersen, R. C.; Xu, Y. C.; O'Brien, P. C.; Smith, G. E.; Ivnik, R. J. et al. (1999): Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. In: Neurology, Jg. 52, H. 7, S. 1397–1403.

Jack, C. R.; Shiung, M. M.; Weigand, S. D.; O'Brien, P. C.; Gunter, J. L.; Boeve, B. F. et al. (2005): Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. In: Neurology, Jg. 65, H. 8, S. 1227–1231.

Jack, Clifford R.; Lowe, Val J.; Senjem, Matthew L.; Weigand, Stephen D.; Kemp, Bradley J.; Shiung, Maria M. et al. (2008): 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. In: Brain: a journal of neurology, Jg. 131, H. Pt 3, S. 665–680. Online verfügbar unter doi:10.1093/brain/awm336.

Jack, Clifford R.; Lowe, Val J.; Weigand, Stephen D.; Wiste, Heather J.; Senjem, Matthew L.; Knopman, David S. et al. (2009): Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. In: Brain: a journal of neurology, Jg. 132, H. Pt 5, S. 1355–1365.

Jicha, Gregory A.; Carr, Sarah A. (2010): Conceptual evolution in Alzheimer's disease: implications for understanding the clinical phenotype of progressive neurodegenerative disease. In: Journal of Alzheimer's disease: JAD, Jg. 19, H. 1, S. 253–272.

Jucker, Mathias; Walker, Lary C. (2013): Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. In: Nature, Jg. 501, H. 7465, S. 45–51. Online verfügbar unter doi:10.1038/nature12481.

Kane, M. D.; Lipinski, W. J.; Callahan, M. J.; Bian, F.; Durham, R. A.; Schwarz, R. D. et al. (2000): Evidence for seeding of beta -amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in beta -amyloid precursor protein-transgenic mice. In: The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, Jg. 20, H. 10, S. 3606–3611.

Kawarabayashi, T.; Younkin, L. H.; Saido, T. C.; Shoji, M.; Ashe, K. H.; Younkin, S. G. (2001a): Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in

- the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, Jg. 21, H. 2, S. 372–381.
- Kawarabayashi, T.; Younkin, L. H.; Saido, T. C.; Shoji, M.; Ashe, K. H.; Younkin, S. G. (2001b): Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, Jg. 21, H. 2, S. 372–381.
- Kesslak, J. P.; Nalcioglu, O.; Cotman, C. W. (1991): Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. In: *Neurology*, Jg. 41, H. 1, S. 51–54.
- Killiany, R. J.; Hyman, B. T.; Gomez-Isla, T.; Moss, M. B.; Kikinis, R.; Jolesz, F. et al. (2002): MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. In: *Neurology*, Jg. 58, H. 8, S. 1188–1196.
- Kim, Jungsu; Basak, Jacob M.; Holtzman, David M. (2009): The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. In: *Neuron*, Jg. 63, H. 3, S. 287–303.
- Klenk, J.; Becker, C.; Lieken, F.; Nicolai, S.; Maetzler, W.; Alt, W. et al. (2010): Comparison of acceleration signals of simulated and real-world backward falls. In: *Medical engineering & physics*.
- Klunk, William E.; Engler, Henry; Nordberg, Agneta; Wang, Yanming; Blomqvist, Gunnar; Holt, Daniel P. et al. (2004): Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. In: *Annals of neurology*, Jg. 55, H. 3, S. 306–319. Online verfügbar unter doi:10.1002/ana.20009.
- Knopman, D. S.; DeKosky, S. T.; Cummings, J. L.; Chui, H.; Corey-Bloom, J.; Relkin, N. et al. (2001): Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology*, Jg. 56, H. 9, S. 1143–1153.
- Kobal, G.; Hummel, T.; Sekinger, B.; Barz, S.; Roscher, S.; Wolf, S. (1996): "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. In: *Rhinology*, Jg. 34, H. 4, S. 222–226.
- Kobal, G.; Klimek, L.; Wolfensberger, M.; Gudziol, H.; Temmel, A.; Owen, C. M. et al. (2000): Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. In: *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, Jg. 257, H. 4, S. 205–211.
- Korf, Esther S. C.; Wahlund, Lars-Olof; Visser, Pieter Jelle; Scheltens, Philip (2004): Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. In: *Neurology*, Jg. 63, H. 1, S. 94–100.
- Kovács, T.; Cairns, N. J.; Lantos, P. L. (1999): beta-amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease. In: *Neuropathology and applied neurobiology*, Jg. 25, H. 6, S. 481–491.

- Kovács, T.; Cairns, N. J.; Lantos, P. L. (2001): Olfactory centres in Alzheimer's disease: olfactory bulb is involved in early Braak's stages. In: *Neuroreport*, Jg. 12, H. 2, S. 285–288.
- Kuperstein, Inna; Broersen, Kerensa; Benilova, Iryna; Rozenski, Jef; Jonckheere, Wim; Debulpaep, Maja et al. (2010): Neurotoxicity of Alzheimer's disease A $\beta$  peptides is induced by small changes in the A $\beta$ 42 to A $\beta$ 40 ratio. In: *The EMBO journal*, Jg. 29, H. 19, S. 3408–3420.
- Langbaum, Jessica B. S.; Chen, Kewei; Lee, Wendy; Reschke, Cole; Bandy, Dan; Fleisher, Adam S. et al. (2009): Categorical and correlational analyses of baseline fluorodesoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). In: *NeuroImage*, Jg. 45, H. 4, S. 1107–1116. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.072.
- Laske, Christoph; Sopova, Kateryna; Gkotsis, Christos; Eschweiler, Gerhard W.; Straten, Guido; Gawaz, Meinrad et al. (2010): Amyloid-beta Peptides in Plasma and Cognitive Decline After 1 Year Follow-Up in Alzheimer's Disease Patients. In: *Journal of Alzheimer's disease: JAD*.
- Lee, V. M.; Balin, B. J.; Otvos, L.; Trojanowski, J. Q. (1991): A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. In: *Science (New York, N.Y.)*, Jg. 251, H. 4994, S. 675–678.
- Lee, V. M.; Goedert, M.; Trojanowski, J. Q. (2001): Neurodegenerative tauopathies. In: *Annual review of neuroscience*, Jg. 24, S. 1121–1159.
- Léhéricy, S.; Baulac, M.; Chiras, J.; Piérot, L.; Martin, N.; Pillon, B. et al. (1994): Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. In: *AJNR. American journal of neuroradiology*, Jg. 15, H. 5, S. 929–937.
- Leitfaden für die Einteilung der Risiko-Kohorten (Depression, Hyposmie, RBD) sowie der MCI/MMI-/PD-Gruppen/TREND Studie/Stand 2013.
- Leitlinien der DGN - S3-Leitlinie Demenzen, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, online verfügbar unter [www.dgn.org/component/content/article/18-leitlinien/1192-leitlinien-der-dgn-s3-leitlinie-demenzen.html?q=demenz](http://www.dgn.org/component/content/article/18-leitlinien/1192-leitlinien-der-dgn-s3-leitlinie-demenzen.html?q=demenz)
- Leon, M. J. de; DeSanti, S.; Zinkowski, R.; Mehta, P. D.; Pratico, D.; Segal, S. et al. (2006): Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. In: *Neurobiology of aging*, Jg. 27, H. 3, S. 394–401.
- Leon, M. J. de; Klunk, William (2006): Biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease. In: *Lancet neurology*, Jg. 5, H. 3, S. 198–199. Online verfügbar unter doi:10.1016/S1474-4422(06)70357-X
- Lewczuk, P.; Kornhuber, J.; Vanmechelen, E.; Peters, O.; Heuser, I.; Maier, W. et al. (2010): Amyloid beta peptides in plasma in early diagnosis of Alzheimer's disease: A multicenter study with multiplexing. In: *Experimental neurology*, Jg. 223, H. 2, S. 366–370. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.expneurol.2009.07.024
- Lin, H.; Bhatia, R.; Lal, R. (2001): Amyloid beta protein forms ion channels: implications for Alzheimer's disease pathophysiology. In: *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, Jg. 15, H. 13, S. 2433–2444.

- Lin, Michael T.; Beal, M. Flint (2006): Alzheimer's APP mangles mitochondria. In: *Nature medicine*, Jg. 12, H. 11, S. 1241–1243.
- Lobo, A.; Launer, L. J.; Fratiglioni, L.; Andersen, K.; Di Carlo, A.; Breteler, M. M. et al. (2000): Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. In: *Neurology*, Jg. 54, H. 11 Suppl 5, S. S4-9.
- Maier, C.; Baron, R.; Tölle, T. R.; Binder, A.; Birbaumer, N.; Birklein, F. et al. (2010): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. In: *Pain*, Jg. 150, H. 3, S. 439–450.
- Mandelkow, E. M.; Mandelkow, E. (1998): Tau in Alzheimer's disease. In: *Trends in cell biology*, Jg. 8, H. 11, S. 425–427.
- Mayeux, R.; Honig, L. S.; Tang, M-X; Manly, J.; Stern, Y.; Schupf, N.; Mehta, P. D. (2003): Plasma A[ $\beta$ ]40 and A[ $\beta$ ]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. In: *Neurology*, Jg. 61, H. 9, S. 1185–1190.
- Mayeux, R, Schupf, N. (2011): Blood-based biomarkers for Alzheimer`s Disease: Plasma A[ $\beta$ ]40 and A[ $\beta$ ]42, and Genetics Variants. In: *Neurobiol Aging*, Jg.32 (Suppl 1), S. 10-19. Doi: 10.1061/j.neurobiolaging.2011.09.004.
- Mehta, P. D.; Pirttilä, T.; Mehta, S. P.; Sersen, E. A.; Aisen, P. S.; Wisniewski, H. M. (2000): Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. In: *Archives of neurology*, Jg. 57, H. 1, S. 100–105.
- Meshulam, R. I.; Moberg, P. J.; Mahr, R. N.; Doty, R. L. (1998): Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. In: *Archives of neurology*, Jg. 55, H. 1, S. 84–90.
- Mitchell, Alex J. (2009): A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. In: *Journal of psychiatric research*, Jg. 43, H. 4, S. 411–431. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.jpsychires.2008.04.014.
- Modrego, Pedro J. (2006): Predictors of conversion to dementia of probable Alzheimer type in patients with mild cognitive impairment. In: *Current Alzheimer research*, Jg. 3, H. 2, S. 161–170.
- Morris, J. C.; Mohs, R. C.; Rogers, H.; Fillenbaum, G.; Heyman, A. (1988): Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. In: *Psychopharmacology bulletin*, Jg. 24, H. 4, S. 641–652.
- Morris, J. C.; Storandt, M.; Miller, J. P.; McKeel, D. W.; Price, J. L.; Rubin, E. H.; Berg, L. (2001): Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. In: *Archives of neurology*, Jg. 58, H. 3, S. 397–405.
- Morris, John C.; Roe, Catherine M.; Grant, Elizabeth A.; Head, Denise; Storandt, Martha; Goate, Alison M. et al. (2009): Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. In: *Archives of neurology*, Jg. 66, H. 12, S. 1469–1475.
- Morrison, J. H.; Hof, P. R. (1997): Life and death of neurons in the aging brain. In: *Science (New York, N.Y.)*, Jg. 278, H. 5337, S. 412–419.

Mosconi, Lisa (2005): Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, Jg. 32, H. 4, S. 486–510. Online verfügbar unter doi: 10.1007/s00259-005-1762-7

Murphy, C. (1983): Age-related effects on the threshold, psychophysical function, and pleasantness of menthol. In: *Journal of gerontology*, Jg. 38, H. 2, S. 217–222.

Näslund, J.; Haroutunian, V.; Mohs, R.; Davis, K. L.; Davies, P.; Greengard, P.; Buxbaum, J. D.: Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. In: *JAMA: the journal of the American Medical Association*, Jg. 283, H. 12, S. 1571–1577.

Nicolai, S.; Mirelman, A.; Herman, T.; Zijlstra, A.; Mancini, M.; Becker, C. et al. (2010): Improvement of balance after audio-biofeedback. A 6-week intervention study in patients with progressive supranuclear palsy. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie : Organ der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie*, Jg. 43, H. 4, S. 224–228.

Okello, A.; Koivunen, J.; Edison, P.; Archer, H. A.; Turkheimer, F. E.; Någren, K. et al. (2009): Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. In: *Neurology*, Jg. 73, H. 10, S. 754–760.

Okereke, Olivia I.; Xia, Weiming; Selkoe, Dennis J.; Grodstein, Francine (2009): Ten-year change in plasma amyloid beta levels and late-life cognitive decline. In: *Archives of neurology*, Jg. 66, H. 10, S. 1247–1253.

Olah, Zita; Pakaski, Magdolna; Janka, Zoltan; Kalman, Janos (2012): Marking the markers of Alzheimer's: too good to diagnose, too bad to use? In: *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakológiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, Jg. 14, H. 3, S. 165–176.

Orme, J. G.; Reis, J.; Herz, E. J. (1986): Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. In: *Journal of clinical psychology*, Jg. 42, H. 1, S. 28–33.

Ownby, Raymond L.; Crocco, Elizabeth; Acevedo, Amarilis; John, Vineeth; Loewenstein, David (2006): Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. In: *Archives of general psychiatry*, Jg. 63, H. 5, S. 530–538.

Pearson, R. C. (1996): Cortical connections and the pathology of Alzheimer's disease. In: *Neurodegeneration: a journal for neurodegenerative disorders, neuroprotection, and neurodegeneration*, Jg. 5, H. 4, S. 429–434.

Pearson, R. C.; Esiri, M. M.; Hiorns, R. W.; Wilcock, G. K.; Powell, T. P. (1985a): Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Jg. 82, H. 13, S. 4531–4534.

Pearson, R. C.; Esiri, M. M.; Hiorns, R. W.; Wilcock, G. K.; Powell, T. P. (1985b): Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Jg. 82, H. 13, S. 4531–4534.

- Perl, Daniel P. (2010): Neuropathology of Alzheimer's disease. In: *The Mount Sinai journal of medicine*, New York, Jg. 77, H. 1, S. 32–42.
- Petersen, R. C. (2004): Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In: *Journal of internal medicine*, Jg. 256, H. 3, S. 183–194.
- Petersen, R.C.; Negash, S. (2008): Mild cognitive impairment: an overview. In: *CNS Spectrums*, Jg. 13, H. 1, S. 45-53.
- Petersen, R. C.; Smith, G. E.; Ivnik, R. J.; Tangalos, E. G.; Schaid, D. J.; Thibodeau, S. N. et al. (1995): Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. In: *JAMA: the journal of the American Medical Association*, Jg. 273, H. 16, S. 1274–1278.
- Petersen, R. C.; Smith, G. E.; Waring, S. C.; Ivnik, R. J.; Tangalos, E. G.; Kokmen, E. (1999): Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. In: *Archives of neurology*, Jg. 56, H. 3, S. 303–308.
- Petersen, R. C.; Stevens, J. C.; Ganguli, M.; Tangalos, E. G.; Cummings, J. L.; DeKosky, S. T. (2001): Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology*, Jg. 56, H. 9, S. 1133–1142.
- Petersen, Ronald C.; Thomas, Ronald G.; Grundman, Michael; Bennett, David; Doody, Rachele; Ferris, Steven et al. (2005): Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 352, H. 23, S. 2379–2388.
- Petkova, Aneta T.; Leapman, Richard D.; Guo, Zhihong; Yau, Wai-Ming; Mattson, Mark P.; Tycko, Robert (2005): Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils. In: *Science (New York, N.Y.)*, Jg. 307, H. 5707, S. 262–265. Online verfügbar unter doi:10.1126/science.1105850.
- Pfeifer, L. A.; White, L. R.; Ross, G. W.; Petrovitch, H.; Launer, L. J. (2002): Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. In: *Neurology*, Jg. 58, H. 11, S. 1629–1634.
- Pike, Kerry E.; Savage, Greg; Villemagne, Victor L.; Ng, Steven; Moss, Simon A.; Maruff, Paul et al. (2007): Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. In: *Brain: a journal of neurology*, Jg. 130, H. Pt 11, S. 2837–2844.
- Plotnik, M.; Giladi, N.; Hausdorff, J. M. (2009): Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Jg. 80, H. 3, S. 347–350.
- Ponsen, Mirthe M.; Stoffers, Diederick; Booij, Jan; van Eck-Smit, Berthe L. F.; Wolters, Erik Ch; Berendse, Henk W. (2004): Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. In: *Annals of neurology*, Jg. 56, H. 2, S. 173–181.
- Postuma, R. B.; Gagnon, J. F.; Montplaisir, J. (2010): Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Jg. 81, H. 9, S. 1008–1013.
- Postuma, R. B.; Gagnon, J. F.; Vendette, M.; Fantini, M. L.; Massicotte-Marquez, J.; Montplaisir, J. (2009): Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. In: *Neurology*, Jg. 72, H. 15, S. 1296–1300.

Price, J. L.; Davis, P. B.; Morris, J. C.; White, D. L.: The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. In: *Neurobiology of aging*, Jg. 12, H. 4, S. 295–312.

Reimann, Manja; Friedrich, Constanze; Gasch, Julia; Reichmann, Heinz; Rüdiger, Heinz; Ziemssen, Tjalf (2010): Trigonometric regressive spectral analysis reliably maps dynamic changes in baroreflex sensitivity and autonomic tone: the effect of gender and age. In: *PloS one*, Jg. 5, H. 8, S. e12187.

Reitz, Christiane; Brayne, Carol; Mayeux, Richard (2011): Epidemiology of Alzheimer disease. In: *Nature reviews. Neurology*, Jg. 7, H. 3, S. 137–152.

Rijk, M. C. de; Tzourio, C.; Breteler, M. M.; Dartigues, J. F.; Amaducci, L.; Lopez-Pousa, S. et al. (1997): Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Jg. 62, H. 1, S. 10–15.

Rinne, Juha O.; Nägren, Kjell (2010): Positron emission tomography in at risk patients and in the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. In: *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, Jg. 19, H. 1, S. 291–300.

Rogers, J.; Luber-Narod, J.; Styren, S. D.; Civin, W. H.: Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: relationship to the pathology of Alzheimer's disease. In: *Neurobiology of aging*, Jg. 9, H. 4, S. 339–349.

Rosen, Rebecca F.; Fritz, Jason J.; Dooyema, Jeromy; Cintron, Amarallys F.; Hamaguchi, Tsuyoshi; Lah, James J. et al. (2012): Exogenous seeding of cerebral  $\beta$ -amyloid deposition in  $\beta$ APP-transgenic rats. In: *Journal of neurochemistry*, Jg. 120, H. 5, S. 660–666. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07551.x.

Ross, G. Webster; Petrovitch, Helen; Abbott, Robert D.; Tanner, Caroline M.; Popper, Jordan; Masaki, Kamal et al. (2008): Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. In: *Annals of neurology*, Jg. 63, H. 2, S. 167–173.

Scahill, Rachael I.; Schott, Jonathan M.; Stevens, John M.; Rossor, Martin N.; Fox, Nick C. (2002): Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Jg. 99, H. 7, S. 4703–4707. Online verfügbar unter doi:10.1073/pnas.052587399.

Scheff, S. W.; Price, D. A. (1993): Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. In: *Annals of neurology*, Jg. 33, H. 2, S. 190–199.

Scheuner, D.; Eckman, C.; Jensen, M.; Song, X.; Citron, M.; Suzuki, N. et al. (1996): Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. In: *Nature medicine*, Jg. 2, H. 8, S. 864–870.

Schott, Jonathan M.; Bartlett, Jonathan W.; Fox, Nick C.; Barnes, Josephine (2010): Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A $\beta$ 1-42. In: *Annals of neurology*, Jg. 68, H. 6, S. 825–834.

Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Rude, Jürgen; Voll, Markus (2006): *Kopf und Neuroanatomie. 72 Tabellen.* Stuttgart: Thieme (Prometheus, :

- LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Unter Mitarb. von Jürgen Rude. Ill. von Markus Voll .....).
- Schupf, N.; Patel, B.; Silverman, W.; Zigman, W. B.; Zhong, N.; Tycko, B. et al. (2001): Elevated plasma amyloid beta-peptide 1-42 and onset of dementia in adults with Down syndrome. In: *Neuroscience letters*, Jg. 301, H. 3, S. 199–203.
- Schupf, N.; Zigman, W. B.; Tang, M-X; Pang, D.; Mayeux, R.; Mehta, P.; Silverman, W. (2010): Change in plasma A $\beta$  peptides and onset of dementia in adults with Down syndrome. In: *Neurology*, Jg. 75, H. 18, S. 1639–1644.
- Selkoe, D. J. (1999): Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. In: *Nature*, Jg. 399, H. 6738 Suppl, S. A23-31.
- Serby, M.; Corwin, J.; Conrad, P.; Rotrosen, J. (1985): Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. In: *The American journal of psychiatry*, Jg. 142, H. 6, S. 781–782.
- Shankar, Ganesh M.; Bloodgood, Brenda L.; Townsend, Matthew; Walsh, Dominic M.; Selkoe, Dennis J.; Sabatini, Bernardo L. (2007): Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, Jg. 27, H. 11, S. 2866–2875.
- Silverman, D. H.; Small, G. W.; Chang, C. Y.; Lu, C. S.; Kung Aburto, M. A. de; Chen, W. et al. (2001): Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. In: *JAMA: the journal of the American Medical Association*, Jg. 286, H. 17, S. 2120–2127.
- Song, Fei; Poljak, Anne; Valenzuela, Michael; Mayeux, Richard; Smythe, George A.; Sachdev, Perminder S. (2011): Meta-analysis of plasma amyloid- $\beta$  levels in Alzheimer's disease. In: *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, Jg. 26, H. 2, S. 365–375.
- Spreen, O.; Strauss, E.; (1991): *A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. In: New York, NY: Oxford University Press
- Stephenson, Randolph; Siderowf, Andrew; Stern, Matthew B. (2009): Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 24 Suppl 2, S. S665-70.
- Stiasny-Kolster, Karin; Mayer, Geert; Schäfer, Sylvia; Möller, Jens Carsten; Heinzel-Gutenbrunner, Monika; Oertel, Wolfgang H. (2007): The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 22, H. 16, S. 2386–2393.
- Stoub, T. R.; Bulgakova, M.; Leurgans, S.; Bennett, D. A.; Fleischman, D.; Turner, D. A.; deToledo-Morrell, L. (2005): MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. In: *Neurology*, Jg. 64, H. 9, S. 1520–1524.
- Sunderland, Trey; Linker, Gary; Mirza, Nadeem; Putnam, Karen T.; Friedman, David L.; Kimmel, Lida H. et al.: Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. In: *JAMA: the journal of the American Medical Association*, Jg. 289, H. 16, S. 2094–2103.
- Swan, Gary E.; Carmelli, Dorit: Impaired olfaction predicts cognitive decline in nondemented older adults. In: *Neuroepidemiology*, Jg. 21, H. 2, S. 58–67.

- Tabert, Matthias H.; Liu, Xinhua; Doty, Richard L.; Serby, Michael; Zamora, Diana; Pelton, Gregory H. et al. (2005): A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. In: *Annals of neurology*, Jg. 58, H. 1, S. 155–160.
- Terry, R. D.; Masliah, E.; Salmon, D. P.; Butters, N.; DeTeresa, R.; Hill, R. et al. (1991): Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. In: *Annals of neurology*, Jg. 30, H. 4, S. 572–580.
- Terry, R. D.; Peck, A.; DeTeresa, R.; Schechter, R.; Horoupian, D. S. (1981): Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. In: *Annals of neurology*, Jg. 10, H. 2, S. 184–192.
- Thal, Dietmar R.; Rüb, Udo; Orantes, Mario; Braak, Heiko (2002): Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. In: *Neurology*, Jg. 58, H. 12, S. 1791–1800.
- Tierney, M. C.; Szalai, J. P.; Snow, W. G.; Fisher, R. H.; Tsuda, T.; Chi, H. et al. (1996): A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. In: *Neurology*, Jg. 46, H. 1, S. 149–154.
- Tiraboschi, P.; Hansen, L. A.; Masliah, E.; Alford, M.; Thal, L. J.; Corey-Bloom, J. (2004): Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. In: *Neurology*, Jg. 62, H. 11, S. 1977–1983.
- Tycko, Robert; Wickner, Reed B. (2013): Molecular structures of amyloid and prion fibrils: consensus versus controversy. In: *Accounts of chemical research*, Jg. 46, H. 7, S. 1487–1496. Online verfügbar unter doi: 10.1021/ar300282r.
- van Dijk, Ewoud J.; Prins, Niels D.; Vermeer, Sarah E.; Hofman, Albert; van Duijn, Cornelia M.; Koudstaal, Peter J.; Breteler, Monique M. B. (2004): Plasma amyloid beta, apolipoprotein E, lacunar infarcts, and white matter lesions. In: *Annals of neurology*, Jg. 55, H. 4, S. 570–575.
- van Oijen, Marieke; Hofman, Albert; Soares, Holly D.; Koudstaal, Peter J.; Breteler, Monique M. B. (2006): Plasma Aβ(1-40) and Aβ(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. In: *Lancet neurology*, Jg. 5, H. 8, S. 655–660.
- Vanderstichele, H.; van Kerschaver, E.; Hesse, C.; Davidsson, P.; Buyse, M. A.; Andreasen, N. et al. (2000): Standardization of measurement of beta-amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid and plasma. In: *Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, Jg. 7, H. 4, S. 245–258.
- Waldemar, G.; Dubois, B.; Emre, M.; Georges, J.; McKeith, I. G.; Rossor, M. et al. (2007): Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. In: *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, Jg. 14, H. 1, S. e1-26.
- Walsh, Dominic M.; Selkoe, Dennis J. (2004): Oligomers on the brain: the emerging role of soluble protein aggregates in neurodegeneration. In: *Protein and peptide letters*, Jg. 11, H. 3, S. 213–228.

- Wang, Qing-Song; Tian, Lin; Huang, Yong-Lu; Qin, Song; He, Long-Quan; Zhou, Jiang-Ning (2002): Olfactory identification and apolipoprotein E epsilon 4 allele in mild cognitive impairment. In: *Brain research*, Jg. 951, H. 1, S. 77–81.
- Wang, Tao; Xiao, Shifu; Liu, Yuanyuan; Lin, Zhiguang; Su, Ning; Li, Xia et al. (2014): The efficacy of plasma biomarkers in early diagnosis of Alzheimer's disease. In: *International journal of geriatric psychiatry*, Jg. 29, H. 7, S. 713–719. Online verfügbar unter doi:10.1002/gps.4053.
- Warner, M. D.; Peabody, C. A.; Flattery, J. J.; Tinklenberg, J. R. (1986): Olfactory deficits and Alzheimer's disease. In: *Biological psychiatry*, Jg. 21, H. 1, S. 116–118.
- Weiss, Aner; Herman, Talia; Plotnik, Meir; Brozgol, Marina; Maidan, Inbal; Giladi, Nir et al. (2010): Can an accelerometer enhance the utility of the Timed Up & Go Test when evaluating patients with Parkinson's disease? In: *Medical engineering & physics*, Jg. 32, H. 2, S. 119–125.
- Wenning, Gregor K.; Tison, François; Seppi, Klaus; Sampaio, Cristina; Diem, Anja; Yekhlief, Farid et al. (2004): Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 19, H. 12, S. 1391–1402.
- Wesson, Daniel W.; Levy, Efrat; Nixon, Ralph A.; Wilson, Donald A. (2010a): Olfactory dysfunction correlates with amyloid-beta burden in an Alzheimer's disease mouse model. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, Jg. 30, H. 2, S. 505–514.
- Wesson, Daniel W.; Wilson, Donald A.; Nixon, Ralph A. (2010b): Should olfactory dysfunction be used as a biomarker of Alzheimer's disease? In: *Expert review of neurotherapeutics*, Jg. 10, H. 5, S. 633–635.
- Westervelt, Holly James; Carvalho, Janessa; Duff, Kevin (2007): Presentation of Alzheimer's disease in patients with and without olfactory deficits. In: *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, Jg. 22, H. 1, S. 117–122.
- WHO, Dilling H, Mombour W, et al.(2008): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 6. Aufl. Bern, Huber.
- Wilson, R. S.; Arnold, S. E.; Schneider, J. A.; Tang, Y.; Bennett, D. A. (2007a): The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Jg. 78, H. 1, S. 30–35.
- Wilson, Robert S.; Arnold, Steven E.; Schneider, Julie A.; Boyle, Patricia A.; Buchman, Aron S.; Bennett, David A. (2009): Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*, Jg. 1170, S. 730–735.
- Wilson, Robert S.; Schneider, Julie A.; Arnold, Steven E.; Tang, Yuxiao; Boyle, Patricia A.; Bennett, David A. (2007b): Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. In: *Archives of general psychiatry*, Jg. 64, H. 7, S. 802–808.
- Witlox, Joost; Eurelings, Lisa S. M.; Jonghe, Jos F. M. de; Kalisvaart, Kees J.; Eikelenboom, Piet; van Gool, Willem A. (2010): Delirium in elderly patients and the

risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. In: JAMA: the journal of the American Medical Association, Jg. 304, H. 4, S. 443–451.

Wolf, D. S. (1999); Gearing, M.; Snowden, D. A.; Mori, H.; Markesbery, W. R.; Mirra, S. S.: Progression of regional neuropathology in Alzheimer disease and normal elderly: findings from the Nun study. In: Alzheimer disease and associated disorders, Jg. 13, H. 4, S. 226–231.

Wu, Nan; Rao, Xiaoping; Gao, Yunling; Wang, Jie; Xu, Fuqiang (2013): Amyloid- $\beta$  deposition and olfactory dysfunction in an Alzheimer's disease model. In: Journal of Alzheimer's disease: JAD, Jg. 37, H. 4, S. 699–712. Online verfügbar unter doi: 10.3233/JAD-122443.

Younkin, S. G. (1995): Evidence that A beta 42 is the real culprit in Alzheimer's disease. In: Annals of neurology, Jg. 37, H. 3, S. 287–288.

### **8. Danksagung**

Mein herzlicher Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg für Annahme als Doktorandin in ihrem Team, die Möglichkeit der Mitwirkung an einer äußerst interessanten Studie, die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit und die persönliche Hilfe und freundliche Unterstützung, die sie mir jederzeit geboten hat. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Walter Maetzler für seine Beratung und Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

Frau Dr. med. Kathrin Brockmann danke ich ebenso für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas und Verfassung dieser Arbeit.

Auch allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe und allen anderen Mitwirkenden der TREND-Studie gilt mein Dank, insbesondere für ihre Kollegialität und Hilfsbereitschaft.

Zudem möchte ich meiner Familie danken, die mich immer unterstützt hat. Insbesondere danke ich meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben, die immer Interesse am Verlauf sowohl der Datenerhebung im Rahmen der TREND-Studie als auch der Verfassung dieser Arbeit gezeigt haben, immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich immer motiviert haben.

## **9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Promovendin trat 2008 zum Zeitpunkt der Planungsphase der TREND-Studie zur Arbeitsgruppe um Prof. Berg und Prof. Eschweiler hinzu. Sie beteiligte sich aktiv an Design und Planung der Studie, wobei bei zahlreichen Sitzungen der Arbeitsgruppe gemeinsam v.a. die praktische Durchführung der Baseline-Untersuchung mit Einteilung der Stationen zur Testung, die personelle und räumliche Aufteilung und die Erstellung des Zeitplanes zur Testung festgelegt wurden. Die Promovendin beteiligte sich zudem an der Erstellung einer Zeitungsanzeige zur Probandenrekrutierung, verfasste einen Entwurf des Anschreibens zur schriftlichen Information und Werbung der Probanden und nahm an der Gestaltung und Durchführung der Informationsveranstaltungen am Universitätsklinikum Tübingen und am Robert Bosch Krankenhaus in Stuttgart teil.

Die Promovendin beteiligte sich an der Rekrutierung der Probanden für die Baseline-Untersuchung. Hierzu führte sie eine ausführliche Recherche in den Datenbanken der Memory Clinic des Universitätsklinikums für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen (UKPP) sowie der Studie „Sekundärprävention affektiver Störungen bei Älteren mittels normobarer Oxygenierung oder moderatem Ausdauertraining“ (SALOME) des UKPP durch. Die Promovendin nahm aktiv an zahlreichen Treffen der Arbeitsgruppe teil, bei denen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der TREND-Studie festgelegt wurden. Gemäß diesen traf die Promovendin gemeinsam mit anderen Doktoranden und den Studiensekretärinnen eine Vorauswahl an Personen aus diesen Datenbanken. Diese Personen wurden von der Promovendin und weiteren Doktoranden unter Mithilfe der Studiensekretärinnen angeschrieben und schließlich telefonisch kontaktiert. Auch Personen, die sich auf die zuvor in der lokalen Presse geschalteten Anzeigen gemeldet hatten oder durch die Informationsveranstaltungen aufmerksam geworden waren, wurden telefonisch von der Promovendin und weiteren Doktoranden sowie den Studiensekretärinnen kontaktiert. Hierbei erhob die Promovendin im persönlichen Kontakt mit den potentiellen Probanden Informationen zu deren Krankheitsvorgeschichte und Medikamentenanamnese, prüfte die grundlegenden Ein- und Ausschlusskriterien und klärte die potentiellen Probanden über Ziel und Zweck der Studie sowie deren praktische Durchführung auf.

Die Baseline-Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von insgesamt 11 Monaten der Jahre 2009 und 2010 in den Räumlichkeiten der Neurologischen Klinik, der Klinik für Sportmedizin in Tübingen, des Wildermuth Gymnasiums sowie der Volkshochschule und des CVJM in Stuttgart statt. Hierbei führte die Promovendin zusammen mit einem weiteren Doktoranden, Herrn Dr. Raphael Niebler, die gesamte neuropsychologische Testung mittels CERAD und die Erhebung der autonomen Messdaten durch. Die Promovendin selbst testete 300 Probanden, wobei pro Proband circa 30 Minuten für die neuropsychologische Testung mittels CERAD sowie circa 10 Minuten für die Erhebung der autonomen Messdaten benötigt wurden.

Nach Abschluss der Baseline-Untersuchung führte die Promovendin zusammen mit dem oben genannten Doktorandenkollegen die tabellarische Erfassung und Zusammenführung der Rohdaten der neuropsychologischen Testung aller 715 Probanden durch.

Die statistische Auswertung der Daten der Beta-Amyloidplasmakonzentration erfolgte durch Frau Dr. K. Brockmann, Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen. Diesen Prozess begleitete die Promovendin aktiv, z.B. durch Teilnahme an persönlichen Treffen mit der Betreuerin und Treffen mit der Arbeitsgruppe, in denen die statistische Auswertung der Rohdaten der Baseline-Untersuchung der TREND-Studie dargelegt wurde. Die Promovendin nahm regelmäßig an Weiterbildungsveranstaltungen zur TREND-Studie teil („Ideenwerkstatt“) und stellte in diesem Rahmen unter Anleitung durch die Betreuerin die statistischen Aspekte, die Hypothesen und Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mittels PowerPoint-Präsentation vor. Die Entwicklung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit war zuvor selbstständig unter Supervision der Mentorin erfolgt.

Die Erfassung und Auswertung der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten  $A\beta_{1-40}$ - und  $A\beta_{1-42}$ -Plasmakonzentrationen erfolgte durch Herrn Prof. Dr. W. Maetzler, wobei die Promovendin die statistische Aufarbeitung der Daten kontinuierlich und aktiv mitverfolgte.

## Erklärung

---

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Frau Professor Dr. D. Berg und Frau Dr. K. Brockmann verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.06.2016

Eva Grüner