

Aus der
**Abteilung Neurologie
des LVR-Klinikums
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Leitung: Prof. Dr. R. J. Seitz

**Zusammenhang zwischen Neurodestruktionsparametern im
Liquor und Resultaten der neuropsychologischen Testung bei
Patienten mit Verdacht auf Demenz:
Eine monozentrische Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Martin Ludwig Römer
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt

**Herr Janosch, warum geht es
im Leben eigentlich?**



*» Wondrak weiß das: Im Leben geht es
vor allem darum, dass man bei
Windstärke eins nicht gleich umfällt.
Um viel mehr geht es nicht.«*

Zusammenfassung

Auf der Suche nach reliablen Biomarkern für Demenzerkrankungen, die für den Erfolg zukünftiger Therapiemöglichkeiten eine entscheidende Rolle spielen werden, untersuchte diese Studie Zusammenhänge zwischen liquorchemischen Neurodegenerationsmarkern und neuropsychologischen Testergebnissen. Dabei war der Einfluss der Erkrankungsdauer auf diese Zusammenhänge von besonderem Interesse.

Ausgewertet wurden Daten von 190 Patienten mit dem Verdacht auf eine Demenzerkrankung. Basierend auf der Annahme, dass ein Großteil der senilen Demenzen aus multiätiologischen Mischformen resultiert, ließen wir die im Verlauf gestellte Zuordnung zu einer spezifischen Demenzentität bewusst außen vor. Untersucht wurden die Liquorparameter Amyloid- β 1-42 ($A\beta$ 1-42), phosphoryliertes Tau-Protein (pTau), Gesamt-Tau-Protein (tTau), Neuronen-spezifische Enolase (NSE), Protein S100B (S100B) und der Amyloid- β -42/40-Quotient ($A\beta$ -Quotient) sowie die Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-Plus ergänzt um den Uhrentest nach Shulman. Um den Einfluss der Krankheitsdauer mit einzubeziehen, wurde das Patientenkollektiv anhand des Medians der Symptombdauer in zwei Gruppen eingeteilt.

Deutliche Zusammenhänge zeigten sich zwischen $A\beta$ 1-42 und den Gedächtnistestungen. Diese waren in der Frühphase der klinischen Manifestation besonders stark ausgeprägt, aber in der Spätphase praktisch nicht mehr nachweisbar. Für den $A\beta$ -Quotienten und für pTau waren solche Beziehungen zur Gedächtnisfunktion in geringerem Ausmaß ebenfalls nachweisbar. Zwischen den anderen kognitiven Domänen und den Liquorparametern fehlten hingegen relevante Zusammenhänge, das galt auch für die visuell-räumlichen Fähigkeiten. Die Liquorparameter tTau, NSE und S100B zeigten ebenfalls keine relevanten Zusammenhänge zu den neuropsychologischen Testergebnissen.

Die Ergebnisse bestätigen einerseits den Stellenwert von $A\beta$ 1-42 in der Diagnostik von Gedächtnisstörungen und mittelbar das Amyloid-Kaskaden-Modell. Für Störungen anderer kognitiver Domänen inklusive der bei Alzheimer-Demenz häufigen Einschränkungen der visuell-räumlichen Fähigkeiten müssen aber andere Pathomechanismen vermuten werden. Ferner sprechen die fehlenden Zusammenhänge zwischen den unspezifischen Destruktionsparametern tTau, NSE und S100B und den Gedächtnisleistungen gegen eine generelle Neurodegeneration als Ursache für Gedächtnisstörungen.

Summary

In search of reliable biomarkers for dementia, which putatively will play a decisive role for the success of future therapies, this study investigated the relations between the neurodegenerative markers in cerebrospinal fluid (CSF) and neuropsychological test results. In particular the influence of disease duration on these connections was elaborated.

Data of 190 patients with suspected dementia were analysed. Based on the assumption that the majority of senile dementias result from mixed aetiologies, we deliberately did not take clinical diagnosis of a specific dementia entity into account. The CSF parameters amyloid- β 1-42 (A β 1-42), phosphorylated tau protein (pTau), total tau protein (tTau), neuron-specific enolase (NSE), protein S100B (S100B) and the amyloid- β -42/40-quotient (A β -quotient) as well as the results of the neuropsychological test battery CERAD-Plus supplemented by the clock test according to Shulman were analysed. To include the influence of disease duration, the patients were also divided into two groups based on their median symptom duration.

Prominent relations between A β 1-42 and the neuropsychological memory tests were found. These were particularly pronounced in the early phase of the clinical manifestation but were virtually absent in the late phase. Similar relationships to memory function were detectable to a slightly lesser extent for the A β -quotient and for pTau. In contrast, no or not relevant relations were found for the other cognitive domains and the CSF parameters including the visual-spatial deficits. The CSF parameters tTau, NSE and S100B showed neither relevant relations with the neuropsychological test results.

The results substantiate the relevance of A β 1-42 for the diagnosis of memory disorders and indirectly support the so-called amyloid cascade hypothesis. But other pathomechanisms have to be postulated for other cognitive domains including the visual-spatial abilities that are frequently impaired in Alzheimer's dementia. Furthermore, the lack of correlation between the non-specific destruction parameters tTau, NSE and S100B and memory performance argues against general neurodegeneration as the cause of memory impairment.

Abkürzungsverzeichnis

AAT – Aachener Aphasie-Test

A β – Amyloid- β -Peptid

A β 1-40 – Amyloid- β 1-40

A β 1-42 – Amyloid- β 1-42

AD – Alzheimer-Krankheit (*Alzheimer's disease*)

ADAS – *Alzheimer's Disease Assessment Scale*

ALS – amyotrophe Lateralsklerose

ApoE- ϵ 4 – Epsilon-4-Allel im Gen für Apolipoprotein E

APP – Amyloid-Precursor-Protein

BACE1 – β -Sekretase (*β -site of APP cleaving enzyme*)

CAMDEX – *Cambridge Examination for Mental disorders of the Elderly*

CBD – kortikobasale Degeneration

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

CJD – Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (*Creutzfeldt-Jakob-Disease*)

CSF – Liquor cerebrospinalis (*cerebrospinal fluid*)

CT – Computertomografie

DAMP – *damage-associated molecular patterns*

DemTect – *Demenz-Detection-Test*

FDG-PET – Fluor-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie

FTD – Frontotemporale Demenz

FUS – Fused-in-sarcoma-Protein

hFABP – *heart-type fatty-acid-binding protein*

IDE – *Insulin-degrading enzyme*

LRP – *lipoprotein receptor-related protein*

MAPT – Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau (MAPT)

MCI – leichte kognitive Störung (*mild cognitive impairment*)

MMST – *Mini-Mental-Status-Test*

MoCA – *Montreal-Cognitive-Assessment-Test*

MRT – Magnetresonanztomografie

NIA-AA – *National Institute on Aging and Alzheimers Association*
NSE – Neuronen-spezifische Enolase
PET-CT – Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie
PPA – primär-progrediente Aphasie
PSP – Progressive supranukleäre Blickparese (*progressive supranuclear palsy*)
pTau – phosphoryliertes Tau-Protein
tTau – Gesamt-Tau-Protein
SVD – *small vessel disease*
TDP-43 – TAR DNA-bindendes Protein mit einem Molekulargewicht von 43 kDa
VaD – vaskuläre Demenz
VICCCS – *Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study*
YKL-40 – *Chitinase-3-like protein 1*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Demenz und Demenzformen	3
2.1.1. Leichte kognitive Störung	3
2.1.2. Alzheimer-Krankheit (AD)	4
2.1.2.1. Neuropathologie	4
2.1.2.2. Amyloid-Kaskaden-Hypothese	6
2.1.2.3. Klinik	7
2.1.2.4. Diagnostik	9
2.1.2.5. Therapie.....	12
2.1.3. Vaskuläre Demenz	13
2.1.3.1. Klinik	13
2.1.3.2. Pathophysiologie	14
2.1.3.3. Diagnostik	14
2.1.3.4. Therapie.....	15
2.1.4. Frontotemporale Demenzen	15
2.1.4.1. Klinik	16
2.1.4.2. Neuropathologie	18
2.1.4.3. Diagnostik	19
2.1.4.4. Therapie.....	19
2.1.5. Weitere Demenzformen	20
2.2. Demenz- und Destruktionsparameter	20
2.2.1. β -Amyloid und β -Amyloid-Quotient	20
2.2.2. Gesamt-Tau-Protein	22
2.2.3. Phospho-Tau	23
2.2.4. Neuronen-spezifische Enolase	23
2.2.5. S100B	24
2.3. Neuropsychologische Testung.....	25
2.3.1. CERAD	26
2.3.2. Mini-Mental-Status-Test	28
2.3.3. Uhrentest nach Shulman	29
2.4. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten.....	30
2.5. Ziele der Arbeit.....	32

3. Material und Methoden	35
3.1. Patienten	35
3.2. Neuropsychologische Tests	36
3.3. Liquordiagnostik.....	39
3.4. Statistische Auswertung	39
4. Ergebnisse	43
4.1. Deskriptive Statistik	43
4.1.1. Patientenkollektiv.....	43
4.1.2. Neuropsychologische Tests.....	44
4.1.3. Liquorparameter.....	46
4.2. Analytische Statistik.....	49
4.2.1. Multiple lineare Regression	51
4.2.2. Korrelationen.....	59
4.2.3. Mittelwertvergleiche	62
5. Diskussion	79
5.1. Zusammenhänge zwischen Liquorparametern und neuropsychologischen Tests... 80	
5.2. Einfluss der Erkrankungsdauer.....	91
5.3. Stärken und Einschränkungen dieser Arbeit	96
5.4. Schlussfolgerungen und Ausblick	98
6. Literaturverzeichnis	101
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	115
8. Anhang	119

1. Einleitung

Der Einfluss von Demenzerkrankungen auf das künftige gesellschaftliche Zusammenleben ist kaum zu überschätzen. Lag die Zahl der von einer Demenzerkrankung betroffenen Menschen 2019 weltweit noch bei circa 57,3 Millionen, wird für das Jahr 2050 mit 152,8 Millionen Demenzkranken gerechnet [1]. Ursächlich dafür ist vor allem die demografische Entwicklung mit einem zunehmendem Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung, insbesondere in den heute noch jungen Gesellschaften der afrikanischen und arabischen Länder, in denen bis zum Jahr 2050 im Vergleich zu heute mit mehr als dreimal so vielen Demenzkranken gerechnet wird [1]. Den Berechnungen zufolge werden aber auch in den Industrienationen Nordamerikas (+102 %) und Europas (+74 %) deutlich mehr Menschen mit Demenz leben [1]. Flankiert wird dies von einer Verkleinerung der Anzahl jüngerer Menschen, die durch eine deutliche Verlangsamung des weltweiten Bevölkerungswachstums mit einem möglichen Gipfel um das Jahr 2050 und einer anschließend schrumpfenden Weltbevölkerung angezeigt wird [2]. Folglich werden in Zukunft immer weniger junge Menschen immer mehr Demenzkranke versorgen müssen.

Neben dem Leid, das auf individueller Ebene den Betroffenen und ihren Angehörigen entsteht, sind auch die mit Demenzerkrankungen verbundenen gesellschaftlichen Kosten horrend. Insbesondere durch die häufige Notwendigkeit einer professionellen pflegerischen Betreuung zuhause oder im Pflegeheim entfallen in Deutschland auf Demenzkranke bis zu 42.000 Euro Krankheitskosten jährlich mehr als für Gleichaltrige ohne diese Erkrankung [3]. Weltweit wurden im Jahr 2010 für die Versorgung von Demenzkranken noch 604 Milliarden US-Dollar veranschlagt, 2015 waren es bereits 818 Milliarden US-Dollar. Infolge der oben beschriebenen demografischen Entwicklung sagen Berechnungen für das Jahr 2030 für die Behandlung und Betreuung von Demenzerkrankten weltweite Gesamtkosten von zwei Billionen Dollar voraus [4, 5].

Dementsprechend groß ist das Interesse an der Entwicklung wirksamer Therapeutika. Analog zu den geringen klinischen Effekten der bis dato bei der Alzheimer-Krankheit (AD) gängigen Antidementiva aus der Gruppe der Cholinesterase-Hemmer konnten diese auch keine wesentliche Reduktion der Krankheitskosten erzielen [6, 7].

Während sich diese Medikamente auf die symptomatische Behandlung der Demenz beschränken, verfolgen immunologische Wirkstoffe einen kausalen Therapieansatz. Bei der AD konnte durch den Einsatz diverser monoklonaler Antikörper bereits eine deutliche Reduktion der mutmaßlich an der Erkrankung beteiligten Beta-Amyloid-Plaques verzeichnet werden, lange Zeit jedoch, ohne dass daraus ein relevanter Effekt auf den Krankheitsverlauf resultierte [8, 9]. Für die Wirkstoffe Lecanemab und Donanemab konnte indes jüngst auch ein klinischer Nutzen nachgewiesen werden [10, 11].

Als Voraussetzung für künftige Erfolge dieser immunologischen Therapieansätze wird ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn angesehen, zu einem Zeitpunkt, an dem sich der entstandene neuronale Schaden noch in Grenzen hält [12, 13]. Auch bei den bislang verwendeten Cholinesterase-Hemmern ist ein früher Therapiebeginn vorteilhaft [14]. Dementsprechend wichtig ist die Identifizierung von Biomarkern, die womöglich zur präsymptomatischen Identifizierung von Therapiekandidaten beitragen können [15], zumal heutzutage davon ausgegangen wird, dass beispielsweise bei der AD die zugrundeliegenden pathologischen Prozesse schon viele Jahre vor der klinischen Manifestation der Erkrankung beginnen [16].

Diese Arbeit zielt deshalb darauf ab, den Zusammenhang zwischen den aktuell zur Diagnose von Demenzerkrankungen geläufigen Neurodestruktionsmarkern im Liquor und neuropsychologischen Testergebnissen zu untersuchen und somit die Validität ersterer als mögliche präsymptomatische Biomarker zu überprüfen. Die Untersuchung soll unabhängig von der im Verlauf gestellten Demenzdiagnose erfolgen, da eine eindeutige Zuordnung zu einer spezifischen Demenzentität häufig große Probleme darstellt – wie im Folgenden noch dargelegt werden wird. Um die Validität der Neurodestruktionsparameter auch in der Frühphase einschätzen zu können, wird der Einfluss der Krankheitsdauer auf die oben beschriebenen Zusammenhänge mit einbezogen.

2. Grundlagen

2.1. Demenz und Demenzformen

Eine Demenz ist definiert als Syndrom mit Einschränkungen mehrerer höherer kortikaler Funktionen, die meist chronisch oder progredient sind und mit einem Verlust von Alltagskompetenz einhergehen [17, 18]. Es können verschiedene Krankheitsentitäten zugrunde liegen, die im Folgenden besprochen werden sollen.

2.1.1. Leichte kognitive Störung

Die leichte kognitive Störung (*mild cognitive impairment, MCI*) beschreibt ein prädemontiell Stadium mit kognitiv auffälligem, aber noch nicht dementem Patienten, bei dem also Hinweise auf kognitive Störungen bestehen, die allerdings noch keine relevanten Einschränkungen in der Alltagsbewältigung bedingen [19, 20]. Häufig können mit modernen Biomarkern die zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse und damit die zu erwartende Demenzform bereits abgeschätzt werden, weshalb dieser Krankheitsentität großes wissenschaftliches Interesse zuteil wird [21]. Teilweise ist aber auch anhand der in diesem Frühstadium der Demenz dargebotenen Symptomatik bereits ein Rückschluss auf die spätere Demenzerkrankung möglich [22–24]. Die neuropsychologische Testung ist aufgrund der noch gering ausgeprägten Symptomatik oft herausfordernd, bei zugrundeliegender AD sind häufig allerdings schon Einschränkungen in der Prüfung des verzögerten Wiedererinnerns (*delayed recall*) nachweisbar [25]. Ist dies der Fall, sollte anhand der Bestimmung von Biomarkern der Versuch unternommen werden, insbesondere die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden AD abzuschätzen [26]. Der Nachweis von pathologischen Werten der Demenzparameter Tau und β -Amyloid im Liquor bedeutet beispielsweise eine deutliche Risikoerhöhung für die Progression der MCI in eine durch Einschränkung von Alltagskompetenzen charakterisierte manifeste AD [27].

2.1.2. Alzheimer-Krankheit (AD)

Die AD ist die weltweit mit Abstand häufigste Form der Demenz und für 60-70 % aller Demenzerkrankungen verantwortlich [28]. Ab einem Alter von 65 Jahren, in dem lediglich ungefähr 1 % der Menschen von einer AD betroffen sind, zeigt sich ein exponentieller Anstieg der Prävalenz bis hin zu Raten zwischen 24 und 33 % bei den über 85-Jährigen [6]. Unterschieden wird eine seltene präsenile, oft genetisch bedingte Form mit frühem Beginn und raschem Progress von einer deutlich häufigeren senilen, sporadischen Form, die vor allem im hohen Alter auftritt und einen langsameren Verlauf aufweist [18].

2.1.2.1. Neuropathologie

Für die neuropathologische Diagnosestellung sind vor allem extrazelluläre, aus Amyloidablagerungen bestehende senile Plaques und intrazellulär gelegene Alzheimer-Fibrillen aus hyperphosphorylierten Tau-Protein-Monomeren wegweisend [29].

Die Amyloidablagerungen formieren sich vor allem aus Amyloid- β -Peptiden ($A\beta$) mit 38, 40 bzw. 42 Aminosäuren (Amyloid- β 1-38 ($A\beta$ 1-38), Amyloid- β 1-40 ($A\beta$ 1-40) und Amyloid- β -42 ($A\beta$ 1-42)), wobei $A\beta$ 1-42 aufgrund einer stärkeren Aggregationsneigung den wesentlichen Teil der senilen Plaques ausmacht [13, 30–32]. $A\beta$ wiederum entsteht aus dem *Amyloid-Precursor-Protein* (APP), einem membranständigen Protein, dessen Funktion nicht endgültig geklärt ist. Dieses wird im sogenannten amyloidogenen Stoffwechselweg durch die β -(BACE1) und γ -Sekretasen zum größten Teil in $A\beta$ 1-40 (80-90%) und zu einem deutlich kleineren Teil in $A\beta$ 1-42 (ca. 10%) gespalten [33]. Dies wird schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

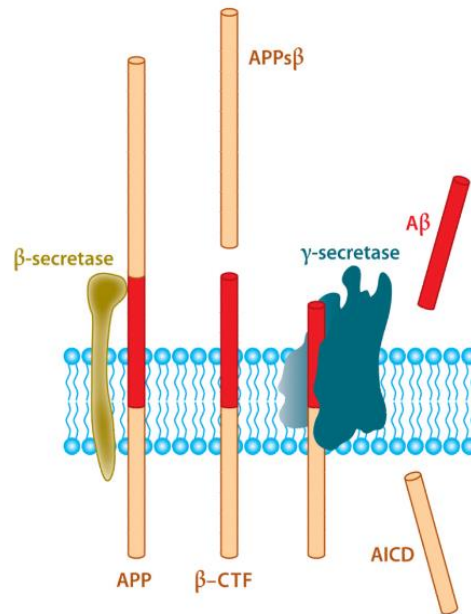


Abbildung 1: Entstehung der A β -Peptide, nach [33]

Amyloid-Precursor-Protein (APP) wird im amyloiden Stoffwechselweg durch β - (BACE1) und γ -Sekretasen abgebaut. Extrazellulär kommt es dadurch zur Bildung von Amyloid- β (A β), ferner entstehen extra- (APPs β) und intrazellulär (AICD) weitere Abbauprodukte, die für den Pathomechanismus der AD aber keine Rolle spielen [33].

Ein mutationsbedingtes Ungleichgewicht in der Aktivität der beteiligten Sekretasen oder Veränderungen der APP-Struktur können zu einer vermehrten Bildung des plaquebildenden A β 1-42 führen [21]. Die Plaquebildung selbst wird durch das Vorliegen eines Epsilon-4-Allels im Gen für Apolipoprotein E (ApoE- ϵ 4) begünstigt. Diese Genvariante wird als bedeutendster Risikofaktor für die sporadische AD angesehen [19].

Ferner sind in Post-mortem-Analysen bei AD-Patienten intrazelluläre Alzheimer-Fibrillen nachweisbar. Diese bestehen größtenteils aus hyperphosphoryliertem Tau (pTau), einem normalerweise löslichen axonalen Protein, das an der Stabilisierung von Mikrotubuli und des Axonskeletts beteiligt ist. Durch die Hyperphosphorylierung infolge eines Ungleichgewichts verschiedener Kinasen und Phosphatasen kommt es zu einem Funktionsverlust, aus dem eine Destabilisierung des Axonskeletts mit gestörtem axonalem Transport und konsekutiver Störung der neuronalen und synaptischen Funktion resultiert. pTau legt sich schließlich zu Alzheimer-Fibrillen zusammen [6, 34].

2.1.2.2. Amyloid-Kaskaden-Hypothese

Die Anfang der neunziger Jahre postulierte Hypothese rückt A β ins Zentrum der pathologischen Veränderungen bei der AD. Durch einen vermehrten Anfall oder einen gestörten Abtransport von A β 1-42 kommt es zur Akkumulation dieses Peptids und zu konsekutiven Störungen der Synapsenfunktion, Entzündungsreaktionen durch Mikroglia- und Astrozytenaktivierung sowie Störungen der Homöostase. Hieraus resultiert unter anderem die oben beschriebene Bildung von Alzheimer-Fibrillen, die letztendlich eine schwere synaptische und damit neuronale Dysfunktion mit konsekutivem Verlust von Nervenzellen und einem Ungleichgewicht von Neurotransmittern hervorrufen [29, 35, 36]. Dabei wird davon ausgegangen, dass die neuropathologischen Veränderungen der klinischen Manifestation um viele Jahre vorausgehen, sodass eine Diagnostik anhand von Biomarkern noch vor dem Auftreten von Symptomen möglich ist. Abbildung 2 zeigt die zeitliche Entwicklung unterschiedlicher Biomarker.

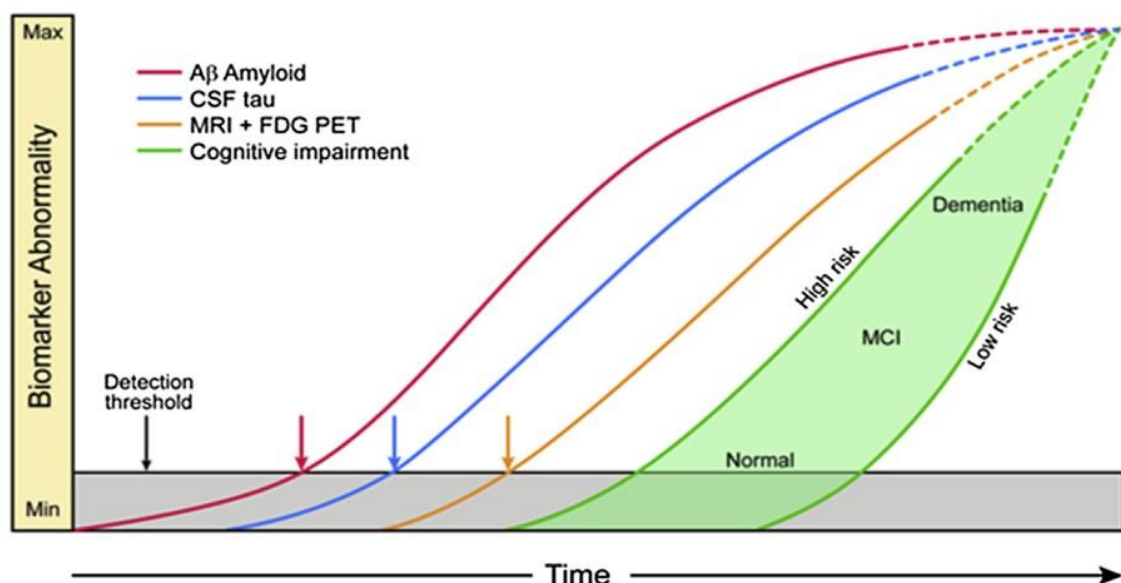


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf von Biomarkern und kognitiven Einschränkungen bei Alzheimer-Demenz, nach [36]

Die Veränderungen der Biomarker Amyloid- β und Tau-Konzentration im Liquor (CSF tau) sowie der Bildgebung mit MRT (MRI) und FDG-PET (Positronen-Emissions-Tomografie mit dem radioaktiven Marker Fluordesoxyglukose) gehen der klinischen Manifestation von kognitiven Einschränkungen voraus [36].

Gestützt wird diese Hypothese insbesondere durch die frühzeitige klinische Manifestation der genetischen Form der AD bei Menschen mit autosomal-dominanten Mutationen in Genen, die am Amyloidstoffwechsel beteiligt sind. Hierzu gehören unter anderem das APP-Gen sowie das Präsenilin-1- und Präsenilin-2-Gen, die für Teile der γ -Sekretase

codieren. Auch bei Patienten mit Down-Syndrom, bei denen das sich auf Chromosom 21 befindliche APP-Gen dreifach vorkommt, sind häufig frühzeitige AD zu beobachten [37]. Im Mausmodell konnte der vermutete Mechanismus mit Bildung von A β -Plaques, Synapsenverlust und konsekutiver Beeinträchtigung des Gedächtnisses durch kontrolliert verursachte Mutationen im APP-Gen ausgelöst werden [38]. Darüber hinaus konnten bei Mäusen, bei denen A β durch therapeutische Maßnahmen reduziert wurde, ein Rückgang des Synapsenverlustes sowie geringer ausgeprägte Gedächtnisdefizite beobachtet werden [39]. Im Widerspruch zur ursprünglichen Theorie scheinen hierbei aber weniger die extrazellulären A β 1-42-Plaques die entscheidende Rolle zu spielen, sondern vielmehr kleinere und lösliche A β -Oligomere, die ebenfalls im Amyloidstoffwechsel anfallen und besser als die A β 1-42-Plaques mit AD-Symptomen korrelieren [13, 40].

Außerdem gibt es Gründe, die gegen die Amyloid-Kaskaden-Hypothese sprechen. So ist zweifelhaft, ob die Resultate des Tiermodells auf den Menschen übertragen werden können. In zahlreichen Studien korrelierte die Akkumulation von A β beim Menschen nicht mit dem Verlust von Neuronen und auch nicht mit kognitiven Einschränkungen, viele Menschen leben mit im Positronen-Emissions-Tomografie-CT (PET-CT) nachgewiesener signifikanter A β -Last ohne kognitive Einschränkungen [41–44]. Auch scheinen die Erkenntnisse über die genetische, sogenannte familiäre Form der AD, nicht einfach auf die sogenannte sporadische Form übertragbar zu sein, die mit 95% einen Großteil der AD ausmacht [37]. Schließlich konnten die auf der Amyloid-Kaskaden-Hypothese beruhenden Therapieansätze in der Vergangenheit zwar häufig eine Reduktion der A β -Last erreichen, bewirkten aber darüber hinaus bis vor Kurzem keine relevanten Verbesserungen des klinischen Krankheitsverlaufs [36].

2.1.2.3. Klinik

Kernsymptome der AD sind insbesondere kortikale Werkzeugstörungen, also Beeinträchtigungen höherer geistiger Fähigkeiten [21].

Gedächtnisstörung: Für die Diagnose einer AD sind Gedächtnisstörungen obligat und häufig im Stadium der MCI das erste Symptom [21]. Analog dazu beginnt auch die Ablagerung von Amyloid-Plaques und Tau-Fibrillen regelhaft in den für das Gedächtnis wesentlichen Hirnstrukturen des hippocampalen Systems [45]. Es kommt zu Störungen des episodischen Gedächtnisses mit Problemen, neue Inhalte dauerhaft zu behalten. Das sogenannte Kurzzeitgedächtnis, also die Fähigkeit, Inhalte für einige Sekunden im

Bewusstsein zu halten, ist hingegen im Frühstadium der AD in der Regel nicht betroffen [28, 46]. Aus der Gedächtnisstörung kann eine zeitliche und eine räumliche Desorientierung resultieren [21]. Mit zunehmender Krankheitsdauer und Ausbreitung der AD-Pathologie auf neokorticale Regionen tritt im Verlauf auch eine Störung des Altgedächtnisses hinzu. Zunächst ist vor allem das Altgedächtnis der jüngeren Vergangenheit betroffen, im fortgeschrittenen Stadium der AD verblasst auch das Wissen über die eigene Lebenswelt und Biografie, was mit einem Verlust von Identität und Persönlichkeit einhergeht [21].

Störung des visuell-räumlichen Denkens: Das zweithäufigste Frühsymptom der AD ist die Unfähigkeit, räumliche Bezüge zu verstehen, die Topologie von Gegenständen zu durchdringen und den Sinn von Zeichen und Symbolen zu entschlüsseln. Zunächst sind vor allem komplexere und seltener praktizierte Tätigkeiten wie z.B. Zeichnen oder Kartenlesen beeinträchtigt, im Verlauf treten auch Probleme mit gut eingeübten Tätigkeiten wie z.B. Unterschreiben oder Uhrenlesen hinzu. Überlagerungen mit anderen kognitiven Einbußen wie dem Gedächtnis oder einer Apraxie sind möglich. Ursächlich sind insbesondere Schädigungen des Parietallappens [21].

Sprachstörung: Im Frühstadium berichten Betroffene und Angehörige häufig von Wortfindungsstörungen, die aufgrund von Vermeidungs- und Umschreibungsstrategien aber häufig noch gut kompensiert werden können und denen deshalb oft kein pathologischer Charakter zugeschrieben wird [47]. Neuropsychologisch ist dann häufig schon eine Benennstörung nachweisbar. Ursächlich ist eine lexikalisch-semantische Störung durch Schädigung eines assoziativen Netzwerks, dessen Verknüpfungen gespeicherte Worte repräsentieren [48]. Im Verlauf gelingt die Kompensation der Wortfindungsstörungen immer weniger, es resultiert eine inhaltsarme Sprache mit unpräzisen, wenig informativen Äußerungen und häufiger Verwendung von Floskeln und Allgemeinplätzen. Später kommt es zu Fehlern der Syntax, phonematischen Paraphasien und Sprachverständnisstörungen, die in ähnlicher Weise auch bei klassischen Aphasien auftreten. Im Endstadium versiegt die Sprachproduktion gänzlich [28]. Ursächlich sind insbesondere pathologische Veränderungen im Umfeld des sogenannten Wernicke-Areals im oberen Temporallappen [21].

Apraxie: Defizite bei der Planung und Ausführung von sequenziellen Bewegungen insbesondere der Hände treten im Krankheitsverlauf hinzu. Ursächlich sind Läsionen im

linksseitigen Parietallappen. Die Patienten sind beispielsweise nicht mehr in der Lage, einfache manuelle Tätigkeiten, wie z.B. Gemüseschneiden, auszuführen und dadurch in ihrem Alltag deutlich eingeschränkt [21].

Visuelle Agnosie: Im späten Krankheitsstadium kann es sogar zu Defiziten bei der Erkennung von Gegenständen, Bildern und Gesichtern kommen. Dabei ist der Sehapparat vom Auge bis zur Sehrinde intakt, die ursächliche Schädigung liegt in übergeordneten Hirnarealen im Okzipitallappen und im temporalen Neokortex [21, 28].

Psychiatrische Begleitsymptome: Während psychiatrische Begleitsymptome für das Frühstadium der AD eher untypisch sind und an mögliche Differentialdiagnosen denken lassen sollten, kommt es in fortgeschrittenen Krankheitsstadien in der Mehrzahl der Fälle zu Depressionen, Wahnsymptomen, Angst, Unruhe, Agitiertheit, Schlafstörungen oder Apathie [21, 28, 49].

2.1.2.4. Diagnostik

Da bislang mit Ausnahme der oben beschriebenen Genmutationen bei der präsenilen, hereditären Form für die AD keine sicheren biologischen Marker existieren, beruht die Diagnostik auf der Zusammenschau verschiedener typischer Befunde. Streng genommen kann aber nach heutigen Maßstäben fast immer nur die Diagnose einer „klinisch wahrscheinlichen Alzheimer-Erkrankung“ gestellt werden [21].

Anamnese und neurologische Untersuchung: Hier kommt insbesondere der Befragung von Angehörigen eine entscheidende Rolle zu, da die Betroffenen selbst ihre Defizite häufig nicht bemerken oder herunterspielen. Abgefragt werden vor allem die in der Frühphase dominanten Kardinalsymptome der Gedächtnisstörung, der Wortfindungsstörungen und Störungen des visuell-räumlichen Denkens. Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wird nach begleitenden psychiatrischen oder internistischen Symptomen gefragt [21]. In der neurologischen Untersuchung können neben einer Hyposmie möglicherweise auch Primitivreflexe nachgehalten werden [50]. Extrapyramidalmotorische Symptome können Hinweis auf eine differentialdiagnostisch mögliche Demenz bei Parkinson-Syndrom sein. Ansonsten ist der neurologische Befund häufig unauffällig [28].

Neuropsychologische Untersuchung: Ein für die AD typischer neuropsychologischer Befund zeigt in Analogie zu oben beschriebener Klinik initial Einschränkungen in den

Kategorien Gedächtnis und Sprache, die sich als leichte Merkschwäche und Wortfindungsstörungen ausdrücken können und oft zunächst nicht als pathologisch erkannt, sondern als altersentsprechend gewertet werden. Neuropsychologisch objektivierbar sind in der Regel zunächst Defizite beim verzögerten Erinnern, während das Kurzzeitgedächtnis oft noch unbeeinträchtigt ist [19, 21]. Typisch sind ferner sogenannte Intrusionen, also Wörter, die in der zu lernenden Wortliste gar nicht vorkamen, bei der Abfrage vom Patienten aber anstelle der wirklich genannten Wörter angegeben werden. Darüber hinaus besteht eine schlechte Diskriminationsfähigkeit, wenn der Patient im Verlauf erneut vorgelegte Wörter danach unterscheiden muss, ob sie in der ursprünglichen Wortliste vorgekommen sind [19]. Im Verlauf kommt es zu einer deutlichen Verschlechterung der Fähigkeiten auch beim Kurzzeit- und zuletzt auch beim Altgedächtnis. Zusätzlich treten Einschränkungen in den neuropsychologischen Tests hinzu, die Aufmerksamkeit, Raumverarbeitung, Exekutivfunktionen, Gnosie und Praxis prüfen [19].

Strukturelle und funktionelle Bildgebung: Zur Basisdiagnostik der AD gehört eine kraniale Bildgebung, idealerweise durch Magnetresonanztomografie (MRT). Diese zielt zuvorderst auf den Ausschluss von möglichen Differenzialdiagnosen bei beginnenden kognitiven Einschränkungen ab. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der AD ist darüber hinaus eine weitgehend symmetrische Hirnatrophie typisch. Analog zum initialen Auftreten von Amyloid-Plaques und Tau-Fibrillen in temporomesialen Hirnarealen kann in der Frühphase eine Erweiterung der Seitenventrikelunterhörner als Zeichen der temporomesialen Atrophie beobachtet werden, die in ihrer Ausprägung aber changiert und nicht spezifisch für die AD ist [21, 51]. Im Stadium der leichten kognitiven Einschränkung wird sie dennoch als Prädiktor für die Entwicklung einer AD angesehen [52].

Auch funktionelle Bildgebungsverfahren leisten einen Beitrag zur Diagnostik der AD. So lassen sich beispielsweise in der FDG-PET (Fluor-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie) Stoffwechselstörungen im Hippocampus, dem präfrontalen und tempoparietalen Assoziationskortex sowie im posterioren Zingulum darstellen, die bereits im Stadium der MCI nachweisbar sind und als Prädiktor für die spätere Entwicklung eines Vollbilds der AD herangezogen werden können [53, 54]. Darüber hinaus kann mit Hilfe spezifischer Tracer das Vorkommen von A β -Plaques im Gehirn des Patienten dargestellt werden [55].

Liquordiagnostik: Die Analyse des *Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid, CSF)* erlaubt in einem ersten Schritt den Ausschluss entzündlicher Differenzialdiagnosen. Darüber hinaus existiert für die AD eine typische Konstellation von Demenzparametern im Liquor mit erniedrigten Werten für A β 1-42 und einem erniedrigten A β 1-42/A β 1-40-Quotienten sowie erhöhten Werten für Gesamt-Tau-Protein und Phospho-Tau-Protein [56]. Auch hier sind allerdings die Sensitivität und Spezifität eingeschränkt, bei circa 20 % der AD-Patienten zeigen sich unauffällige Werte. Ferner scheint ein Zusammenhang zwischen A β 1-42-Konzentration und der Apo ϵ -Genosis zu bestehen. Auch unter Insulintherapie wurden erhöhte A β 1-42-Werte beschrieben, sodass über die Sinnhaftigkeit von an Genstatus und Medikation angepassten Referenzwerten diskutiert wird [21, 57]. Auf weitere Aspekte der Liquordiagnostik bei Demenzerkrankungen wird weiter unten genauer eingegangen.

Diagnosestellung: Für die Diagnosestellung einer AD müssen gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der DGPPN und DGN zunächst die ICD-10-Kriterien für ein allgemeines Demenzsyndrom erfüllt sein [17]. Diese fordern eine mindestens sechs Monate andauernde Störung höherer kortikaler Funktionen sowie den Ausschluss einer Bewusstseinsstörung oder einer wesentlichen Einschränkung der Sinnesorgane [18]. Alternativ können auch die Kriterien des *National Institute on Aging und der Alzheimer's Association* (NIA-AA) aus dem Jahr 2011 herangezogen werden, die komplexer sind und unter anderem eine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten fordern, die insbesondere eine Abgrenzung zur MCI erlaubt [58]. Für die AD im Speziellen fordert die NIA-AA darüber hinaus einen langsamen Symptombeginn über Monate bis Jahre, eine eindeutige kognitive Verschlechterung mit entweder typischen Gedächtnisstörungen oder untypischeren Störungen beispielsweise der Sprache. Ferner sollten Differentialdiagnosen ausgeschlossen und Biomarker (Liquorparameter, MRT, FDG-PET) in den Diagnoseprozess mit einbezogen werden [58].

Während diese Leitlinien sich vor allem an der klinischen Symptomatik orientieren, wurde in der wissenschaftlichen Betrachtung der Fokus zuletzt vom klinischen, syndromalen Erscheinungsbild auf die AD als Ausdruck von spezifischen neuropathologischen Veränderungen verschoben, die sich *in vivo* durch Biomarker darstellen lassen und damit unabhängig von der klinischen Manifestation als biologische Evidenz für das Vorliegen einer AD-Pathologie angesehen werden können [59]. So schlug die NIA-AA 2018 ein auf Biomarkern für Amyloid-Pathologie (A), Tau-

Pathologie (T) und allgemeiner Neurodestruktion (N) basierendes Diagnosekonzept vor. Diese AT(N)-Kriterien legen den Schwerpunkt vor allem auf den Nachweis von A β -Plaques und Tau-Fibrillen im PET-CT oder den entsprechenden Veränderungen von A β und pTau im Liquor, während allgemeine Neurodestruktion (tTau, FDG-PET-Hypometabolismus, Hirnatrophie im cMRT) eine untergeordnete Rolle spielt und nur in Kombination mit den beiden anderen Parametern eine AD-Diagnose erlaubt [59].

2.1.2.5. Therapie

In den letzten Jahrzehnten angewandte Therapeutika zielen auf eine Verbesserung des durch den Neuronenverlust hervorgerufenen Ungleichgewichts von Neurotransmittern. Hierbei wird vor allem dem Verlust cholinergischer Neuronen eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin wirken dem entgegen, indem sie den Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt hemmen, dadurch die Verfügbarkeit dieses Neurotransmitters erhöhen und eine Verzögerung des kognitiven Abbaus bewirken [13, 60]. Zwar schreitet die kognitive Verschlechterung auch unter der Therapie voran, allerdings kommt es zu einer deutlichen Akzeleration der Symptomatik mit erhöhtem Risiko einer notwendigen Pflegeheimbetreuung bei temporärem Auslassen der Medikation [61].

Ferner ist der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin zugelassen, der bei moderater oder fortgeschrittener AD den negativen Einfluss von erhöhten Glutamat-Spiegeln auf die neuronale Funktion hemmt und dadurch den kognitiven Abbau verlangsamt [62].

Darüber hinaus ergeben sich aus der Amyloid-Kaskaden-Hypothese drei mögliche Ziele für krankheitsmodifizierende Therapieansätze (*disease modifying therapy*, DMT):

- Reduktion der A β 1-42-Produktion durch Inhibition von β - und γ -Sekretase
- Reduktion der Bildung von A β -Plaques durch Aggregationsinhibitoren und
- Verstärkung der A β -Clearance durch aktive oder passive Immuntherapie [63].

Während die ersten beiden Ansätze aufgrund von schweren Nebenwirkungen und fehlenden klinischen Effekten aktuell eher in den Hintergrund treten, ruhen die Hoffnungen auf der Immuntherapie. Diese gelingt entweder durch die Applikation von A β -Peptiden zur Provokation einer körpereigenen Immunreaktion (aktive Immunisierung) oder bei der passiven Immunisierung durch direkte Gabe von Antikörpern gegen A β -Peptide [13].

Die vielversprechendsten Ergebnisse lieferte bis vor Kurzem Aducanumab, das bei Patienten mit prodromaler und milder AD sowohl die zerebrale A β -Last verringern als auch den kognitiven Abbau verzögern konnte [64]. Nach zuvor über 200 fehlgeschlagenen und abgebrochenen Forschungsprojekten war es das erste immunmodulatorische Medikament, das zur Behandlung der AD zugelassen wurde [65], dessen realer klinischer Nutzen bei nicht eindeutiger Studienlage aber weiterhin diskutiert wird [66, 67].

Zuletzt lieferte der gegen lösliche A β -Fibrillen gerichtete Antikörper Lecanemab weitere vielversprechende Ergebnisse. Hierbei kam es bei Patienten mit einer AD im Frühstadium zu einer Reduktion der Amyloid-Biomarker und einer Verlangsamung des kognitiven Abbaus [10]. Gleiches galt für den Antikörper Donanemab [11].

2.1.3. Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz (VaD) ist weltweit die zweithäufigste Form der Demenz, in Ostasien ist sie womöglich sogar häufigste Entität [68, 69]. Stand bei der Demenzforschung lange Jahre der Pathomechanismus der AD im Mittelpunkt, kam es zuletzt zu einem größeren Interesse am Einfluss vaskulärer Faktoren auf die Entwicklung einer Demenz [70–72]. Ein Zusammenhang zwischen Schlaganfall und Demenz konnte nachgewiesen werden: Während vor dem Schlaganfall nur bei 20% der Betroffenen eine Demenz bestand, waren ein Jahr nach dem Ereignis 33% der Patienten demenzkrank [73]. Die Einteilung der VaD erfolgt in Post-Stroke-Demenz mit einem Auftreten innerhalb von sechs Monaten nach Schlaganfall, Demenz bei subkortikaler Mikroangiopathie, kortikale Multiinfarktdemenz und gemischte Demenz [74].

2.1.3.1. Klinik

Der klinische Verlauf der VaD ist sehr variabel. Es können sowohl sich kontinuierlich verschlechternde Verlaufsformen beobachtet werden, aber auch solche mit „stotternder“ Verschlechterung der Symptomatik. Ferner sind Mischformen möglich [72]. Im Gegensatz zur AD steht bei der VaD häufig nicht die Gedächtnisstörung im Mittelpunkt, die daher auch nicht für die Diagnosestellung nötig ist [74]. Klinisch imponieren eher Einschränkungen in Exekutivfunktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit [72].

2.1.3.2. Pathophysiologie

Der VaD liegen ischämische Veränderungen des Hirngewebes zugrunde. Mikroskopisch zeigt sich in den meisten Fällen eine *small vessel disease* (SVD) mit kleinen, klinisch bis dato oft inapparenten Hirninfarkten, Microbleeds, zerebraler Amyloidangiopathie und Arteriosklerose [75, 76]. Ein erhöhtes Risiko hierfür besteht vor allem in den Basalganglien und der subkortikalen weißen Substanz, die von penetrierenden Endarterien ohne ausreichende Anastomosierung und mit hoher Anfälligkeit bei hämodynamischer Insuffizienz versorgt werden [77]. Auch große und vor allem wiederholte Territorialinfarkte können eine Demenz nach sich ziehen, die dann als Post-Stroke-Demenz klassifiziert wird und sich klinisch wie eine VaD, wie eine AD oder wie ein Mischbild präsentieren kann [72].

2.1.3.3. Diagnostik

Die *Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study* (VICCCS) verlangt für die Diagnose der VaD klinisch signifikante Defizite in mindestens einer kognitiven Domäne, die schwer genug sind, um Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens zu verursachen. Zusätzlich wird der Nachweis einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Bildgebung gefordert [74].

Der bildgebende Nachweis von intrazerebralen Läsionen vaskulärer Genese ist für die Diagnosestellung einer VaD also *per definitionem* obligat [21]. Auch wenn in der Computertomografie (CT) große Infarkte, eine ausgeprägte Mikroangiopathie oder vorangeschrittene Atrophien nachweisbar sind, ist die MRT besser geeignet, um SVD-assoziierte Veränderungen darzustellen und zu quantifizieren [72]. Bewertet werden Atrophie, subkortikale Mikroangiopathie, lakunäre und territoriale Infarkte sowie Hämorrhagien inklusive Microbleeds [74].

Die neuropsychologische Abgrenzung der VaD zu anderen Demenzformen ist aufgrund der sehr variablen Klinik und dem häufigen Vorhandensein von Mischformen erschwert. Je nach Lokalisation der pathologischen Veränderungen kommt es zu unterschiedlicher Symptomatik, die mit vorherrschender Gedächtnisstörung der einer AD ähneln kann, die aber beispielsweise auch durch emotionale Instabilität gekennzeichnet sein kann [19, 78]. Generell zeigen Patienten mit VaD im Vergleich zu AD-Erkrankten aber eher gering ausgeprägte Störungen des Gedächtnisses und eher stärker ausgeprägte Störungen der exekutiven Funktionen [19]. Neuropsychologisch sollte daher eine breite Überprüfung

der Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache und visuell-räumlichen Funktionen anhand der Testprotokolle des *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network* erfolgen [79].

2.1.3.4. Therapie

Es gibt schwache Evidenz, dass eine primärprophylaktische Behandlung von zerebrovaskulären Risikofaktoren (insbesondere arterielle Hypertonie) das Risiko für die Entwicklung einer Demenz verringert [80, 81]. Für eine sekundärprophylaktische Wirkung von Blutdrucksenkung nach Schlaganfall oder die Behandlung von Hyperglykämie und Hyperlipidämie existiert für die VaD hingegen keine Evidenz [72]. Protektive Effekte haben möglicherweise körperliche Aktivität, Nikotinkarenz und mediterrane Diät [82–84], auch wenn hierzu auch jeweils anderslautende Studien existieren [72]. Bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern senkt eine Therapie mit oralen Antikoagulantien als Schlaganfallprophylaxe das Risiko für die Entwicklung einer Demenz [85].

Nach Diagnose einer VaD führen Cholinesterase-Hemmer und Memantin (*vide supra*) zu einer geringgradigen Verbesserung der Kognition, ohne dass dabei relevante Verbesserungen des klinischen Gesamteindrucks erreicht werden können [72].

2.1.4. Frontotemporale Demenzen

Der Begriff frontotemporale Demenz (FTD) bezeichnet mehrere Krankheitsentitäten, denen ein klinisches Syndrom mit Verhaltensstörungen sowie Störungen der Exekutivfunktionen und der Sprache gemein ist [86]. Die FTDs sind die häufigste Ursache präseniler Demenzen. Betrachtet man alle Altersklassen zusammen liegen sie an dritter Stelle [87].

Voneinander abgegrenzt werden drei sich in ihrer klinischen Manifestation unterscheidende Verlaufsformen:

1. Behaviorale Variante der FTD
2. Semantische Form der primär-progredienten Aphasie
3. Nicht-flüssige Form der primär-progredienten Aphasie [86, 88]

2.1.4.1. Klinik

Behaviorale Variante: Die behaviorale Variante ist die häufigste Form der FTD und für etwa die Hälfte aller Fälle verantwortlich [88]. Leitsymptome dieser Entität sind Veränderungen der Persönlichkeit, Enthemmung oder Apathie. Klinisch äußert sich dies einerseits beispielsweise in unangebrachtem, taktlosem Verhalten oder impulsiven und rücksichtslosen Handlungen. Verschwenderisches, bis zum finanziellen Ruin führendes Verhalten kann vorkommen [86]. Andererseits kommt es im Verlauf meist auch zu Affektverflachung, Antriebsminderung und Aufgabe von sozialen Kontakten [21]. Häufig existiert bei den Patienten keine Krankheitseinsicht [89]. Wichtige Differentialdiagnosen sind psychiatrische Krankheitsbilder wie eine Schizophrenie [88].

Neuropsychologisch stehen vor allem Störungen der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen im Mittelpunkt, die unter anderem die Domänen semantische und phonematische Wortflüssigkeit, Planen, Organisation, Urteilsvermögen und Problemlösung umfassen. Gedächtnisleistungen und visuell-räumliche Fähigkeiten sind initial hingegen oft unbeeinträchtigt [21, 88]. Die neuropsychologische Differentialdiagnostik zur AD ist trotz der gegensätzlichen Veränderungen in den Kategorien exekutive Funktionen und Gedächtnisleistungen oft schwierig [19].

Primär-progrediente Aphasie (PPA): Hier stehen schwere Einschränkungen der sprachlichen Fähigkeiten im Mittelpunkt. Defizite bestehen entweder beim Sprachverständnis oder bei der Sprachproduktion und fallen im Gespräch meist sofort auf [86]. Unterschieden werden weiter eine semantische und eine nicht-flüssige Variante.

Semantische Form: Hier kommt es durch frühe, meist linksseitige Degeneration des anterioren Temporallappens und der Amygdala zu semantischer, flüssiger Aphasie und assoziativer Agnosie. Dabei imponieren initial vor allem Verständnisschwierigkeiten insbesondere von nicht routinemäßig verwendeten Wörtern und Benennstörungen von Substantiven als Ausdruck der Störung des semantischen Gedächtnisses [89]. Andere Sprachdomänen bleiben hingegen zunächst unbeeinträchtigt und eine korrekte Grammatik sowie flüssige Sprache erhalten [86]. Im Verlauf kommt es zu einer massiven Reduktion des Wortschatzes, zuletzt sprechen die Patienten nur noch in Floskeln und Füllwörtern [21]. Mit der Ausbreitung der Pathologie auf den orbitofrontalen Kortex treten auch Verhaltensauffälligkeiten ähnlich denen bei der behavioralen Variante hinzu [90].

In der neuropsychologischen Testung imponieren die Benennstörungen nicht nur für visuell, sondern auch für auf anderem Wege (auditorisch, taktil, olfaktorisch) dargebotene Objekte [21]. Die phonematische Wortflüssigkeit ist zwar auch eingeschränkt, aber deutlich weniger beeinträchtigt als die semantische [91]. Das episodische Gedächtnis, Orientierung und visuokonstruktive Fähigkeiten sind hingegen zumindest initial oft weitgehend normal [92].

Nicht-flüssige Form: Leitsymptom sind hier ausgeprägte Wortfindungsstörungen. Diese sind im Vergleich zur semantischen Form eher auf der phonematischen Ebene zu lokalisieren, da die Patienten oft wissen, was sie sagen möchten, dies aber nicht verbalisieren können, weshalb der schriftliche Ausdruck meist weniger Probleme bereitet [93]. Häufig treten Fehler bei Grammatik und Syntax auf, außerdem besteht oft ein der Broca-Aphasie ähnlicher Telegrammstil. Das Sprachverständnis ist für einfache Sätze erhalten. Weil episodisches Gedächtnis, Urteilsvermögen und Sozialverhalten oft zunächst unbeeinträchtigt sind, bleiben die Patienten lange in der Lage, ihren Alltag selbstständig zu bewältigen [21]. Im Vergleich zu den erstgenannten Formen der FTD ist bei der nicht-flüssigen PPA die Krankheitseinsicht in frühen Stadien fast immer vorhanden, was einen hohen Leidensdruck für die Betroffenen bedingt [19]. Neuropsychologisch fällt in der Testung auf, dass die Benennstörung im Vergleich zur semantischen Form deutlich seltener und eher auf Verben als auf Substantive bezogen ist. Außerdem ist die phonematische Wortflüssigkeit stärker eingeschränkt als die semantische [91].

Die zuletzt beschriebene, logopenische Form der PPA wird eher dem AD-Krankheitsspektrum zugeschrieben und deswegen hier nicht näher behandelt [94, 95].

Motorische Begleitsymptomatik: Vor allem bei der behavioralen Variante können motorische Begleitsymptome hinzutreten. Dabei handelt es sich einerseits um Symptome aus dem Spektrum der Motoneuronerkrankungen, wie z.B. der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) mit Zeichen für die Degeneration des ersten und zweiten Motoneurons: Vor allem in den oberen Extremitäten treten Hyperreflexie und Spastik sowie Paresen, Atrophien und Faszikulationen auf [86, 88]. Auch kann es zur Manifestation von Symptomen von Erkrankungen aus dem Formenkreis der atypischen Parkinson-Syndrome kommen. Wie bei der kortikobasalen Degeneration (CBD) können progressive, asymmetrische Rigidität, Apraxie, Alien-Limb-Phänomene und Dystonie

auftreten. Außerdem treten mit axial betontem Rigor, Augenbewegungsstörungen und ausgeprägter posturaler Instabilität Symptome auf, die für die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) typisch sind [21, 86].

Mit Fortschreiten der Erkrankung können die verschiedenen Entitäten immer weiter ineinander übergehen. Dies ist Ausdruck der sich nach fokalem Beginn im Frontal- und Temporallappen ausbreitenden Pathologie [86].

2.1.4.2. Neuropathologie

Namensgebend für die FTD ist die makroskopisch sichtbare Degeneration des frontalen und temporalen Gehirns, die durch Zelluntergang und Gliosen hervorgerufen werden und auch bei CBD, PSP und ALS nachweisbar ist [86, 88]. Mikroskopisch lassen sich Proteinablagerungen in Form von Einschlusskörperchen nachweisen, die je nach dominantem Protein in drei Gruppen eingeteilt werden.

Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau (MAPT): In bis zu 50% der Gehirne mit FTD lassen sich Proteinablagerungen aus MAPT nachweisen. Klinisch imponiert in diesen Fällen häufig die behaviorale Form der FTD, aber auch die atypischen Parkinson-Syndrome CBD und PSP [86]. Diese Krankheitsbilder zählt man daher gemeinsam zur Gruppe der Tauopathien. MAPT ist physiologischerweise an der Stabilisierung von intrazellulären Mikrotubuli beteiligt, bei den Tauopathien kommt es zu pathologischen intra- und extrazellulären Ansammlungen dieses Proteins [21].

TAR DNA-bindendes Protein mit einem Molekulargewicht von 23 kDa (TDP-43): Ebenfalls bei etwa der Hälfte der von FTD betroffenen Patienten können zytoplasmatische Ablagerungen des eigentlich im Zellkern lokalisierten Proteins TDP-43 abgegrenzt werden, die sich wiederum in drei Subtypen differenzieren lassen. Diese Subtypen korrelieren erstaunlich gut mit klinischen Manifestationen: Typ A mit der nicht-flüssigen Variante der PPA, Typ B, der auch bei nahezu allen Patienten mit ALS nachweisbar ist, mit den FTD-Formen mit Motoneurobeteiligung und Typ C vor allem mit der semantischen Variante der PPA [21, 86].

Fused-in-sarcoma-Protein (FUS): Ablagerungen dieses nukleären Proteins, das an der DNA-Reparatur und dem RNA-Splicing beteiligt ist, finden sich bei einigen Fällen der behavioralen Variante der FTD, denen ein Beginn im frühen Alter gemeinsam ist [88].

2.1.4.3. Diagnostik

Neuropsychologische Testung: Neben standardisierten Tests des Gedächtnisses sollten auch tiefergehende Testungen der Exekutivfunktionen (z.B. Trail-Making-Test) und der Sprache (z.B. Aachener-Aphasie-Test) erfolgen [21]. Die für die einzelnen FTD-Varianten typischen neuropsychologischen Befunde wurden bereits besprochen (*vide supra*).

Bildgebung: Die typischen frontotemporalen Hirnvolumenminderungen lassen sich in der MRT abbilden. Dabei korrelieren die lokalen Schwerpunkte der Atrophie recht gut mit den einzelnen Verlaufsformen der FTD. So kommt es beispielsweise bei der behavioralen Variante zunächst zu bihemisphärischen Schädigungen des präfrontalen Kortex und der anterioren Inselregion, während bei der semantischen Form der PPA zunächst eine meist linksbetonte Atrophie des Temporallappens abgrenzbar ist [21, 88]. Im FDG-PET kann in diesen Regionen oft schon ein verminderter Glukosestoffwechsel nachgewiesen werden, wenn eine strukturelle Atrophie in der MRT noch nicht erkennbar ist [21].

Liquorparameter: Eine typische Konstellation der Liquorparameter besteht für die FTD nicht. So kann das Tau-Protein sowohl erhöht als auch normwertig oder erniedrigt sein. A β 1-42 kann wie bei der AD erniedrigt sein. Einen differentialdiagnostischen Wert bietet in gewissem Maße lediglich das bei der AD typischerweise erhöhte pTau, das zumindest bei der behavioralen Variante der FTD in der Regel im Normbereich liegt [21, 88]. Anhand der neuropathologischen Befunde gibt es Bestrebungen, TDP-43 und spezielle Neuropeptide in die Diagnostik einzuschließen [88, 96].

2.1.4.4. Therapie

Auch bei der FTD sind die Therapieoptionen limitiert. Eine kausale Therapie steht aktuell nicht zur Verfügung [86]. Vielmehr liegt das Hauptaugenmerk auf der symptomatischen Behandlung insbesondere der Verhaltensauffälligkeiten. Hierfür werden Medikamente aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und vor allem atypische Neuroleptika angewendet. Bei letzteren besteht allerdings die Gefahr der Aggravierung einer möglichen parkinsonoiden Begleitsymptomatik [21]. Die bei der AD verwendeten Antidementiva haben bei der FTD keinen positiven Effekt [21, 86].

2.1.5. Weitere Demenzformen

Andere Formen der Demenz wie zum Beispiel die Lewy-Körperchen-Demenz, die Demenz bei Parkinson-Erkrankung, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD), im Rahmen eines Normaldruckhydrozephalus oder sonstige Demenzen bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen kamen im untersuchten Patientenkollektiv gar nicht oder lediglich als Einzelfälle vor. Auf diese Demenzformen wird daher hier nicht näher eingegangen. Patienten, die insbesondere im Rahmen einer Depression an einer sogenannten Pseudodemenz litten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

2.2. Demenz- und Destruktionsparameter

Im Folgenden sollen die in dieser Studie analysierten liquorchemischen Demenz- und Destruktionsmarker genauer charakterisiert werden.

2.2.1. β -Amyloid und β -Amyloid-Quotient

Die zentrale Rolle von A β bei der AD und der Entstehungsmechanismus der A β -Plaques wurden bereits im AD-Kapitel beschrieben. Eine reduzierte A β 1-42-Konzentration im CSF wird heute als Biomarker als Hinweis auf eine AD anerkannt [58]. Zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen einer erhöhten Konzentration von intrazerebralem A β 1-42 und A β 1-40 mit vermehrtem Anfall von A β -Plaques im Hirnparenchym auf der einen [97] und einer reduzierten A β 1-42-Konzentration bei unveränderter A β 1-40-Konzentration im CSF auf der anderen Seite wird hier auf den Abbau und die Beseitigung von A β eingegangen:

Der intrazerebrale Abbau von A β erfolgt vor allem über die Enzyme *Insulin-degrading enzyme* (IDE) und Neprilysin. IDE ist eine im Zytosol sowie in der Zellmembran und auf der Zelloberfläche lokalisierte Zink-Metalloprotease, die sowohl intra- als auch extrazelluläre, lösliche A β -Monomere zu nicht-neurotoxischen und nicht-plaquebildenden Produkten abbaut [98]. Neprilysin hingegen kommt ausschließlich auf der Zelloberfläche vor und zeichnet für den Abbau von extrazellulären A β -Mono- und

-Oligomeren verantwortlich [99]. Ferner scheinen Zellen der Mikroglia eine Rolle beim intrazerebralen A β -Abbau zu spielen [100].

Darüber hinaus kommt es auf verschiedenen Wegen zum Abtransport von A β aus dem interstitiellen Raum. Einerseits gelingt die Beseitigung von A β 1-40 und A β 1-42 direkt in den Blutkreislauf über das *lipoprotein receptor-related protein* (LRP), das in Zellen nachweisbar ist, die an der Blut-Hirn-Schranke beteiligt sind [99]. Außerdem scheint ein Abtransport in der interstitiellen Flüssigkeit über perivaskuläre Räume ins Lymphsystem stattzufinden [101].

Der für dieses Kapitel relevanteste Transportweg ist aber die Drainage von in der interstitiellen Flüssigkeit vorhandenem A β in den CSF, die vor allem in die inneren Liquorräume aber möglicherweise auch direkt in den Subarachnoidalraum stattfindet [102]. Von dort aus erfolgt ein Transport von A β ins Blut über den Plexus choroideus [103]. Ob A β dem CSF auch auf seinem wichtigsten Drainageweg über die Pacchioni-Granulationen ins Blut folgt, ist aufgrund der dort vorkommenden *tight junctions*, die einen Übertritt von Proteinen eigentlich verhindern, unklar [104].

Für die typische Konstellation bei AD mit erhöhten intrazerebralen Konzentrationen von A β 1-42 und A β 1-40 bei gleichzeitig reduzierter Konzentration von A β 1-42 und unveränderter Konzentration von A β 1-40 im CSF kommt unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Abbauprozesse und Transportwege als Erklärung vor allem der vermehrte Anfall von A β 1-42 in den A β -Plaques infrage [104]. Diese Plaques bestehen vornehmlich aus A β 1-42 und nur zu einem kleineren Teil aus A β 1-40 [30–32], sodass folglich bei vermehrter Bildung der A β -Plaques im Rahmen von AD weniger A β 1-42 in den CSF gelangt, während sich die geringe Menge von in den Plaques gebundenem A β 1-40 nicht auf das absolut ohnehin deutlich höherkonzentrierte A β 1-40 im CSF auswirkt [104]. Alternative Erklärungsansätze wie beispielsweise eine vermehrte Beseitigung von A β 1-42 über die Blut-Hirn-Schranke oder aus dem Liquor sind anhand des aktuellen Forschungsstandes nicht plausibel [104].

In der Tat konnte ein starker Zusammenhang zwischen der Menge an intrazerebralen A β -Plaques und reduziertem A β 1-42 im CSF gezeigt werden. Dies gelang sowohl in neuropathologischen Post-mortem-Analysen als auch über die In-vivo-Darstellung von A β -Plaques per PET-CT [56]. Fälle mit fehlenden A β -Plaques trotz reduziertem A β 1-42 im CSF traten vor allem bei kognitiv unbeeinträchtigten oder nur gering betroffenen

Patienten auf. Diese zeigten dann in einer PET-CT-Verlaufsuntersuchung aber verstärkte intrazerebrale A β -Ablagerungen vergleichbar mit der Gruppe derjenigen, bei denen schon in der ersten Bildgebung Ablagerungen feststellbar waren. Sie waren sogar dreifach so stark ausgeprägt wie bei den Patienten, bei denen in der Erstuntersuchung weder Ablagerungen noch ein reduziertes A β 1-42 im CSF vorlagen [105]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass A β 1-42 im CSF im Vergleich zum PET-CT bereits in einem früheren Stadium als Biomarker dienen kann [56]. Dementsprechend konnte bei kognitiv noch unbeeinträchtigten Patienten anhand der A β 1-42-Konzentration im CSF der spätere kognitive Abbau vorhergesagt werden. Mit anderen Demenzparametern wie Gesamt-Tau-Protein (tTau) oder pTau gelang dies nicht [106, 107].

Ein weiterer anerkannter Biomarker für die AD ist der A β 1-42/A β 1-40-Quotient. Die Konzentration von A β 1-40 im CSF ist physiologischerweise circa sechsmal größer als diejenige von A β 1-42. Da sich die Konzentration von A β 1-40 im CSF bei AD kaum ändert, beträgt das Verhältnis aufgrund der reduzierten Konzentration von A β 1-42 im CSF bei AD sogar circa 1:10 [108]. In mehreren Studien wurde der A β 1-42/A β 1-40-Quotient als der alleinigen Bestimmung von A β 1-42 im CSF überlegen beschrieben [56]. Die Einbeziehung von A β 1-40 über den Quotienten wird dabei als Eichung an der interindividuellen Gesamtproduktion von A β angesehen. So könnte bei einem Patienten mit physiologisch hoher Gesamtproduktion von A β der A β 1-42 alleine betrachtet auch im Falle einer beginnenden AD noch im Normbereich liegen, während der A β 1-42/A β 1-40-Quotient bereits die pathologische Entwicklung anzeigen würde [56]. Hierbei sind aber auch technische Unterschiede der laborchemischen Nachweisbarkeit zu berücksichtigen, die diese Ergebnisse verfälschen können (PD Dr. J. Kappler, Synlab, telefonische Mitteilung).

2.2.2. Gesamt-Tau-Protein

Die Rolle des Gesamt-Tau-Proteins (tTau) beim Pathomechanismus der AD wurde bereits erläutert (*vide supra*). Eine erhöhte Konzentration von allen sechs Isoformen des Tau-Proteins (auch Gesamt-Tau genannt) konnte in zahlreichen Studien bei AD-Patienten nachgewiesen werden [109]. tTau wird generell als Marker für Neurodegeneration und neuronale Schädigungen angesehen und ist beispielsweise auch nach akuter Hirnschädigung durch Schlaganfall oder bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen

wie beispielsweise der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit im CSF erhöht [110, 111]. Bei der AD gehen höhere tTau-Werte mit einem schnelleren Fortschreiten der Symptomatik einher [112]. Insgesamt gilt tTau aber eher als Biomarker für allgemeine Neurodegeneration und weniger für AD-spezifische Veränderungen, sodass es im AT(N)-Konzept der NIA-AA nicht dem für AD spezifischen Tau-Mechanismus, sondern der generellen Neurodestruktion zugeschlagen wird [59].

2.2.3. Phospho-Tau

Die Hyperphosphorylierung von Tau-Protein führt zur Bildung von Alzheimer-Fibrillen und spielt im Pathomechanismus der AD eine entscheidende Rolle. Folglich konnte in mehreren Studien eine erhöhte Konzentration von pTau im CSF bei AD-Patienten nachgewiesen werden [113]. Dazu passend besteht ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von pTau im CSF und der Menge an neokortikalen Taufibrillen [114]. Dabei scheint pTau im Vergleich zu tTau deutlich spezifischer für AD zu sein und ist bei akuten Hirnschädigungen wie Schlaganfall oder anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der CJD meist nicht oder nur leicht erhöht [110, 111]. Außerdem konnte im Gegensatz zu tTau für pTau ein Zusammenhang zwischen der Konzentration im CSF und kortikaler Tau-Liganden-Bindung im PET-CT nachgewiesen werden [115]. Eine longitudinale Studie warf allerdings die Vermutung auf, dass die bei Symptombeginn erhöhte Konzentration von pTau im Liquor während des Krankheitsverlaufs abnehmen könnte [116].

2.2.4. Neuronen-spezifische Enolase

Die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) ist eine Form des an der Glykolyse beteiligten Enzyms Enolase [117]. Sie kommt vor allem im Zytoplasma von Neuronen, Gliazellen und in neuroendokrinen Zellen, aber in deutlich geringerer Konzentration auch in Erythro- und Thrombozyten vor [118, 119]. Aufgrund ihres relativ selektiven Vorkommens wird die NSE als Biomarker für neuronale Schädigung angesehen [119]. So korreliert beispielsweise die NSE-Konzentration im Serum bei Schlaganfallpatienten mit der Größe des infarzierten Gewebes, ohne dabei allerdings einen Rückschluss auf das neurologische Outcome zu erlauben [118]. Erhöhte CSF-Konzentrationen des physiologischerweise nur intrazellulär lokalisierten Enzyms kommen außerdem nach

Hirnblutungen und Traumata vor [120]. Studien zur Rolle von NSE bei AD kamen bislang zu widersprüchlichen Ergebnissen mit meist erhöhten aber auch unveränderten oder reduzierten NSE-Konzentrationen im CSF [109, 120].

2.2.5. S100B

Zu der Familie der S100-Proteine zählen insgesamt 25 Formen, die physiologischerweise an diversen intrazellulären Funktionen wie Proliferation, Zelldifferenzierung und intrazellulärer Kalziumhomöostase beteiligt sind [121]. Unter pathologischen Umständen können sie als *damage-associated molecular patterns* (DAMP) fungieren, die proinflammatorische Signalkaskaden anstoßen [122]. Insgesamt sieben S100-Proteinen wird eine Rolle in der AD-Pathologie zugeschrieben [121]. Das größte wissenschaftliche Interesse weckte in diesem Zusammenhang bisher S100B, das von Astrozyten sezerniert wird und unter anderem über die Regulierung der intrazellulären Kalziumkonzentration von Neuronen und Astrozyten auf die neuronale Funktion Einfluss nimmt [123]. Hohe Konzentrationen von S100B verstärken zudem die Aktivität der am Amyloid-Stoffwechsel beteiligten BACE1 und begünstigen damit möglicherweise die Bildung von Amyloid-Plaques [124]. Dementsprechend konnten in zahlreichen Studien erhöhte S100B-Konzentrationen im Hirnparenchym und im CSF von AD-Patienten nachgewiesen werden [121]. Außerdem zeigte sich eine Korrelation von erhöhten S100B-Konzentrationen im CSF mit schlechten Ergebnissen in neuropsychologischen Tests, weshalb S100B eine mögliche Rolle als Biomarker bei der Früherkennung von AD zugeschrieben wurde [125].

Neben den in dieser Studie untersuchten Liquorparametern wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Biomarker identifiziert, die in Kombination mit den beschriebenen Markern womöglich eine Verbesserung der Aussagekraft für die Diagnose einer AD bewirken könnten. Hierzu zählen unter anderem spezifische Mikro-RNAs, heart-type fatty-acid-binding protein (hFABP), Neurofilament und das Glykoprotein Chitinase-3-like protein 1 (YKL-40), die im klinischen Alltag bislang aber noch keine Rolle spielen [32, 126].

2.3. Neuropsychologische Testung

Im zweiseitigen Prozess zur Diagnosestellung einer Demenz mit initialer Feststellung eines Demenzsyndroms und anschließender Zuordnung zu einer Demenzentität ist die neuropsychologische Testung von zentraler diagnostischer Bedeutung [19, 21, 127]. Insbesondere ermöglicht sie im ersten Schritt die Objektivierung von mnestischen sowie anderen kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensdefiziten, während sie bei der differentialdiagnostischen Einordnung des attestierten Demenzsyndroms immer im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Mitteln gesehen werden muss [17, 19].

Die aktuelle S3-Leitlinie unterscheidet zwischen kognitiven Kurztests wie dem Mini-Mental-Status-Test (MMST), dem Montreal-Cognitive-Assessment-Test (MoCA) oder dem Demenz-Detection-Test (DemTect) und vertieften neuropsychologischen Untersuchungen. Erstere haben aufgrund ihrer einfachen Durchführung vor allem in der hausärztlichen und der ambulant-neurologischen Versorgung ihre Daseinsberechtigung, weisen bei leichten oder fraglichen Demenzfällen aber nur eine geringe Sensitivität auf. Demgegenüber sind die vertieften neuropsychologischen Untersuchungen für die klinische Diagnostik und Differentialdiagnostik geeignet und sollten in Form von standardisierten Testbatterien erfolgen [17, 19]. Hierzu zählen unter anderem die Testbatterie des *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), *Cambridge Examination for Mental disorders of the Elderly* (CAMDEX) und *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) [19, 128]. Ferner stehen neben den in den Testbatterien enthaltenen speziellen Einzeltestungen weitere Tests zur Überprüfung spezieller neuropsychologischer Domänen zur Verfügung, wie zum Beispiel der Aachener Aphasie-Test (AAT) zur Diagnostik der Sprache oder der Uhrentest nach Shulman zur Beurteilung der visuell-räumlichen Fähigkeiten [19].

Auf die für die einzelnen Demenzerkrankungen typischen neuropsychologischen Untersuchungsbefunde wurde bereits in den einzelnen Kapiteln über die Demenzformen eingegangen. Im Folgenden soll eine Übersicht über die für diese Arbeit relevanten Testverfahren gegeben werden. Die explizite Durchführung und Auswertung der Tests wird schließlich im Kapitel *Material und Methoden* erläutert.

2.3.1. CERAD

Die Testbatterie des *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) ist ein Instrument zur standardisierten Erfassung von neuropsychologischen Parametern bei Patienten mit dem klinischen Verdacht einer demenziellen Entwicklung [129]. Hierfür wurden mittels anfangs acht verschiedenen Aufgaben kognitive Leistungen in Funktionsbereichen geprüft, die bei verschiedenen Formen der Demenz beeinträchtigt sein können: Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und Orientierung [130]. Die darauf aufbauende deutschsprachige Testbatterie CERAD-Plus, die in der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit Verwendung fand, wurde um zwei weitere Aufgaben, nämlich den *Trail Making Test* und den Test *Phonematische Flüssigkeit*, ergänzt und umfasst somit insgesamt zehn Tests, die im Folgenden aufgeführt sind:

Verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere: Mittels dieser Aufgabe wird die Fähigkeit der Sprachproduktion, das semantische Gedächtnis, kognitive Flexibilität und exekutive Funktionen geprüft [127, 131]. Beeinträchtigungen in diesem Test weisen eher auf eine FTD oder eine VaD als auf eine AD hin [21, 72].

Boston Naming Test: Dieser Test zielt auf die Fähigkeiten in den Kategorien visuelle Wahrnehmung und Erkennung, semantisches Gedächtnis und Wortfindung ab. Einschränkungen treten beispielsweise bei Agnosie oder Benennstörung auf. Dabei wird für die CERAD-Testbatterie eine verkürzte Version des ursprünglich 60 Objekte umfassenden Original-Tests verwendet [127, 131].

Mini-Mental-Status-Test (MMST): Auch der MMST ist Teil der CERAD-Testbatterie. Da er auch für sich genommen als Screeninginstrument verwendet wird und mehrere Teilaufgaben umfasst, wird er weiter unten detaillierter betrachtet.

Wortliste Lernen: Diese Aufgabe erfasst die Fähigkeit zum Erlernen von neuen, nicht-assoziierten verbalen Informationen und überprüft damit das verbale Kurzzeitgedächtnis [127, 131]. Dabei können auch sogenannte *primacy*- und *recency*-Effekte bewertet werden. Sie beschreiben das Phänomen, dass physiologischerweise erst- und letztgenannte Wörter oft besser erinnert werden als Wörter, die in der Mitte der Wortliste vorkommen. So ist beispielsweise bei AD-Patienten der *recency*-Effekt oft normal, während der *primacy*-Effekt deutlich reduziert ist [132]. Außerdem werden sogenannte

Intrusionen festgehalten, also Wörter, die der Patient nennt, die aber nicht auf der Wortliste standen und bei AD vermehrt zu beobachten sind [19].

Figuren Abzeichnen: Hierbei werden visuell-räumliche und visuokonstruktive Fähigkeiten geprüft, der Test für sich betrachtet ähnelt damit dem *Uhrentest nach Shulman* [127, 131]. In der CERAD-Testbatterie entspricht dieser Test aber gleichzeitig der Lernphase für die anschließende Bewertung des non-verbale Gedächtnisses. Störungen der visuell-räumlichen Fähigkeiten gelten ebenfalls als typisches Syndrom bei AD [21].

Wortliste Abrufen: Wurde beim Test *Wortliste Lernen* noch das Kurzzeitgedächtnis geprüft, geht es hier um das episodische Gedächtnis als Komponente des deklarativen Langzeitgedächtnisses, also die Fähigkeit, neu erlernte Informationen über einen Zeitraum von einigen Minuten zu behalten [127, 131]. Diese wird im Englischen *delayed recall* genannt und ist bei zugrundeliegender AD häufig schon im Stadium der MCI auffällig, während alle anderen Gedächtnisleistungen noch unbeeinträchtigt sind [25].

Wortliste Wiedererkennen: Hierdurch soll zwischen Speicher- und Abrufdefiziten unterschieden werden, indem die Abrufbedingungen durch Vorgabe von Wörtern, die zur Hälfte in der initial gelernten Liste vorkamen, erleichtert werden [127, 131]. Speicherstörungen werden als Ausdruck von kortikalen Pathologien angesehen, während Abrufstörungen eher für subkortikale Erkrankungen typisch sind [133].

Figuren Abrufen: Dieser Test prüft das nonverbale Gedächtnis, ist aber anfällig für Störungen bei bereits eingeschränkten visuell-räumlichen Fähigkeiten. Schlechte Ergebnisse sind vor allem bei AD zu erwarten [127, 131].

Trail-Making-Test A und B: In der CERAD-Plus-Testbatterie überprüfen diese Aufgaben zusätzlich die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität [131]. Diese Fähigkeiten können als Modalitäten der exekutiven Funktionen angesehen werden, Einschränkungen auf diesem Gebiet sind wie bei der verbalen Flüssigkeit eher Formen der FTD oder der VaD als der AD zuzuordnen [21, 72].

Phonematische Wortflüssigkeit: Dieser in der CERAD-Plus-Testbatterie implementierte Test zielt wie der Test *verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere* vor allem auf exekutive Funktionen ab, ist dabei aber weitgehend unabhängig von Störungen des

semantischen Gedächtnisses und damit womöglich noch besser zur Differenzierung zwischen Störungen der Sprache und der exekutiven Funktionen auf der einen und Gedächtnisstörungen auf der anderen Seite geeignet [131]. Zusammen mit dem Test *verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere*, kann eine Differenzierung zwischen semantischer und nicht-flüssiger Form der PPA gelingen [91].

Für die CERAD-Testbatterie konnte in mehreren Studien das Vorliegen der Gütekriterien für neuropsychologische Tests Objektivität, Reliabilität und Validität nachgewiesen werden [127, 134]. Insbesondere ist sowohl die englischsprachige als auch die deutschsprachige CERAD-Version ein valides Instrument, um zwischen gesunden älteren Personen und Patienten mit Demenz selbst in einem frühen Krankheitsstadium zu unterscheiden. Dies gilt insbesondere für die AD, aber auch für andere Demenzformen [127, 135]. Dabei war bei den AD-Patienten der *delayed recall* im Test *Wortliste Abrufen* die Variable mit der besten diagnostischen Genauigkeit [127, 135]. Für die Differenzierung zwischen verschiedenen Schweregraden einer Demenz ist dieser Test aufgrund eines früh auftretenden Bodeneffekts aber nicht geeignet [136].

Für die Differentialdiagnostik zwischen den verschiedenen Demenzformen scheint zumindest auch die ursprüngliche Variante der CERAD-Testbatterie nicht geeignet zu sein, weshalb heute mit CERAD-Plus eine insbesondere um Tests zur Überprüfung der exekutiven Funktionen erweiterte Alternative zur Verfügung steht [127].

2.3.2. Mini-Mental-Status-Test

Der *MMST* ist zwar Teil der CERAD-Testbatterie, beinhaltet im Vergleich zu den anderen CERAD-Tests aber verschiedene Aufgaben, deckt dadurch schon für sich betrachtet ein breites Spektrum von kognitiven Fähigkeiten ab und wird deswegen im präklinischen Bereich häufig als erste orientierende Untersuchung genutzt [137]. Mittels insgesamt elf Aufgaben werden die kognitiven Domänen zeitliche und örtliche Orientierung, Kurzzeit- und episodisches Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Rechnen, Sprache, Praxie und visuokonstruktive Fähigkeiten geprüft [138]. Die maximale Punktzahl beträgt 30, der Grenzwert für eine kognitive Beeinträchtigung variiert, wird aber meist bei 24 Punkten angegeben [139, 140]. Ferner wird für die AD anhand des *MMST* eine Einteilung in verschiedene Schweregrade vorgenommen: So liegt zwischen

20 bis 26 Punkten eine leichte, zwischen zehn und 19 Punkten eine mittelschwere und bei weniger als zehn Punkten eine schwere AD vor [17].

Dabei vermag der *MMST* ähnlich gut wie der *delayed recall* im Test *Wortliste Abrufen* zwischen Gesunden und Patienten mit leichter Demenz zu trennen. Darüber hinaus unterscheidet er besser als alle anderen CERAD-Tests zwischen leichten und mittelschweren bzw. mittelschweren und schweren Demenzen [136]. Ursächlich hierfür ist, dass die verschiedenen Tests des *MMST* sowohl Früh- (Gedächtnis, Orientierung) als auch Spätsymptome (Benennen, Aufträge befolgen) einer Demenz überprüfen, während sich die anderen CERAD-Tests eher auf einzelne, spezifische kognitive Bereiche konzentrieren [136]. Der *MMST* erlaubt hingegen bei Patienten mit MCI keine Vorhersage über eine zukünftige Progression hin zu einer manifesten Demenzerkrankung [141].

2.3.3. Uhrentest nach Shulman

Der Uhrentest prüft vor allem visuell-räumliche und visuokonstruktive Fähigkeiten, aber auch das semantische Gedächtnis und Exekutivfunktionen [142]. Initial standen verschiedene Bewertungssysteme zur Verfügung, von denen dasjenige nach Shulman die besten Ergebnisse lieferte und sich daher inzwischen durchgesetzt hat [143]. Der Test zeigt bei der Unterscheidung zwischen Gesunden und Demenz-Patienten eine gute Sensitivität, ist aber nur eingeschränkt spezifisch [144]. Zur Detektion von Patienten mit MCI oder sehr milden AD-Symptomen scheint er indes nicht nützlich zu sein [145]. Bei diesen Patienten ist womöglich eine dezidierte Beurteilung des Minutenzeigers hilfreich, der häufig bereits im Frühstadium der AD falsch eingezeichnet wird, während andere Komponenten wie das Ziffernblatt oder der Stundenzeiger meist noch korrekt eingetragen werden [144]. Insgesamt wird die Anwendung des Uhrentests in Kombination mit anderen Tests empfohlen, ist als einziges Diagnostikum aber nicht geeignet [17].

2.4. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten

Trotz der oben beschriebenen klinischen Charakteristika der einzelnen Demenzentitäten und der zahlreichen zum Einsatz kommenden diagnostischen Mittel ist eine eindeutige Zuordnung von Patienten zu einer spezifischen Demenzerkrankung häufig schwierig. Im klinischen Alltag sind untypische Demenzformen oder Mischformen eher die Regel als die Ausnahme, und erhebliche interindividuelle Merkmalsvariationen kommen selbst bei identischen Erkrankungen vor [19, 21]. So können beispielsweise bei der AD insbesondere im Frühstadium pseudofokale Profile mit lediglich einzelnen, stark ausgeprägten Defiziten die Diagnose deutlich erschweren [146]. Außerdem kommen fokal akzentuierte Sonderformen wie zum Beispiel die posteriore kortikale Atrophie vor, die klinisch vor allem durch visuelle Störungen imponiert, dabei histopathologisch und liquorchemisch aber für die AD typische Befunde zeigt [21].

Die diversen neuropsychologischen Tests liefern bei der Unterscheidung zwischen Gesunden und bereits an Demenz Erkrankten zwar meist verlässliche Resultate (*vide supra*), zeigen insbesondere in der diagnostisch und therapeutisch wichtigen Frühphase aber oft eine schlechte Sensitivität und Spezifität [128]. Auch in der Differentialdiagnostik zwischen unterschiedlichen Demenzformen weisen die neuropsychologischen Tests Schwächen auf. Selbst in Zentren mit großer Expertise und jahrelangem klinischem Follow-up beträgt die Spezifität und Sensitivität der Abgrenzung von AD zu anderen Demenzformen anhand der klinischen Diagnose nur circa 70% [147]. So gelingt anhand der aktuell weitverbreiteten CERAD-Testbatterie zwar eine gute Differenzierung zwischen Gesunden und Patienten mit verschiedenen Demenzursachen [127, 135], aber keine ausreichende Unterscheidung zwischen AD, vaskulärer und gemischter Demenz [127, 148]. Grund sind auch hier die mannigfaltigen klinischen Präsentationen der verschiedenen Demenzentitäten, die zu starken Überschneidungen des neurokognitiven Profils von AD-Patienten, behavioraler Variante der FTD und VaD führen [72, 149, 150].

Der Goldstandard für die Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Demenzentitäten war lange Zeit das erst *post mortem* erhältliche Ergebnis der neuropathologischen Untersuchung, anhand dessen zahlreiche Studien zur Validierung solcher diagnostischer Möglichkeiten durchgeführt wurden, die schon zu Lebzeiten des

Patienten zur Verfügung stehen und damit klinische Relevanz haben [147, 151, 152]. Allerdings ging zuletzt auch im Bereich der Neuropathologie die Trennschärfe verloren. So sind beispielsweise die als für die AD typisch angesehenen A β -Plaques und Tau-fibrillen nur bei den sehr seltenen Fällen von familiärer, präseniler AD isoliert und verlässlich nachweisbar, während diese vermeintlichen Charakteristika bei der deutlich häufigeren, sporadischen AD-Variante oft sehr variabel auftreten und es große Überschneidungen mit Gesunden gibt [56, 59]. Die meisten Patienten, die zu Lebzeiten die Diagnose sporadische AD erhielten, weisen *post mortem* keine reine AD-Pathologie (Plaques, Fibrillen) auf, sondern zeigen in wechselnder Intensität auch andere Pathologien wie das mit der Parkinson-Erkrankung assoziierte alpha-Synuklein, TDP-43-Ablagerungen, die eigentlich mit ALS und FTD in Verbindung stehen, oder vaskuläre Veränderungen [151]. Große pathologische Studien legen inzwischen nahe, dass die gemischte und multiätiologische Demenz die häufigste Ursache für kognitive Störungen im Alter ist [153, 154].

Besonders fließend stellt sich dabei der Übergang zwischen AD und VaD dar. Bei einem Großteil der Patienten, die im Alter eine Demenz entwickelten, waren *post mortem* sowohl vaskuläre als auch neurodegenerative Veränderungen nachweisbar [155]. Patienten, die zu Lebzeiten eigentlich mit der Diagnose Post-Stroke-Demenz belegt worden waren, wiesen neuropathologisch häufig AD-typische Veränderungen auf [72]. Und bei Vorliegen von AD-typischen Pathologien erhöhte jede zusätzliche vaskuläre Pathologie (makroskopische Infarkte, Mikroinfarkte, Arteriosklerose, zerebrale Amyloid-Angiopathie) die Wahrscheinlichkeit einer demenziellen Symptomatik, sodass ein Zusammenspiel dieser Mechanismen naheliegt [156]. Außerdem gibt es Hinweise, dass eine zerebrale Arteriosklerose unabhängig von einer Demenz-Erkrankung mit einer erhöhten Verfügbarkeit von A β im Gehirn einhergeht [157, 158]. Aufgrund dieser starken neuropathologischen Überlappungen der beiden Syndrome wurde bereits gemutmaßt, die AD könnte letztlich eine vaskuläre Erkrankung sein [159].

Auch die in den letzten Jahren hinzugezogenen bildgebenden Verfahren erlauben keine sichere Unterscheidung der einzelnen Demenzentitäten. Aktuell gibt es keine spezifischen bildgebenden Modalitäten inklusive molekularer Bildgebung, die verlässlich zwischen vaskulärer und neurodegenerativer Pathologie unterscheiden können [72]; unter anderem, weil auch bei der VaD, die eigentlich als subkortikale Erkrankung angesehen wird, Volumenverluste von grauer Substanz auftreten, was die bildgebende

Differentialdiagnose zur AD erschwert [160]. Andererseits ist auch der für die Spätphase der AD charakteristische Befund der Erweiterung der Seitenventrikelunterhörner infolge temporomesialer Atrophie kein sicheres Distinktionsmerkmal, da er einerseits vor allem in der Frühphase der Erkrankung sehr variabel auftritt und andererseits auch bei temporalen Verlaufsformen der FTD oder Hydrocephalus internus vorkommt [21]. Auch moderne nuklearmedizinische Verfahren stoßen womöglich an ihre Grenzen: So wurden beispielsweise Fälle von klinisch wahrscheinlichen Alzheimer-Erkrankungen oder pathologischer A β 1-42 im Liquor beschrieben, bei denen im PET-CT keine Amyloid-Ablagerungen nachweisbar waren [105, 161].

Für die Liquorparameter A β 1-42, tTau und pTau ist ähnlich wie bei der neuropsychologischen Testung eine gute Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung zwischen Gesunden auf der einen und Patienten mit MCI oder leichter AD auf der anderen Seite nachgewiesen [162, 163]. Ferner erlaubt die Konstellation aus reduziertem A β 1-42 und erhöhtem pTau bei Patienten mit MCI die Vorhersage eines siebzehnfach erhöhten Risikos für eine Konversion in eine AD [27]. Die differenzialdiagnostische Trennschärfe dieser Marker innerhalb der Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen und in Abgrenzung zur VaD ist hingegen ebenfalls nicht ausreichend [17, 164]. So scheint beispielsweise ein typischer AD-Liquorbefund Einfluss auf den Therapieerfolg bei der Behandlung der lange Zeit als eigene Entität angesehenen Demenz bei Normaldruckhydrozephalus zu haben [165, 166].

2.5. Ziele der Arbeit

Für den künftigen Therapieerfolg von modernen Demenztherapeutika ist ein frühzeitiger Therapiebeginn in einem Krankheitsstadium, in dem sich die bereits eingetretene zerebrale Schädigung noch in Grenzen hält, eine Grundvoraussetzung [12, 13]. Hierfür ist die Erforschung und Validierung von Biomarkern, die eine Demenzerkrankung schon frühzeitig und womöglich im präklinischen Stadium anzeigen können, von herausragender Bedeutung. Zur Diagnose einer Demenzerkrankung fordern die aktuell gängigen Leitlinien in einem ersten Schritt das grundsätzliche Vorliegen eines demenziellen Syndroms [17]. Hierbei leisten diverse Biomarker wie beispielsweise verschiedene Liquorparameter bereits wertvolle Beiträge und können sensitiv und

spezifisch zwischen Gesunden und Demenzkranken selbst in frühen Stadien unterscheiden [27, 163]. Gleiches gilt für verschiedene Untersuchungsmethoden der Neuropsychologie [127, 136].

Der zweite Diagnoseschritt, die Zuordnung zu einer spezifischen Demenzentität, gestaltet sich hingegen deutlich schwieriger. Zwar können vor allem durch die Zusammenschau verschiedener Untersuchungsergebnisse spezifischere Verdachtsdiagnosen gestellt werden. Die einzelnen Biomarker oder neuropsychologischen Tests weisen zur Unterscheidung zwischen den einzelnen Demenzentitäten häufig aber nur mäßige Sensitivität und Spezifität auf [17, 128, 147]. Dies liegt insbesondere an den facettenreichen Symptombildern der Erkrankten, die sich häufig keiner Demenzentität eindeutig zuordnen lassen [19, 21, 146]. Die lange Zeit als Goldstandard verwendeten Post-mortem-Analysen der Neuropathologen erbringen nach aktuellem Kenntnisstand ebenfalls häufig uneindeutige oder widersprüchliche Ergebnisse [56, 151]. Generell wird heute davon ausgegangen, dass einem Großteil zumindest der im Alter auftretenden, senilen Demenzen mehrere verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen und es sich meistens um demenzielle Mischformen handelt [153, 154].

Diesem Verschwimmen der Grenzen zwischen den spezifischen Demenzentitäten soll in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen werden. Die Aussagekraft von Demenzmarkern aus dem Liquor soll deshalb nicht bezüglich ihrer Unterscheidungskraft zwischen einzelnen Demenzformen untersucht werden. Vielmehr soll die Untersuchung unabhängig von der im klinischen Verlauf gestellten Diagnose stattfinden und dafür nach Zusammenhängen zwischen Veränderungen der Liquorparameter und einzelner kognitiver Domänen gesucht werden. Ziel ist es also nicht zu untersuchen, ob sich beispielsweise die Liquorkonzentration von A β 1-42 zwischen Patienten unterscheidet, die unter den oben genannten Einschränkungen als AD oder VaD diagnostiziert wurden, sondern inwiefern Veränderungen von A β 1-42 in einer Gesamtheit von Patienten mit kognitiven Störungen Vorhersagen über die Leistungsfähigkeit in spezifischen neuropsychologischen Tests – z.B. der Gedächtnisleistung – erlauben.

Ferner soll untersucht werden, ob sich diese Zusammenhänge im Verlauf der Erkrankung verändern. Gemäß der Amyloid-Kaskaden-Hypothese, die unter oben getroffenen Annahmen dann nicht als pathophysiologische Grundlage der AD, sondern von Einschränkungen in spezifischen kognitiven Domänen – wie z.B. Gedächtnisstörungen –

angesehen werden könnte, gehen die A β - und Tau-Ablagerungen dem kognitiven Abbau voraus und erreichen bereits ihren Höhepunkt, während letzterer weiter fortschreitet [167]. Dementsprechend dürften lineare Zusammenhänge zwischen liquorchemischen Biomarkern und neuropsychologischen Tests nur bis zu einem gewissen Zeitpunkt im Krankheitsgeschehen nachweisbar sein und im Verlauf, wenn nämlich die Ablagerungen ihr Maximum erreicht haben und es nur noch zu einer konsekutiven Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten kommt, verloren gehen.

Somit prüft die vorliegende Arbeit folgende beiden Hypothesen:

1. Es lassen sich unabhängig von der im Verlauf diagnostizierten Demenzenität direkte Zusammenhänge zwischen den Neurodestruktionsparametern im Liquor und den Leistungen innerhalb verschiedener kognitiver Domänen feststellen.
2. Diese Zusammenhänge sind den Annahmen der Amyloid-Kaskaden-Hypothese folgend abhängig vom Erkrankungsstadium und präsentieren sich daher je nach Krankheitsdauer unterschiedlich stark.

3. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, für die ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorliegt (Aktenzeichen 2019-390-RetroDEuA).

3.1. Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die in den Jahren 2015 bis 2022 in der neurologischen Abteilung des LVR-Klinikums Düsseldorf mit der Verdachtsdiagnose Demenz stationär behandelt wurden. Obligatorisch für den Einschluss war, dass im Rahmen der Diagnostik eine neuropsychologische Testung mit der CERAD-Plus-Testbatterie, die in den meisten Fällen um den Uhrentest nach Shulman ergänzt wurde, und eine diagnostische Liquorpunktion durchgeführt wurden. Ferner musste die bisherige Krankheitsdauer bekannt sein. Diese war zum größten Teil den Arztbriefen zu entnehmen, wurde teilweise aber auch im Nachhinein bei Angehörigen erfragt, sofern diese sich noch genau an den Zeitpunkt des Symptombeginns erinnern konnten. Patienten, bei denen im Nachhinein keine Demenz als Ursache für die Symptomatik angesehen wurde, wurden von der Studie ausgeschlossen. Dazu gehörten u.a. Pseudodemenzen bei Depression, metabolische Störungen wie Vitamin-B12-Mangel oder Diabetes mellitus Typ 2 sowie beispielsweise ein Patient mit der endgültigen Diagnose Medulloblastom. Anhand dieser Kriterien wurden insgesamt 192 Patienten rekrutiert. Hiervor wurden zwei weitere Patienten ausgeschlossen, bei denen die Werte der Liquorkonzentration von A β 1-42 mehr als fünf Interquartilsabstände vom 75-%-Perzentil respektive mehr als fünf Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lagen. Diese waren daher als extreme Ausreißer und nicht mehr als Stellvertreter einer Normalpopulation anzusehen.

Für die Unterscheidung der Patienten anhand der Krankheitsdauer wurde das Kollektiv mit Hilfe des Medians, der 12 Monate betrug, in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten mit einer Krankheitsdauer von 0-12 Monaten wurden Gruppe A (n = 107, 56,3 %)

zugeordnet, während Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 12 Monaten Gruppe B (n = 83, 43,7 %) zugeteilt wurden.

3.2. Neuropsychologische Tests

Alle Patienten erhielten eine neuropsychologische Testung mittels CERAD-Plus-Testbatterie. Die Tests wurden von qualifizierten Neuropsychologinnen durchgeführt. Dabei konnte die Testbatterie in einigen Fällen nicht vollständig durchgeführt werden, weil die Probanden im Verlauf der Untersuchung erschöpft oder insbesondere beim *Trail-Making-Test B* (Vollständigkeit 60 %) häufig nicht in der Lage waren, diesen Test durchzuführen. Außerdem wurden die bei der Wortliste genannten *Intrusionen* teilweise nicht erfasst (Vollständigkeit 68,4 %). Die zu Beginn der CERAD-Plus-Testbatterie vorkommenden Tests *Verbale Flüssigkeit* (Vollständigkeit 97,4 %), *Boston Naming Test* (98,4 %), *Mini-Mental-Status-Test* (97,9 %), *Wortliste Lernen* (98,4 %), *Wortliste Abrufen* (97,9 %) und *Wortliste Wiedererkennen* (97,4 %) führten hingegen fast alle Patienten durch.

In den meisten Fällen wurde die CERAD-Plus-Testbatterie durch einen *Uhrentest nach Shulman* ergänzt, dessen Resultate bei lediglich zehn Patienten (5,3 %) nicht vorlagen.

Auf die Aussagekraft und Bedeutung der CERAD-Plus-Testbatterie und ihrer Untertests wurde bereits eingegangen. Im Folgenden sollen die einzelnen Aufgaben noch kurz erläutert werden. Die Testunterlagen mit Anweisungen für den Untersucher sind im Anhang zu finden.

Verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere: Der Patient sollte innerhalb einer Minute so viele Tiere nennen wie möglich. Dabei wurden abgesehen von Eigennamen und Wiederholungen alle Nennungen gezählt, beispielsweise auch fiktive Tiere.

Boston Naming Test: Dem Patienten wurden Gegenstände als Strichzeichnungen vorgelegt, die er benennen sollte. Dabei wurden fünf häufige, fünf mittelhäufige und fünf weniger häufige Gegenstände präsentiert. Nannte der Patient einen Oberbegriff für einen Gegenstand (z.B. Boot anstelle von Kanu), durfte der Untersucher lediglich unspezifische Hilfestellung geben: So durfte er zwar fragen, ob es für den Gegenstand noch einen anderen Begriff gab, durfte aber nicht sagen, dass eine spezielle Art Boot gefragt war.

Spezifischere Ausdrücke (z.B. Rose statt Blume) sowie regionale Mundarten (z.B. Maulorgel statt Mundharmonika) wurden als richtig bewertet.

Mini-Mental-Status-Test: Dieser Test umfasste insgesamt elf Aufgaben. Zunächst wurde der Patient nach dem Jahr, der Jahreszeit, dem Monat, dem Wochentag und dem Datum gefragt (zeitliche Orientierung). Danach sollte er Bundesland, Stadt, Stockwerk und den aktuellen Ort angeben (örtliche und situative Orientierung). Im nächsten Schritt wurden dem Patienten drei Wörter genannt, die er wiederholen sollte. Danach sollte er das Wort „Preis“ rückwärts buchstabieren, alternativ sollte er beginnend bei 100 immer sieben subtrahieren. Im nächsten Schritt wurde der Patient gefragt, ob er sich an die zuvor genannten drei Wörter erinnern konnte. Es folgte ein Test zum Ausschluss von Agnosie und Benennstörung, bei dem der Patient eine Armbanduhr und einen Bleistift erkennen und benennen sollte. Danach sollte er den Satz „bitte keine Wenn und Aber“ nachsprechen und anschließend einen auf einem Blatt geschriebenen Befehl („Schließen Sie Ihre Augen“) lesen und ausführen. Zur Prüfung der Praxie sollte der Patient ein Blatt mit der rechten Hand annehmen, es falten und dann auf seinen Schoß legen. Schließlich sollte er eine dargebotene Figur abzeichnen.

Wortliste Lernen: Dem Patienten wurde eine Liste mit zehn Wörtern präsentiert, die er laut vorlesen und sich merken sollte. Nachdem die Liste weggenommen wurde, sollte er möglichst viele dieser Wörter in freier Reihenfolge nennen. Dieser Vorgang wurde insgesamt dreimal wiederholt. Wörter, die zwar vom Patienten genannt wurden, aber nicht auf der Liste standen, wurden als Intrusionen festgehalten.

Figuren Abzeichnen: Hier sollte der Patient vier Figuren abzeichnen (Kreis, Rhombus, sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Es musste ein Bleistift verwendet werden, damit der Patient mögliche Korrekturen vornehmen konnte. Für die Auswertung lagen dem Testmaterial klare Instruktionen bei.

Wortliste Abrufen: Hierbei sollte der Patient mit nun längerer Latenz die im Test *Wortliste Lernen* eingeübten Wörter erneut erinnern. Auch hier wurden Intrusionen festgehalten. Außerdem konnte an dieser Stelle der Wert für *Wortliste Savings* berechnet werden, der als Quotient von *Wortliste Abrufen* durch den dritten Durchgang der *Wortliste Lernen* als relatives Maß für die Behaltensleistung angesehen wird.

Wortliste Wiedererkennen: Dem Patienten wurden nun hintereinander insgesamt zwanzig Kärtchen gezeigt, die zur Hälfte auch auf der ursprünglichen Wortliste standen

und zur Hälfte neu waren. Der Patient sollte bei jedem Wort entscheiden, ob er das Wort bereits auf der ersten Wortliste gelesen hatte.

Figuren Abrufen: Nun sollte der Patient versuchen, die Figuren, die er im Test *Figuren Abzeichnen* bereits gesehen und abgezeichnet hatte, erneut zu zeichnen. Hatte der Patient die Figur aus dem *MMST* gezeichnet, wurde auch diese gewertet. Analog zu *Wortliste Abrufen* konnte aus dem Quotienten *Figuren Abrufen* und *Figuren Abzeichnen* auch hier ein Wert *Figuren Savings* als relatives Maß für die nonverbale Behaltensleistung berechnet werden.

Der *Trail-Making-Test A und B* sowie die *phonematische Wortflüssigkeit* kommen nur in der CERAD-Plus-Testbatterie vor, wurden in der vorliegenden Arbeit aber regelhaft erhoben:

Trail-Making-Test A: In dieser Übung sollte der Patient nach einem Übungsdurchgang auf einem Blatt angeordnete Zahlen mit einem Bleistift in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander verbinden. Die dafür benötigte Zeit wurde festgehalten.

Trail-Making-Test B: Nun kamen neben Zahlen auch Buchstaben vor, die der Patient in folgender Reihenfolge verbinden sollte: von 1 nach A, von A nach 2, von 2 nach B, usw. Erneut wurde die dafür benötigte Zeit festgehalten.

Phonematische Wortflüssigkeit: Wie bei der *verbalen Flüssigkeit, Kategorie Tiere* ging es auch hier darum, innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter aufzusagen, die diesmal aber nicht zu einem Oberbegriff passen, sondern mit dem gleichen Buchstaben beginnen mussten. Nicht erlaubt waren dabei Namen von Personen oder geografische Namen, Nummern oder dasselbe Wort in verschiedenen Endungen oder mit Stammergeänzungen.

Die Auswertung erfolgte anhand des Auswertungsprogramm der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel, Schweiz, mit dem die erhobenen Rohwerte in alters-, geschlechts- und ausbildungskorrigierte z-Werte umgewandelt wurden. Hierbei wurden die Daten zunächst so transformiert, dass die Werte so nahe wie möglich an der Normalverteilung lagen. Außerdem wurde durch ein multiples Regressionsmodell der Einfluss von Alter, Ausbildungsgrad und Geschlecht herausgefiltert.

Uhrentest nach Shulman: Ergänzend wurde bei einem Großteil der Patienten auch der *Uhrentest nach Shulman* durchgeführt. Hierbei sollte der Patient auf einem Blatt mit

einem vorgezeichneten Kreis eine Uhr mit der Uhrzeit zehn nach elf eintragen. Anhand einer Auswertungshilfe wurde das Ergebnis mit den Schulnoten eins (perfekte Uhr) bis sechs (keinerlei Darstellung einer Uhr) bewertet. Bei nicht eindeutig zuzuordnendem Resultat wurden auch Zwischenwerte (z.B. 3,5) genutzt.

3.3. Liquordiagnostik

Die Liquorpunktionen zur Gewinnung der Liquorproben wurden von Assistenzärztinnen und Assistenzärzten der Abteilung Neurologie des LVR-Klinikums Düsseldorf durchgeführt. Das gewonnene Material wurde am gleichen Tag zu dem kommerziellen Laborpartner MVZ Synlab in Leverkusen transportiert, wo die Liquordiagnostik durchgeführt wurde. Untersucht wurden die Konzentrationen von A β 1-42, des an Threonin 181 phosphorylierten pTau (181P), von sechs Isoformen von Tau-Protein als Marker für tTau sowie von NSE und S100B. A β 1-42, pTau und tTau wurden mittels der auf ELISA-Technologie basierenden Tests INNOTEST®-AMYLOID (1-42), INNOTEST® hTAU Ag sowie der INNOTEST® PHOSPHO TAU (181P) bestimmt. Die Messung von NSE und S100B erfolgte mittels der vollautomatischen Chemilumineszenz-Immunoassays LIASON® S100 und LIAISON® NSE der italienischen Firma DiaSorin. Für den A β -Quotienten wurde außerdem mittels des ELISA-Tests EUROIMMUN® A β 1-40 bestimmt, das daraufhin mit A β 1-42 ins Verhältnis gesetzt wurde.

Es wurden die vom Labor angegebenen Referenzwerte zugrunde gelegt (Normwerte: A β 1-42: ≥ 550 pg/ml; A β -Quotient: $\geq 1,0$; tTau: ≤ 453 pg/ml; pTau: ≤ 61 pg/ml; NSE $\leq 13,0$ μ g/l; S100B ≤ 2700 pg/ml).

3.4. Statistische Auswertung

Bei der Datenerhebung kam zunächst das Programm Microsoft® Excel für Windows, Version 15.0, für die anschließende statistische Auswertung das Programm IBM® SPSS® Statistics für Windows, Version 27 zur Anwendung.

Als Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit $\alpha = 0,05$ gewählt und daher $p < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

Da diese Arbeit einen explorativen Ansatz verfolgte und keine spezifischen Hypothesen testete, entschieden wir uns dazu, auf eine Adjustierung des Alpha-Niveaus für multiple Vergleiche zu verzichten. Aufgrund der zahlreichen untersuchten Liquorparameter und neuropsychologischen Tests war eine Auswertung mit adjustiertem Alpha-Niveau nicht sinnvoll. Das Risiko, einen Fehler 1. Art (falsch-positiv) zu begehen, nahmen wir dabei in Kauf, um in unserem explorativen Ansatz das Risiko für einen Fehler 2. Art (falsch-negativ) akzeptabel zu halten und damit mögliche Zusammenhänge nicht aufgrund eines sehr niedrigen Signifikanzniveaus zu übersehen.

In einem ersten Schritt sollte aufgrund der Vielzahl der erhobenen Variablen eine Reduktion auf diejenigen erfolgen, bei denen signifikante Zusammenhänge zwischen Liquorparametern und neuropsychologischen Tests zu vermuten waren. Diese Variablenreduktion gelang über mehrere schrittweise multiple lineare Regressionen, die deshalb den ersten Analyseschritt darstellten, sodass wir von der traditionellen Vorgehensweise abwichen und die multivariaten vor den bivariaten Berechnungen anstellten. Um keine relevanten Zusammenhänge zu übersehen, führten wir aber auch für diejenigen Parameter, für die die multiple lineare Regression keine relevanten Zusammenhänge nahelegte, Berechnungen zu Korrelationen und Mittelwertuntersuchungen durch. Diese finden sich zwecks Übersichtlichkeit allerdings nicht ausführlich im Ergebnisteil, sondern in tabellarischer Form im Anhang dieser Arbeit.

Da die schrittweisen multiplen linearen Regressionen in erster Linie der Variablenreduktion dienten, entschieden wir uns für ein rückwärtseliminierendes Verfahren mit dem Ausschlusskriterium $p > 0,05$. Dadurch ließ sich auch hier das Risiko für einen Fehler 2. Art, also eigentlich signifikante Variablen fälschlicherweise auszuschließen, minimieren [168].

Als Voraussetzung für die Durchführung einer multiplen linearen Regression wurden metrisch skalierte Variablen, eine lineare Beziehung zwischen den Variablen, eine Normalverteilung der Residuen, Varianzhomogenität, die Abwesenheit relevanter Ausreißer sowie fehlende Multikollinearität angesehen. Diese wurden überprüft und waren größtenteils erfüllt. Einzig bei der Voraussetzung der fehlenden Multikollinearität

zeigten sich relevante Korrelationen zwischen pTau und tTau, die den Schwellenwert von $r = 0,8$ teilweise überschritten. Da aber durch das rückwärtseliminierende Verfahren in keinem abschließenden Modell beide Prädiktoren vorkamen und tTau insgesamt nur in einem einzigen Modell eine Rolle spielte, verzichteten wir auf eine vorzeitige Entfernung eines dieser Parameter.

Die Interpretation der Varianzaufklärung (R^2) erfolgte nach Cohen mit folgenden Definitionen: starke Varianzaufklärung bei $R^2 > 0,26$, moderate Varianzaufklärung bei $R^2 > 0,13$, schwache Varianzaufklärung bei $R^2 > 0,02$ [169]. Bei Modellen mit einer Variablen wurde das einfache R^2 , bei Modellen mit mehreren Variablen das korrigierte R^2 betrachtet.

Für die Untersuchung der Korrelationen zwischen den Liquorparametern und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests wurde mit der Spearman-Korrelation ein nicht-parametrisches Verfahren genutzt. Zur Durchführung der parametrischen Pearson-Produkt-Moment-Korrelation fehlte insbesondere bei den neuropsychologischen Testergebnissen häufig die notwendige Voraussetzung der Normalverteilung. Die für die Spearman-Korrelation notwendigen Bedingungen von mindestens ordinal-skalierten Daten sowie paarweisen Beobachtungen waren gegeben.

Für die Interpretation der Korrelationskoeffizienten wurden die Kriterien von Cohen verwendet: schwache Korrelation bei $\rho > 0,1$, moderate Korrelation bei $\rho > 0,3$ und starke Korrelation bei $\rho > 0,5$ [169].

Für den Gruppenvergleich zwischen Patienten mit normwertigen und denjenigen mit pathologischen Liquorparametern wurde der ungepaarte t-Test gerechnet. Zugrunde gelegt wurden die Referenzwerte des auswertenden Labors. Folgende Voraussetzungen waren erfüllt: Die Messungen waren unabhängig voneinander, die abhängige Variable (neuropsychologische Untersuchungsergebnisse) war mindestens intervallskaliert und die unabhängige Variable (Liquorparameter normwertig oder pathologisch) war nominalskaliert und hatte zwei Ausprägungen. Bei den neuropsychologischen Tests gab es keine extremen Ausreißer (mehr als das Dreifache des Interquartilsabstands). Die Normalverteilung wurde nur in Einzelfällen geprüft, da der ungepaarte t-Test bei den vorliegenden Gruppengrößen $n > 30$ sehr robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung ist [170, 171]. Ausnahmen waren die Untersuchungen des Aß-Quotienten unter zusätzlicher Aufteilung der Fälle nach Krankheitsdauer. Hier lagen

in der Gruppe der Patienten mit normwertigen Parametern teilweise weniger als 30 Fälle vor. Legte der t-Test einen signifikanten Gruppenunterschied nahe, wurde in diesen Fällen die Normalverteilung geprüft, um die Signifikanz des t-Tests zu validieren. Kam es zu einer Verletzung der Varianzhomogenität, wurde statt des ungepaarten t-Tests der Welch-Test verwendet [172].

Als Maß der Effektstärke wurde Cohen's d verwendet und folgendermaßen interpretiert: kleiner Effekt bei $d > 0,2$, mittlerer Effekt bei $d > 0,5$ und großer Effekt bei $d > 0,8$ [169].

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Patientenkollektiv

Unter oben genannten Einschlusskriterien wurden 190 Patienten rekrutiert, darunter 98 Männer (51,6 %) und 92 Frauen (48,4 %). Der Mittelwert (M) des Alters der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt lag bei 70,5 Jahren mit einer Standardabweichung (SD) von 8,7 Jahren. Der jüngste Patient war zum Aufnahmezeitpunkt 52 Jahre alt, der älteste 92 Jahre alt. Insgesamt 25,8 % der Patienten waren zum Aufnahmezeitpunkt jünger als 65 Jahre und erfüllten damit das Diagnosekriterium für eine präsenile Demenz. Eine Mehrheit der eingeschlossenen Patienten erhielt bei Entlassung die Diagnose AD (59,5 %), 11,1 % wurden als FTD diagnostiziert und bei nur 2,6 % wurde eine VaD als Ursache für die Symptomatik angesehen. 26,8 % der Patienten wurden bei Entlassung keiner dieser Diagnosegruppen zugeordnet (Abb. 3). Häufig blieb die Entlassungsdiagnose vage (z.B. „kognitive Defizite“, „dementielle Entwicklung“) oder es wurde zwischen Differentialdiagnosen nicht klar unterschieden (z.B. „Tauopathie“, „Alzheimer-Demenz DD Demenz bei SAE“). Die Analyse der Zusammenhänge soll wie oben beschrieben aber vor allem unabhängig von der Diagnose erfolgen.

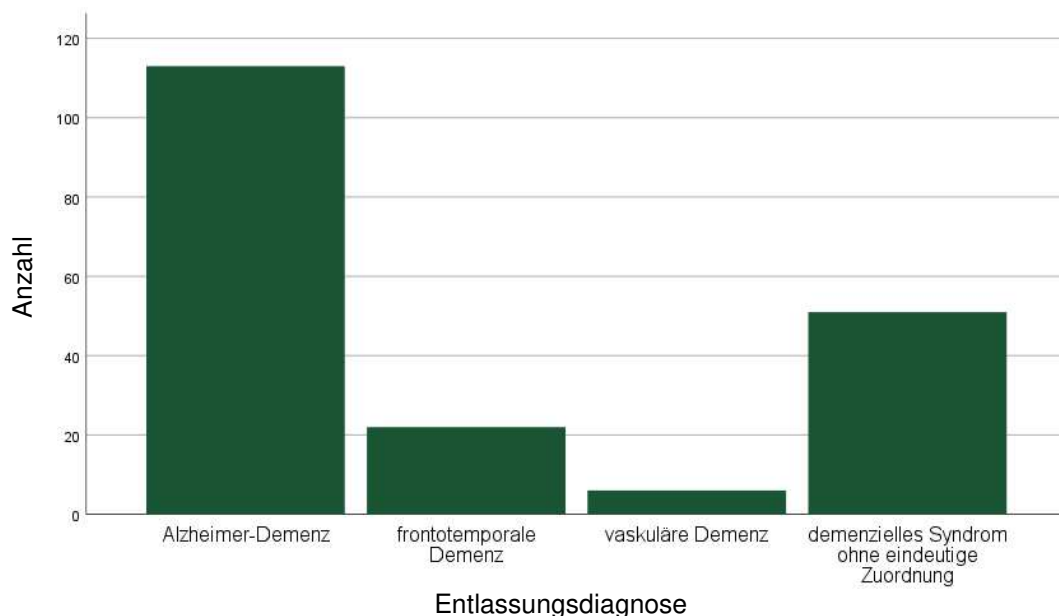


Abbildung 3: Absolute Häufigkeiten der Entlassungsdiagnosen

Um zu beurteilen, ob die Krankheitsdauer einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Liquorparametern und neuropsychologischen Testergebnissen hatte, wurde das Patientenkollektiv anhand des Medians in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten, bei denen die Symptomatik vor höchstens zwölf Monaten aufgetreten war (Gruppe A, 56,3 %), und solche, die von schon seit mehr als einem Jahr bestehenden kognitiven Beschwerden berichteten (Gruppe B, 43,7 %). Dabei waren die Patienten aus Gruppe A etwas älter ($M = 71,4 \text{ Jahre} \pm 9,1 \text{ Jahre}$) als diejenigen aus Gruppe B ($M = 69,4 \text{ Jahre} \pm 8,0 \text{ Jahre}$). Außerdem war in Gruppe A der Anteil an Frauen (55,1 %) wesentlich höher als in Gruppe B (39,8 %).

4.1.2. Neuropsychologische Tests

Im Rahmen der neuropsychologischen Diagnostik wurden elf Tests der CERAD-Plus-Testbatterie durchgeführt (*verbale Flüssigkeit Kategorie Tiere, Boston Naming Test, Mini-Mental-Status-Test, Wortliste Lernen, Figuren Abzeichnen, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen, Figuren Abrufen, Trail-Making-Test A und B, phonematische Wortflüssigkeit*). Die Resultate des Tests *verbale Flüssigkeit Kategorie Tiere* werden im Folgenden zur besseren Abgrenzung gegenüber der *phonematischen Flüssigkeit* unter dem Begriff *semantische Flüssigkeit* präsentiert. Außerdem wurden aus den Ergebnissen der oben genannten Tests zusätzlich die Variablen *Wortliste Intrusionen, Wortliste Savings* und *Figuren Savings* bestimmt. Ferner erhielt ein Großteil der Patienten eine ergänzende Testung mittels *Uhrentest nach Shulman*.

Die untersuchten Patienten schlossen im Mittel in allen Kategorien der z-normierten CERAD-Testbatterie schlechter ab als die Normalbevölkerung, die Mittelwerte lagen also in allen Tests unter null. Die schlechtesten Resultate lieferten die Patienten im *MMST* ab, bei dem der Mittelwert bei $-3,18 \pm 2,25$ und damit über drei SD unter dem der Normalbevölkerung lag. Die Ergebnisse in den Tests *Wortliste Lernen* ($M = -2,87 \pm 1,71$), *Wortliste Abrufen* ($M = -2,29 \pm 1,25$) und *Figuren Abrufen* ($M = -2,09 \pm 1,62$) waren mehr als zwei SD schlechter als die der Normalbevölkerung. Die geringsten Abweichungen von der Normalpopulation waren in den Tests *Figuren Abzeichnen* ($M = -0,88 \pm 1,69$), *Boston Naming Test* ($M = -0,98 \pm 1,64$) und *phonematische Flüssigkeit* ($M = -0,97 \pm 1,32$) zu verzeichnen. Die Variable *Wortliste Intrusionen* ($M = -0,44 \pm 1,24$) ist an dieser Stelle getrennt zu betrachten, da hier eher hohe Werte

eine Pathologie nahelegen. Im *Uhrentest nach Shulman* erreichten die Probanden im Schnitt einen Score von $2,71 \pm 1,37$, der ebenfalls pathologisch ist (Tabelle 1).

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests

	n	M	SD	Minimum	Maximum
Wortliste Lernen	187	-2,87	1,71	-7,52	1,55
Wortliste Abrufen	186	-2,29	1,25	-4,74	0,83
Wortliste Intrusionen	130	-0,44	1,24	-3,33	2,83
Wortliste Savings	176	-1,76	2,02	-6,03	5,93
Wortliste Wiedererkennen	185	-1,70	1,81	-5,62	2,74
semantische Flüssigkeit	185	-1,90	1,31	-5,39	1,88
phonematische Flüssigkeit	177	-0,97	1,32	-4,69	2,00
Trail Making Test A	160	-1,43	1,49	-4,24	2,58
Trail Making Test B	114	-1,36	1,44	-6,75	2,41
Uhrentest	180	2,71	1,37	1,0	6,0
Boston Naming Test	187	-0,98	1,64	-5,51	1,89
Mini Mental Status	186	-3,18	2,25	-9,72	1,45
Figuren Abzeichnen	178	-0,88	1,69	-5,89	1,64
Figuren Abrufen	179	-2,09	1,62	-6,64	1,76
Figuren Savings	176	-1,66	1,34	-4,35	1,52

Dargestellt sind die Anzahl (n), Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) sowie der geringste (Minimum) und höchste Punktwert nach z-Standardisierung (Maximum) der Ergebnisse der einzelnen neuropsychologischen Tests.

Zusätzlich zur Betrachtung der Gesamtstichprobe erfolgte eine Aufteilung anhand der Dauer der Erkrankung: Patienten, die höchstens seit zwölf Monaten von demenziellen Beschwerden berichteten (Gruppe A), wurden solchen gegenübergestellt, die bereits seit über einem Jahr betroffen waren (Gruppe B).

Dabei wiesen die Patienten der Gruppe B im Mittel in beinahe allen Tests schlechtere Ergebnisse auf, mit Ausnahme der *Wortliste Savings* (+ 0,12), der *semantischen Flüssigkeit* (+ 0,04) und dem *Trail Making Test A* (+ 0,04), in denen marginale bis leichte Verbesserungen zu verzeichnen waren. Die größten Mittelwertunterschiede im Sinne einer Verschlechterung zeigten sich beim *Mini Mental Status Test* (-0,59), der *phonematischen Flüssigkeit* (-0,26), der *Wortliste Wiedererkennen* (-0,24) und der *Wortliste Lernen* (-0,19). Auch im *Uhrentest nach Shulman* schnitt Gruppe B um 0,12 schlechter ab (Tabelle 2).

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests nach Aufteilung anhand der Erkrankungsdauer

Erkrankungsdauer		n	M	SD	Minimum	Maximum
0-12 Monate	Wortliste Lernen	104	-2,79	1,66	-6,74	1,55
	Wortliste Abrufen	104	-2,28	1,24	-4,71	0,83
	Wortliste Intrusionen	82	-0,37	1,24	-3,33	2,83
	Wortliste Savings	98	-1,81	1,79	-5,57	2,81
	Wortliste Wiedererkennen	103	-1,60	1,74	-5,48	2,74
	semantische Flüssigkeit	105	-1,91	1,21	-5,39	1,88
	phonematische Flüssigkeit	101	-0,86	1,28	-4,69	2,00
	Trail Making Test A	89	-1,44	1,37	-3,88	2,02
	Trail Making Test B	66	-1,33	1,41	-4,38	2,41
	Uhrentest	100	2,66	1,39	1,0	6,0
	Boston Naming Test	107	-0,93	1,59	-5,51	1,89
	Mini Mental Status	104	-2,92	2,18	-9,15	1,45
	Figuren Abzeichnen	100	-0,86	1,71	-5,89	1,60
	Figuren Abrufen	100	-2,04	1,57	-6,64	1,60
	Figuren Savings	99	-1,64	1,31	-4,35	1,52
>12 Monate	Wortliste Lernen	83	-2,98	1,79	-7,52	0,65
	Wortliste Abrufen	82	-2,29	1,26	-4,74	0,22
	Wortliste Intrusionen	48	-0,55	1,25	-2,76	1,65
	Wortliste Savings	78	-1,69	2,29	-6,03	5,93
	Wortliste Wiedererkennen	82	-1,84	1,89	-5,62	1,24
	semantische Flüssigkeit	80	-1,87	1,44	-5,36	1,38
	phonematische Flüssigkeit	76	-1,12	1,37	-4,37	1,64
	Trail Making Test A	71	-1,40	1,64	-4,24	2,58
	Trail Making Test B	48	-1,41	1,50	-6,75	2,02
	Uhrentest	80	2,78	1,35	1,0	6,0
	Boston Naming Test	80	-1,05	1,71	-5,39	1,66
	Mini Mental Status	82	-3,51	2,32	-9,72	0,95
	Figuren Abzeichnen	78	-0,90	1,69	-5,75	1,64
	Figuren Abrufen	79	-2,15	1,69	-5,23	1,76
	Figuren Savings	77	-1,68	1,39	-3,88	1,27

Dargestellt sind die Anzahl (n), Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) sowie der geringste (Minimum) und höchste Punktwert nach z-Standardisierung (Maximum) der Ergebnisse der einzelnen neuropsychologischen Tests aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate).

4.1.3. Liquorparameter

Jeder der eingeschlossenen Patienten erhielt zu diagnostischen Zwecken eine Liquorpunktion. Der gewonnene CSF wurde auf folgende Demenzparameter untersucht: A β 1-42, A β -Quotient (A β 1-42/A β 1-40), tTau, pTau, NSE und S100B. Der A β -Quotient wurde erst ab dem Jahr 2020 routinemäßig mitbestimmt und lag daher nur bei einem Teil der Patienten vor (45,8 %) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Liquorparameter

	n	M	SD	Minimum	Maximum
A β 1-42 [pg/ml]	190	576,06	314,44	80,0	1643,0
A β -Quotient	87	1,02	0,52	0,41	2,26
tTau [pg/ml]	189	632,60	363,85	133,0	2290,0
pTau [pg/ml]	188	81,34	49,21	10,8	259,0
NSE [μ g/l]	188	19,27	7,80	4,4	52,7
S-100B [pg/ml]	177	3579,03	1306,63	652	11230

Dargestellt sind die Anzahl der Untersuchungen (n), Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) sowie die geringste (Minimum) und höchste Konzentration (Maximum) der Demenzparameter im Liquor. A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, tTau = Gesamt-Tau-Protein, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein, NSE = Neuronen-spezifische Enolase, S100B = Protein S100B, pg = Pikogramm, μ g = Mikrogramm, l = Liter, ml = Milliliter.

Alle untersuchten Liquorparameter ergaben mehrheitlich pathologische Werte. Den größten Anteil von Messwerten außerhalb des Normbereichs zeigten S100B (77,4 %) und NSE (75,5 %), bei den anerkannten AD-Parametern A β 1-42 (54,7 %) und pTau (58,5 %) war das Verhältnis zwischen Werten innerhalb und außerhalb des Normbereiches etwas ausgeglichener (Tabelle 4).

Tabelle 4: Absolute und relative Häufigkeiten von normwertigen und pathologischen Ergebnissen der Liquorparameter

Aβ1-42	Häufigkeit	Prozente
normwertig	86	45,3
pathologisch	104	54,7
Aβ-Quotient	Häufigkeit	Prozente
normwertig	27	31,0
pathologisch	60	69,0
tTau	Häufigkeit	Prozente
normwertig	62	32,8
pathologisch	127	67,2
pTau	Häufigkeit	Prozente
normwertig	78	41,5
pathologisch	110	58,5
S100B	Häufigkeit	Prozente
normwertig	40	22,6
pathologisch	137	77,4
NSE	Häufigkeit	Prozente
normwertig	46	24,5
pathologisch	142	75,5

Dargestellt sind die absoluten und relativen Häufigkeiten von normwertigen und pathologischen Konzentrationen der Demenzparameter im Liquor. A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, tTau = Gesamt-Tau-Protein, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein, S100B = Protein S100B, NSE = Neuronen-spezifische Enolase.

Nach oben beschriebener Aufteilung in Gruppe A und Gruppe B zeigte sich bei den Patienten mit dem längeren Krankheitsverlauf überraschenderweise im Mittel eine höhere A β 1-42-Konzentration im CSF (+12,54 pg/ml), bei aber auch etwas größerer SD (+4,65 pg/ml). Bei tTau lag in Gruppe B ein um 13,19 pg/ml niedrigerer Mittelwert als bei Gruppe A vor (SD: -5,82 pg/ml). Bei den übrigen Liquorparametern zeigte Gruppe B den Erwartungen entsprechend stärker pathologische Werte als Gruppe A (Tabelle 5).

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Liquorparameter nach Aufteilung anhand der Erkrankungsdauer

		n	M	SD	Minimum	Maximum
0-12 Monate	A β 1-42 [pg/ml]	107	570,59	313,18	156,0	1643,0
	A β -Quotient	49	1,05	0,49	0,50	2,25
	tTau [pg/ml]	107	638,33	367,27	133,0	2290,0
	pTau [pg/ml]	106	79,18	46,61	17,2	197,0
	NSE [μ g/l]	106	18,25	7,42	6,8	52,7
	S-100B [pg/ml]	101	3563,44	1251,81	652	11230
>12 Monate	A β 1-42 [pg/ml]	83	583,13	317,83	80,0	1403,0
	A β -Quotient	38	0,98	0,56	0,41	2,26
	tTau [pg/ml]	82	625,14	361,45	134,0	1845,0
	pTau [pg/ml]	82	84,13	52,54	10,8	259,0
	NSE [μ g/l]	82	20,58	8,12	4,4	48,2
	S-100B [pg/ml]	76	3599,75	1384,29	1385	8989

Dargestellt sind die Anzahl der Untersuchungen (n), Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) sowie die geringste (Minimum) und höchste Konzentration (Maximum) der Demenzparameter im Liquor nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, tTau = Gesamt-Tau-Protein, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein, NSE = Neuronen-spezifische Enolase, S100B = Protein S100B, pg = Pikogramm, μ g = Mikrogramm, l = Liter, ml = Milliliter.

Für die Liquorparameter untereinander waren teils deutliche Korrelationen nachweisbar. Bei der Betrachtung der Gesamtstichprobe fielen signifikante und definitionsgemäß starke bis mittlere Zusammenhänge zwischen pTau und tTau ($\rho = 0,76$, $p < 0,001$), NSE und tTau ($\rho = 0,61$, $p < 0,001$), A β 1-42 und A β -Quotient ($\rho = 0,60$, $p < 0,001$) sowie pTau und dem A β -Quotient ($\rho = 0,58$, $p < 0,001$) auf. Die direkte Korrelation der zentralen Marker der AD pTau und A β 1-42 war lediglich schwach ausgeprägt ($\rho = 0,25$, $p < 0,001$) (Tabelle 6, Abb. 4).

Tabelle 6 : Korrelationen zwischen den Liquorparametern in der Gesamtstichprobe

		Aβ1-42 [pg/ml]	Aβ-Quotient	pTau [pg/ml]	tTau [pg/ml]	NSE [µg/l]
Aβ-Quotient	ρ	0,60				
	p	<0,001				
	n	87				
pTau [pg/ml]	ρ	-0,25	-0,58			
	p	<0,001	<0,001			
	n	188	87			
tTau [pg/ml]	ρ	-0,17	-0,58	0,76		
	p	0,019	<0,001	<0,001		
	n	189	87	187		
NSE [µg/l]	ρ	0,06	-0,43	0,51	0,61	
	p	0,444	<0,001	<0,001	<0,001	
	n	188	87	186	187	
S-100B [pg/ml]	ρ	0,09	-0,12	0,15	0,22	0,35
	p	0,244	0,279	0,049	0,003	<0,001
	n	177	86	175	176	177

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen den Liquorparametern in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n). Aβ1-42 = Amyloid-β 1-42, Aβ-Quotient = Amyloid-β-Quotient, tTau = Gesamt-Tau-Protein, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein, NSE = Neuronenspezifische Enolase, S100B = Protein S100B, pg = Pikogramm, µg = Mikrogramm, l = Liter, ml = Milliliter.

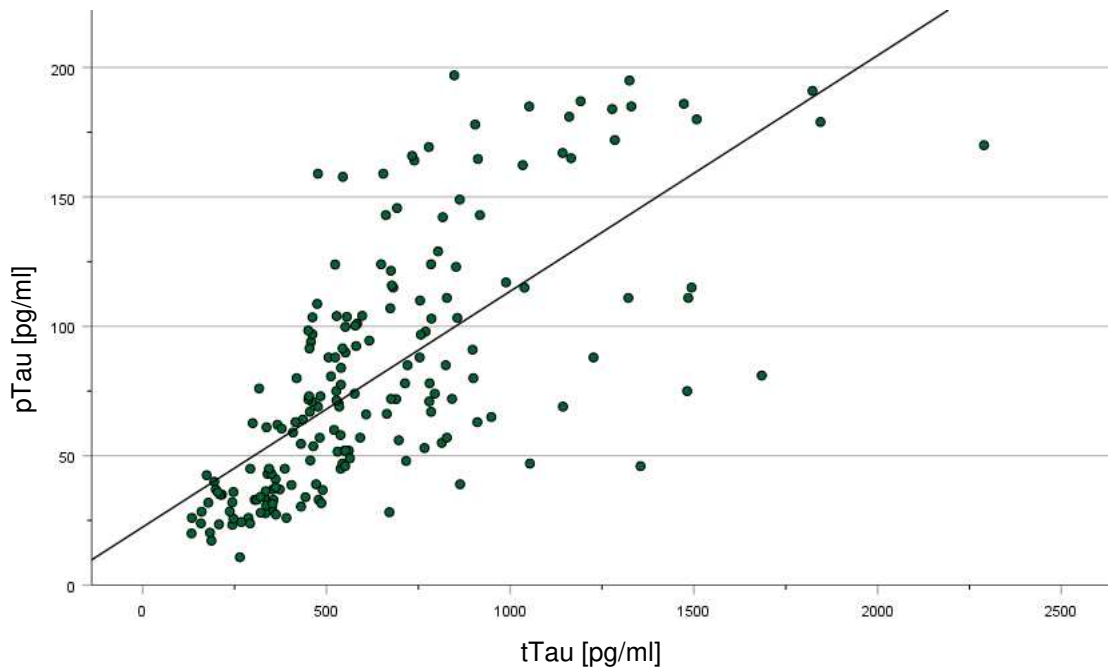


Abbildung 4: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen pTau und tTau

Gegeneinander aufgetragen sind die Werte von pTau und tTau inklusive der Regressionsgeraden ($y=22,44+0,09x$). tTau = Gesamt-Tau-Protein, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein, pg = Pikogramm, µg = Mikrogramm, l = Liter, ml = Milliliter.

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs anhand der Krankheitsdauer zeigten sich keine relevanten Veränderungen der Korrelationen zwischen den einzelnen Liquorparametern. Sowohl in Gruppe A ($\rho = 0,8$, $p < 0,001$) als auch in Gruppe B ($\rho = 0,71$, $p < 0,001$) waren weiterhin die stärksten Korrelationen zwischen pTau und tTau nachweisbar. Zwischen Gruppe A und Gruppe B zeigten sich nur in Einzelfällen größere Unterschiede, vor allem beim Zusammenhang zwischen tTau und dem A β -Quotient (Gruppe A: $\rho = -0,66$, $p < 0,001$; Gruppe B: $\rho = -0,46$, $p = 0,004$). Insgesamt waren die Zusammenhänge unter den Liquorparametern in der frühen und der späten Krankheitsphase aber ähnlich (Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelationen zwischen den Liquorparametern nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer

		A β 1-42 [pg/ml]	A β -Quotient	pTau [pg/ml]	tTau [pg/ml]	NSE [μ g/l]
0-12 Monate	A β -Quotient	ρ	0,546			
		p	<0,001			
		n	49			
	pTau [pg/ml]	ρ	-0,229	-0,539		
		p	0,018	<0,001		
n		106	49			
tTau [pg/ml]	ρ	-0,16	-0,66	0,80		
	p	0,100	<0,001	<0,001		
	n	107	49	106		
NSE [μ g/l]	ρ	0,05	-0,44	0,50	0,64	
	p	0,644	0,001	<0,001	<0,001	
	n	106	49	105	106	
S-100B [pg/ml]	ρ	0,10	-0,16	0,19	0,25	0,38
	p	0,339	0,264	0,056	0,013	<0,001
	n	101	49	100	101	101
>12 Monate	A β -Quotient	ρ	0,655			
		p	<0,001			
		n	38			
	pTau [pg/ml]	ρ	-0,261	-0,551		
		p	0,018	<0,001		
n		82	38			
tTau [pg/ml]	ρ	-0,218	-0,461	0,707		
	p	0,049	0,004	<0,001		
	n	82	38	81		
NSE [μ g/l]	ρ	0,05	-0,37	0,52	0,60	
	p	0,677	0,021	<0,001	<0,001	
	n	82	38	81	81	
S-100B [pg/ml]	ρ	0,07	-0,07	0,11	0,19	0,35
	p	0,550	0,684	0,350	0,099	0,002
	n	76	37	75	75	76

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen den Liquorparametern nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, tTau = Gesamt-Tau-Protein, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein, NSE = Neuronen-spezifische Enolase, S100B = Protein S100B, pg = Pikogramm, μ g = Mikrogramm, l = Liter, ml = Milliliter.

4.2. Analytische Statistik

4.2.1. Multiple lineare Regression

Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Liquorparametern und neuropsychologischen Testergebnissen wurden multiple lineare Regressionen durchgeführt. Dabei wurden die Liquorparameter als unabhängige Variablen definiert und ihr Einfluss auf die einzelnen neuropsychologischen Testergebnisse untersucht, die damit als abhängige Variable angesehen wurden. Ziel dieses analytischen Schritts war neben der Darstellung von Zusammenhängen auch die Reduktion von Variablen, bei denen keine wechselseitigen Beziehungen festgestellt werden konnten. Wie oben bereits beschrieben wurden die multiplen linearen Regressionen mit einem rückwärtseliminierenden Verfahren durchgeführt.

Wortliste Lernen

Für den neuropsychologischen Test *Wortliste Lernen* ergab sich nach Ausschluss der statistisch nicht-signifikanten Prädiktoren für die unabhängigen Variablen A β 1-42, A β -Quotient und pTau eine signifikante Voraussage ($F(3, 80) = 6,76, p < 0,001$). Das Modell hatte mit korrigiertes $R^2 = 0,17$ eine moderate Varianzaufklärung. Die Parameter A β 1-42, A β -Quotient und pTau trugen hierzu in etwa gleichem Maße bei (Tabelle 8).

Tabelle 8: Prädiktoren für die abhängige Variable *Wortliste Lernen*

	B	β	T	P
(Konstante)	-1,71		-2,37	0,020
A β 1-42 [pg/ml]	0,003	0,53	3,57	0,001
A β -Quotient	-1,58	-0,48	-2,64	0,010
pTau [pg/ml]	-0,015	-0,43	-3,26	0,002

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Wortliste Lernen* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein.

Unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer ergaben sich sowohl für Gruppe A (0-12 Monate) als auch für Gruppe B (>12 Monate) signifikante Vorhersagemodelle. In Gruppe A sagte ausschließlich A β 1-42 das Ergebnis von *Wortliste Lernen* signifikant voraus ($F(1, 44) = 8,45, p = 0,006$), während in Gruppe B A β 1-42, A β -Quotient, pTau und S100 in das Modell aufgenommen wurden ($F(4, 32) = 4,67, p = 0,004$). Die Varianzaufklärung

war in Gruppe B stark (korrigiertes $R^2 = 0,29$) und in Gruppe A moderat ($R^2 = 0,16$) ausgeprägt. Auf das Modell für Gruppe B hatte der A β -Quotient den größten Einfluss, während der Einfluss von S100B am geringsten ausgeprägt war. Letzterer legte wider Erwarten einen positiven Zusammenhang nahe im Sinne eines besseren Testergebnisses bei höherem S100B-Wert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Prädiktoren für die abhängige Variable *Wortliste Lernen* nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer

		B	β	T	p
0-12 Monate	(Konstante)	-4,00		-8,42	<0,001
	A β 1-42 [pg/ml]	0,002	0,40	2,91	0,006
>12 Monate	(Konstante)	-1,85		-1,68	0,104
	A β 1-42 [pg/ml]	0,004	0,64	2,77	0,010
	A β -Quotient	-2,68	-0,84	-3,01	0,005
	pTau [pg/ml]	-0,02	-0,70	-3,65	0,001
	S100B [pg/ml]	<0,001	0,30	2,11	0,043

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Wortliste Lernen* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p) nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein, S100B = Protein S100B.

Wortliste Abrufen

Für die Ergebnisse des Tests *Wortliste Abrufen* ergab sich unter Betrachtung der Gesamtstichprobe ebenfalls ein signifikantes Vorhersagemodell ($F(3, 79) = 5,64$, $p = 0,001$). Eingeschlossen wurden auch hier die Variablen A β 1-42, A β -Quotient und pTau, wobei A β 1-42 den stärksten Einfluss auf die abhängige Variable hatte (Tabelle 10). Die Varianzaufklärung des Modells war moderat (korrigiertes $R^2 = 0,15$).

Tabelle 10: Prädiktoren für die abhängige Variable *Wortliste Abrufen*

	B	β	T	P
(Konstante)	-1,79		-3,33	0,001
A β 1-42 [pg/ml]	0,002	0,59	3,87	<0,001
A β -Quotient	-1,21	-0,50	-2,71	0,008
pTau [pg/ml]	-0,01	-0,30	-2,21	0,030

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Wortliste Abrufen* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein.

Nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer ergaben sich ähnlich wie beim Test *Wortliste Lernen* für beide Gruppen signifikante Vorhersagemodelle. In Gruppe A war erneut A β 1-42 die einzige signifikante unabhängige Variable ($F(1, 44) = 8,46, p = 0,006$), während in Gruppe B neben A β 1-42 auch der A β -Quotient und pTau signifikant zur Vorhersage des Testergebnisses von *Wortliste Abrufen* beitrugen ($F(3, 33) = 4,48, p = 0,010$). Die Varianzaufklärung war für Gruppe A ($R^2 = 0,16$) und Gruppe B (korrigiertes $R^2 = 0,23$) moderat ausgeprägt. In Gruppe B hatte erneut der A β -Quotient den größten Einfluss auf das Modell (Tabelle 11).

Tabelle 11: Prädiktoren für die abhängige Variable *Wortliste Abrufen* nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer

		B	β	T	p
0-12 Monate	(Konstante)	-3,19		-8,97	<0,001
	A β 1-42 [pg/ml]	0,002	0,40	2,91	0,006
>12 Monate	(Konstante)	-0,97		-1,36	0,190
	A β 1-42 [pg/ml]	0,003	0,81	3,35	0,002
	A β -Quotient	-2,21	-0,99	-3,37	0,002
	pTau [pg/ml]	-0,012	-0,52	-2,62	0,013

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Wortliste Abrufen* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p) nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein.

Wortliste Intrusionen

Anhand der sechs eingeschlossenen Liquorparameter konnte für die Ergebnisse von *Wortliste Intrusionen* kein signifikantes Vorhersagemodell berechnet werden. Dies galt sowohl für die Betrachtung der Gesamtstichprobe (A β 1-42: $F(1,62) = 3,07, p = 0,085$) als auch nach Aufteilung anhand der Erkrankungsdauer (Gruppe A: A β 1-42: $F(1,38) = 1,72, p = 0,198$; Gruppe B: A β -Quotient: $F(1,21) = 0,68, p = 0,418$).

Wortliste Savings

Für den Parameter *Wortliste Savings* ergab sich unter Betrachtung der Gesamtstichprobe (A β 1-42; $F(1,79) = 2,87, p = 0,094$) und nach Aufteilung für Gruppe A (A β 1-42; $F(1,43) = 3,18, p = 0,082$) kein signifikantes Vorhersagemodell. Für Gruppe B sagten die unabhängigen Variablen A β 1-42, A β -Quotient und pTau die Ergebnisse hingegen signifikant voraus ($F(3, 32) = 4,29, p = 0,012$). Die Varianzaufklärung dieses Modells war moderat ausgeprägt (korrigiertes $R^2 = 0,22$). Den größten Einfluss auf die Vorhersage hatte wiederum der A β -Quotient (Tabelle 12).

Tabelle 12: Prädiktoren für die abhängige Variable *Wortliste Savings* in Gruppe B

		B	β	T	p
>12 Monate	(Konstante)	-0,71		0,54	0,596
	A β 1-42 [pg/ml]	0,006	0,80	3,23	0,003
	A β -Quotient	-4,24	-1,04	-3,50	0,001
	pTau [pg/ml]	-0,019	-0,43	-2,16	0,038

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Wortliste Savings* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p) in Gruppe B (Erkrankungsdauer >12 Monate). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein.

Wortliste Wiedererkennen

Die Ergebnisse des Tests *Wortliste Wiedererkennen* wurden einzig durch die unabhängige Variable A β 1-42 signifikant vorausgesagt ($F(1, 80) = 5,59, p = 0,021$). Mit diesem Modell wurde eine schwache Varianzaufklärung erreicht ($R^2 = 0,07$). Der standardisierte Koeffizient β des Prädiktors A β 1-42 betrug 0,26.

Nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer ergab sich weder für Gruppe A (A β 1-42; $F(1,43) = 3,83, p = 0,057$) noch für Gruppe B (S100; $F(1,35) = 2,19, p = 0,148$) ein signifikantes Vorhersagemodell.

Semantische Flüssigkeit

Für den Test *semantische Flüssigkeit* konnte anhand der sechs Liquorparameter in keiner der betrachteten Gruppen ein signifikantes Vorhersagemodell berechnet werden (Gesamtstichprobe: S100B; $F(1,82) = 1,10, p = 0,297$; Gruppe A: NSE; $F(1,45) = 1,19, p = 0,282$); Gruppe B: A β -Quotient; $F(1,35) = 0,89, p = 0,353$).

Phonematische Flüssigkeit

Das Ergebnis des Tests *phonematische Flüssigkeit* ließ sich durch die eingeschlossenen Prädiktoren in der Gesamtstichprobe (bester Prädiktor A β -Quotient; $F(1,78) = 2,35, p = 0,130$) und der Gruppe A (bester Prädiktor pTau; $F(1,43) = 0,82, p = 0,370$) nicht signifikant vorhersagen. In Gruppe B sagte hingegen der A β -Quotient die Ergebnisse signifikant voraus ($F(1, 33) = 5,33, p = 0,027$). Die Varianzaufklärung war moderat ausgeprägt ($R^2 = 0,14$), der standardisierte Koeffizient β des Prädiktors A β -Quotient betrug -0,37.

Trail Making Test A und Trail Making Test B

Für die abhängigen Variablen *Trail Making Test A und B* ließ sich weder in der Gesamtstichprobe (*Trail Making Test A*: A β -Quotient; $F(1,74) = 0,46$, $p = 0,498$; *Trail Making Test B*: pTau; $F(1,51) = 2,8$, $p = 0,1$) noch nach Aufteilung anhand der Erkrankungsdauer mittels der sechs Liquorparameter ein signifikantes Vorhersagemodell berechnen (*Trail Making Test A*, Gruppe A: NSE; $F(1,42) = 0,39$, $p = 0,534$; Gruppe B: A β -Quotient; $F(1,30) = 1,03$, $p = 0,319$; *Trail Making Test B*, Gruppe A: A β -Quotient; $F(1,30) = 3,08$, $p = 0,089$; Gruppe B: pTau; $F(1,19) = 1,32$, $p = 0,265$).

Uhrentest nach Shulman

Auch für den *Uhrentest* konnte anhand der sechs Liquorparameter in keiner Gruppe ein signifikantes Vorhersagemodell bestimmt werden (Gesamtstichprobe: pTau; $F(1,83) = 1,74$, $p = 0,191$; Gruppe A: NSE: $F(1,46) = 1,64$, $p = 0,207$); Gruppe B: pTau; $F(1,35) = 1,90$, $p = 0,177$).

Boston Naming Test

Betrachtete man den *Boston Naming Test* als abhängige Variable ließ sich anhand der sechs Liquorparameter für die Gesamtstichprobe (A β 1-42; $F(1,82) = 2,70$, $p = 0,104$) und nach der Aufteilung anhand der Krankheitsdauer auch für Gruppe B (NSE; $F(1,33) = 0,97$, $p = 0,331$) kein signifikantes Vorhersagemodell berechnen. Für Gruppe A sagte hingegen A β 1-42 die Testergebnisse dieses Tests signifikant voraus ($F(1, 47) = 4,45$, $p = 0,040$). Die Varianzaufklärung war schwach ausgeprägt ($R^2 = 0,09$) und der standardisierte Koeffizient des Prädiktors A β 1-42 betrug 0,29.

Mini Mental Status Test

Die Ergebnisse des *Mini Mental Status Tests* ließen sich in der Gesamtstichprobe durch die unabhängigen Variablen A β 1-42, A β -Quotient und pTau signifikant vorhersagen ($F(3,81) = 3,17$, $p = 0,029$). Das Modell lieferte eine schwache Varianzaufklärung (korrigiertes $R^2 = 0,07$). Den größten Anteil hatten A β 1-42 und der A β -Quotient (Tabelle 13).

Tabelle 13: Prädiktoren für die abhängige Variable *Mini Mental Status Test*

	B	β	T	P
(Konstante)	-1,85		-1,85	0,067
A β 1-42 [pg/ml]	0,003	0,42	2,66	0,009
A β -Quotient	-1,87	-0,43	-2,25	0,027
pTau [pg/ml]	-0,014	-0,31	-2,23	0,029

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Mini Mental Status Test* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein.

Nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer konnte für Gruppe A kein signifikantes Vorhersagemodell berechnet werden (A β 1-42; $F(1,46) = 3,96$, $p = 0,053$). Für Gruppe B sagten hingegen A β 1-42, A β -Quotient und pTau die Testergebnisse mit einer moderaten Varianzaufklärung (korrigiertes $R^2 = 0,21$) signifikant voraus ($F(3,33) = 4,18$, $p = 0,013$). Der stärkste Prädiktor in diesem Modell war der A β -Quotient (Tabelle 14).

Tabelle 14: Prädiktoren für die abhängige Variable *Mini Mental Status Test* in Gruppe B

		B	β	T	p
>12 Monate	(Konstante)	-0,43		-0,32	0,748
	A β 1-42 [pg/ml]	0,005	0,72	2,92	0,006
	A β -Quotient	-4,16	-1,01	-3,42	0,002
	pTau [pg/ml]	-0,024	-0,55	-2,76	0,009

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Mini Mental Status Test* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p) in Gruppe B (Erkrankungsdauer >12 Monate). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein.

Figuren Abzeichnen und Figuren Abrufen

Für die abhängigen Variablen *Figuren Abrufen* und *Figuren Abzeichnen* ließ sich weder in der Gesamtstichprobe (*Figuren Abrufen*: $S100$; $F(1,79) = 2,04$, $p = 0,157$; *Figuren Abzeichnen*: pTau; $F(1,80) = 1,69$, $p = 0,197$) noch nach Aufteilung anhand der Erkrankungsdauer mittels der sechs Liquorparameter ein signifikantes Vorhersagemodell berechnen (*Figuren Abzeichnen*, Gruppe A: tTau; $F(1,44) = 0,67$, $p = 0,417$; Gruppe B: $S100$; $F(1,33) = 1,46$, $p = 0,236$; *Figuren Abrufen*, Gruppe A: pTau; $F(1,44) = 0,97$, $p = 0,331$; Gruppe B: $S100$; $F(1,34) = 2,16$, $p = 0,151$).

Figuren Savings

In der Gesamtstichprobe ließ sich der Parameter *Figuren Savings* anhand der unabhängigen Variablen A β 1-42, A β -Quotient und pTau signifikant voraussagen ($F(3,76) = 3,23$, $p = 0,027$). Das Modell lieferte dabei eine schwache Varianzaufklärung (korrigiertes $R^2 = 0,08$). Der stärkste Prädiktor war erneut der A β -Quotient (Tabelle 15).

Tabelle 15: Prädiktoren für die abhängige Variable *Figuren Savings*

	B	β	T	P
(Konstante)	-0,63		-1,03	0,305
A β 1-42 [pg/ml]	0,002	0,39	2,42	0,018
A β -Quotient	-1,15	-0,45	-2,28	0,026
pTau [pg/ml]	-0,010	-0,37	-2,57	0,012

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Figuren Savings* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein.

Teilte man die Gesamtstichprobe anhand der Erkrankungsdauer auf, ergab sich für Gruppe B kein signifikantes Vorhersagemodell (pTau; $F(1,33) = 1,42$, $p = 0,242$). Für Gruppe A hingegen sagten A β 1-42, A β -Quotient und pTau die Ergebnisse mit einer schwachen Varianzaufklärung (korrigiertes $R^2 = 0,12$) signifikant voraus ($F(3,41) = 3,01$, $p = 0,038$). Erneut war A β -Quotient der stärkste Prädiktor (Tabelle 16).

Tabelle 16: Prädiktoren für die abhängige Variable *Figuren Savings* in Gruppe A

		B	β	T	p
0-12 Monate	(Konstante)	0,095		0,112	0,911
	A β 1-42 [pg/ml]	0,002	0,49	2,38	0,022
	A β -Quotient	-1,77	-0,66	-2,63	0,012
	pTau [pg/ml]	-0,013	-0,47	-2,48	0,017

Dargestellt sind die durch multiple lineare Regression errechneten signifikanten Prädiktoren für die unabhängige Variable *Figuren Savings* mit ihrem jeweiligen Regressionskoeffizienten (B), dem standardisierten Regressionskoeffizienten (β), dem T-Wert (T) und dem p-Wert (p) in Gruppe A (Erkrankungsdauer 0-12 Monate). A β 1-42 = Amyloid- β 1-42, A β -Quotient = Amyloid- β -Quotient, pTau = phosphoryliertes Tau-Protein.

In den oben beschriebenen Berechnungen ergaben sich somit bei insgesamt drei Liquorparametern (A β 1-42, A β -Quotient, pTau) und acht neuropsychologischen Testungen (*Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen*, *Wortliste Savings*, *Wortliste Wiedererkennen*, *phonematische Flüssigkeit*, *Boston Naming Test*, *Mini Mental Status Test*, *Figuren Savings*) Hinweise auf relevante Zusammenhänge. Für diese Parameter

werden im Folgenden die Resultate der Berechnungen zu Korrelationen und Mittelwertvergleichen detailliert berichtet.

Für den *Uhrentest nach Shulman* ergaben sich trotz nicht-signifikantem Vorhersagemodell in der multiplen linearen Regression statistisch signifikante Korrelationen und Mittelwertunterschiede. Diese waren zwar jeweils nur gering ausgeprägt, gingen aber aufgrund ihrer Kohärenz insbesondere für den Liquorparameter A β 1-42 über Zufallsfunde hinaus und werden deswegen im Folgenden ebenfalls detailliert präsentiert.

Bei tTau und NSE sowie sechs neuropsychologischen Tests (*Wortliste Intrusionen*, *semantische Flüssigkeit*, *Trail-Making-Test A und B*, *Figuren Abzeichnen*, *Figuren Abrufen*) zeigten sich anhand der multiplen linearen Regression keine Hinweise für relevante Zusammenhänge. Da sich für diese Parameter auch in den anschließenden Berechnungen zu Korrelationen und Mittelwertvergleichen nur isolierte und aus unserer Sicht nicht-relevante Zusammenhänge zeigten, werden die Resultate für diese Parameter am Ende des Ergebnisteils verkürzt berichtet und tabellarisch im Anhang aufgeführt. Einen Sonderfall stellte S100 dar, das für den Test *Wortliste Lernen* in Gruppe B einen signifikanten Prädiktor darstellte. Da der Regressionskoeffizient entgegen der Erwartung aber einen positiven Zusammenhang nahelegte (besseres Testergebnis bei höherem S100), das Signifikanzniveau nur sehr knapp erreicht wurde ($p = 0,043$) und S100 bei allen anderen Berechnungen keine signifikante Vorhersage erlaubte, war hier am ehesten von einem zufälligen Fund auszugehen.

4.2.2. Korrelationen

Im einem nächsten Schritt wurden die Korrelationen nach Spearman (ρ) der verbliebenen Liquorparameter A β 1-42, A β -Quotient und pTau mit den verbliebenen neuropsychologischen Tests untersucht. Hierfür wurde erneut sowohl die Gesamtstichprobe als auch die nach Krankheitsdauer unterteilten Gruppen A (0-12 Monate) und B (>12 Monate) betrachtet.

A β 1-42

Bei Betrachtung der Gesamtstichprobe zeigten sich für A β 1-42 signifikante Korrelationen insbesondere mit den neuropsychologischen Tests der Gedächtnisleistung. Die Korrelationen waren allerdings allesamt nur schwach ausgeprägt ($\rho < 0,3$). Dabei zeigten die Tests *Wortliste Lernen* ($\rho = 0,281$, $p < 0,001$), *Wortliste Abrufen* ($\rho = 0,299$, $p < 0,001$) und *Wortliste Wiedererkennen* ($\rho = 0,268$, $p < 0,001$) die stärkste Korrelation mit A β 1-42. Einzig für den Test *phonematische Flüssigkeit* ergab sich kein signifikanter Zusammenhang (Tabelle 17).

Tabelle 17: Korrelationen zwischen A β 1-42 und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

A β 1-42	Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wiedererk.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test
ρ	0,281	0,299	0,192	0,268	-0,070	0,203	0,223	0,164	-0,163
p	<0,001	<0,001	0,011	<0,001	0,351	0,005	0,002	0,030	0,028
n	187	186	176	185	177	187	186	176	180

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen Amyloid- β 1-42 (A β 1-42) und den neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Nach Aufteilung anhand der Erkrankungsdauer verstärkten sich in Gruppe A die Zusammenhänge zwischen A β 1-42 und den meisten neuropsychologischen Tests. Bei den Tests *Wortliste Lernen* ($\rho = 0,387$, $p < 0,001$), *Wortliste Abrufen* ($\rho = 0,337$, $p < 0,001$), *Boston Naming Test* ($\rho = 0,4$, $p < 0,001$) und *Mini Mental Status Test* ($\rho = 0,352$, $p < 0,001$) ließen sich nun moderate Zusammenhänge nachweisen. In Gruppe B hingegen waren die Zusammenhänge bei allen Tests nun deutlich schwächer ausgeprägt als bei Betrachtung der Gesamtstichprobe. Für die Tests *Wortliste Lernen*, *Boston Naming Test*, *Mini Mental Status Test*, *Figuren Savings* und *Uhrentest nach Shulman* war in Gruppe B kein signifikanter Zusammenhang mehr nachweisbar (Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelationen zwischen Amyloid- β 1-42 und neuropsychologischen Testergebnissen nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer

Aβ1-42		Wortliste	Wortliste	Wortliste	Wortliste	Phon.	Boston	Mini	Figuren	Uhren-
		Lernen	Abrufen	Savings	Wiedererk.	Flüssigkeit	Naming	Mental	Savings	test
0-12 Monate	ρ	0,387	0,337	0,186	0,251	0,021	0,400	0,352	0,163	-0,195
	p	0,000	0,000	0,067	0,011	0,834	0,000	0,000	0,107	0,052
	n	104	104	98	103	101	107	104	99	100
>12 Monate	ρ	0,164	0,243	0,151	0,259	-0,187	-0,022	0,098	0,153	-0,109
	p	0,138	0,028	0,188	0,019	0,106	0,846	0,382	0,184	0,337
	n	83	82	78	82	76	80	82	77	80

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen Amyloid- β 1-42 (A β 1-42) und den neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate) mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

A β -Quotient

Für den A β -Quotient ergaben sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation keine signifikanten Korrelationen mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests (Tabelle 19).

Tabelle 19: Korrelationen zwischen Amyloid- β -Quotienten und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

Aβ-Quotient	Wortliste	Wortliste	Wortliste	Wortliste	Phon.	Boston	Mini Mental	Figuren	Uhren-
	Lernen	Abrufen	Savings	Wiedererk.	Flüssigkeit	Naming Test	Status	Savings	test
ρ	0,175	0,102	0,035	0,164	-0,088	0,122	0,059	0,009	0,036
p	0,112	0,357	0,759	0,142	0,439	0,269	0,594	0,938	0,742
n	84	83	81	82	80	84	85	80	87

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen dem Amyloid- β -Quotienten (A β -Quotient) und den neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Auch nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer zeigten sich für den A β -Quotienten keine signifikanten Korrelationen mit den neuropsychologischen Testergebnissen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Korrelationen zwischen dem Amyloid- β -Quotienten und neuropsychologischen Testergebnissen nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer

A β -Quotient		Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wiederer.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test
	0-12 Monate	ρ	0,202	0,150	0,062	0,038	-0,021	0,048	0,145	-0,107
	p	0,177	0,318	0,685	0,805	0,892	0,744	0,327	0,483	0,843
	n	46	46	45	45	45	49	48	45	48
>12 Monate	ρ	0,092	0,082	0,014	0,215	-0,099	0,107	-0,089	0,072	0,089
	p	0,582	0,629	0,936	0,201	0,571	0,542	0,599	0,681	0,602
	n	38	37	36	37	35	35	37	35	37

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen dem Amyloid- β -Quotienten (A β -Quotient) und den neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate) mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

pTau

Bei Betrachtung der Gesamtstichprobe zeigten sich zwischen pTau und den neuropsychologischen Testergebnissen *Wortliste Lernen* ($\rho = -0,242$, $p = 0,001$), *Wortliste Abrufen* ($\rho = -0,152$, $p = 0,040$), *Wortliste Wiedererkennen* ($\rho = -0,175$, $p = 0,018$) und *Figuren Savings* ($\rho = -0,191$, $p = 0,012$) schwache aber signifikante Korrelationen. Die übrigen Tests korrelierten nicht signifikant mit pTau (Tabelle 21).

Tabelle 21: Korrelationen zwischen phosphoryliertem Tau-Protein und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

pTau	Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wiederer.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test
ρ	-0,242	-0,152	-0,021	-0,175	0,141	-0,084	-0,136	-0,191	0,143
p	0,001	0,040	0,780	0,018	0,062	0,258	0,065	0,012	0,058
n	185	184	174	183	175	185	184	174	178

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen dem phosphorylierten Tau-Protein (pTau) und den neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Teilte man die Gesamtstichprobe anhand der Erkrankungsdauer auf, ergaben sich in Gruppe A zwischen pTau und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests keine signifikanten Korrelationen mehr. In Gruppe B ließ sich nur noch eine signifikante Korrelation zwischen pTau und den Ergebnissen von *Wortliste Lernen* nachweisen ($\rho = -0,292$, $p = 0,008$) (Tabelle 22).

Tabelle 22: Korrelationen zwischen dem phosphoryliertem Tau-Protein und neuropsychologischen Testergebnissen nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer

pTau		Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wiederer.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test
	0-12 Monate	ρ	-0,187	-0,154	-0,045	-0,151	0,160	-0,080	-0,185	-0,162
	p	0,059	0,120	0,663	0,131	0,112	0,414	0,062	0,111	0,319
	n	103	103	97	102	100	106	103	98	99
>12 Monate	ρ	-0,292	-0,152	-0,008	-0,182	0,136	-0,077	-0,076	-0,247	0,192
	p	0,008	0,175	0,946	0,105	0,245	0,499	0,498	0,031	0,091
	n	82	81	77	81	75	79	81	76	82

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen dem phosphorylierten Tau-Protein (pTau) und den neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate) mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

4.2.3. Mittelwertvergleiche

Anhand des ungepaarten t-Tests wurden Mittelwertvergleiche der Resultate der neuropsychologischen Testungen abhängig von den einzelnen Demenzmarkern durchgeführt. Dafür wurde das Patientenkollektiv für die Liquorparameter A β 1-42, A β -Quotient und pTau nach normwertigen oder pathologischen Konzentrationen in zwei Gruppen aufgeteilt. Zugrunde lagen die Referenzwerte des auswertenden Labors. Zunächst erfolgte die Untersuchung für jeden einzelnen Liquorparameter anhand der Gesamtstichprobe, in einem zweiten Schritt wurden die Patienten zusätzlich nach der Kategorie Erkrankungsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate) unterteilt.

Zur besseren Übersichtlichkeit werden die vier neuropsychologischen Tests zur Gedächtnisleistung (*Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Wortliste Savings, Wortliste Wiedererkennen*) im Folgenden teils getrennt von den übrigen fünf Tests *phonematische Flüssigkeit, Boston Naming Test, Mini Mental Status, Figuren Savings* und *Uhrentest nach Shulman* präsentiert.

A β 1-42

Trennte man die Gesamtstichprobe anhand der A β 1-42-Konzentrationen (normwertig oder pathologisch) in zwei Gruppen, zeigten sich für drei von vier Tests des verbalen Gedächtnisses signifikante Mittelwertunterschiede. Die Resultate der Tests bei Patienten

mit pathologischer A β 1-42-Konzentration waren durchweg schlechter als bei denjenigen mit A β 1-42-Werten im Normbereich. Dabei zeigten sich in den Tests *Wortliste Wiedererkennen* mit 1,03 ($t(151) = 3,89, p < 0,001$) und *Wortliste Lernen* mit 0,95 ($t(185) = 3,91, p < 0,001$) die größten Mittelwertunterschiede. Bei *Wortliste Wiedererkennen* lag als einzigem Parameter keine Varianzhomogenität vor ($p = 0,011$), sodass hier zur Berechnung der Signifikanz der Welch-Test verwendet wurde (Tabelle 23 und Tabelle 24).

Tabelle 23: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Gedächtnistests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Amyloid- β -1-42-Konzentration

	A β 1-42	n	M	SD
Wortliste Lernen	normwertig	80	-2,33	1,57
	pathologisch	107	-3,28	1,71
Wortliste Abrufen	normwertig	79	-1,87	1,20
	pathologisch	107	-2,59	1,20
Wortliste Savings	normwertig	78	-1,43	2,15
	pathologisch	98	-2,02	1,88
Wortliste Wiedererkennen	normwertig	78	-1,11	1,88
	pathologisch	107	-2,14	1,63

Dargestellt sind die Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n), die Gruppenmittelwerte (M) sowie die Standardabweichung innerhalb der Gruppen (SD) nach Unterteilung der Gesamtstichprobe anhand normwertiger und pathologischer Konzentrationen von Amyloid- β 1-42 (A β 1-42) im Liquor.

Der Mittelwertunterschied für *Wortliste Abrufen* ($\Delta M = 0,72, t(184) = 4,05, p < 0,001$) war ebenfalls signifikant aber etwas geringer ausgeprägt. Einzig für die Ergebnisse von *Wortliste Savings* ($t(174) = 1,92, p = 0,056$) war der Mittelwertunterschied nicht signifikant (Tabelle 24).

Tabelle 24: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42

		Levene-Test		t-Test/Welch-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,39	0,532	3,91	185	<0,001	0,95	0,24	0,47 1,44	
Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,04	0,843	4,05	184	<0,001	0,72	0,18	0,37 1,07	
Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,37	0,543	1,92	174	0,056	0,58	0,30	-0,02 1,18	
Wortliste Wiedererkennen	Varianzen ungleich	6,56	0,011	3,89	151	<0,001	1,03	0,26	0,51 1,55	

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42 ($A\beta$ 1-42). Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. Beim Test *Wortliste Wiedererkennen* wurde aufgrund fehlender Varianzhomogenität der Welch-Test gerechnet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Zur Bestimmung der praktischen Signifikanz wurde außerdem die Effektstärke Cohen's d berechnet (Tabelle 25). Hierbei zeigten sich mittlere Effektstärken für *Wortliste Abrufen* ($d = 0,60$), *Wortliste Wiedererkennen* ($d = 0,59$) und *Wortliste Lernen* ($d = 0,58$).

Tabelle 25: Effektstärke der Mittelwertunterschiede der Gedächtnistests zwischen Patienten mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42

Cohen's d	Punktschätzung	95% CI	
Wortliste Lernen	0,58	0,28	0,87
Wortliste Abrufen	0,60	0,30	0,90
Wortliste Wiedererkennen	0,59	0,29	0,89

Dargestellt ist die Effektstärke nach Cohen (d) als Maß der praktischen Signifikanz für die Mittelwertunterschiede der Gedächtnistests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42. 95% CI = 95%-Konfidenzintervall der Effektstärke.

Für den *Boston Naming Test* ($t(185) = 3,74$, $p < 0,001$), den *Mini Mental Status Test* ($t(184) = 3,36$, $p = 0,001$), *Figuren Savings* ($t(174) = 2,65$, $p = 0,009$) und den *Uhrentest nach Shulman* ($t(158) = -2,70$, $p = 0,008$) ergaben sich ebenfalls signifikante Mittelwertunterschiede, die am stärksten für den *Mini Mental Status Test* ($\Delta M = 1,09$) und den *Boston Naming Test* ($\Delta M = 0,87$) ausgeprägt waren. Auch hier wies die Patientengruppe mit pathologischer $A\beta$ 1-42-Konzentration im Liquor jeweils die schlechteren Testergebnisse auf (Tabelle 26 und Tabelle 27).

Tabelle 26: Deskriptive Statistik der weiteren neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Amyloid- β -1-42-Konzentration

	A β 1-42	n	M	SD
phonematische Flüssigkeit	normwertig	76	-0,98	1,47
	pathologisch	101	-0,97	1,20
Boston Naming Test	normwertig	79	-0,47	1,39
	pathologisch	108	-1,35	1,71
Mini Mental Status	normwertig	79	-2,55	2,10
	pathologisch	107	-3,65	2,26
Figuren Savings	normwertig	76	-1,36	1,33
	pathologisch	100	-1,89	1,30
Uhrentest	normwertig	76	2,40	1,38
	pathologisch	104	2,95	1,33

Dargestellt sind die Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n), die Gruppenmittelwerte (M) sowie die Standardabweichung innerhalb der Gruppen (SD) nach Unterteilung der Gesamtstichprobe anhand normwertiger und pathologischer Konzentrationen von Amyloid- β 1-42 (A β 1-42) im Liquor.

Für den *Boston Naming Test* ($d = 0,55$) war die Effektstärke mittel, für die Parameter *Mini Mental Status Test* ($d = 0,50$), *Figuren Savings* ($d = 0,40$) und *Uhrentest nach Shulman* ($d = -0,41$) gering ausgeprägt.

Tabelle 27: Mittelwertvergleiche der weiteren neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42

		Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSD	95% CI ΔM	
phonematische Flüssigkeit	Varianzen gleich	3,76	0,054	-0,07	175	0,946	-0,01	0,20	-0,41	0,38
Boston Naming Test	Varianzen gleich	2,32	0,130	3,74	185	<0,001	0,87	0,23	0,41	1,34
Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,00	0,944	3,36	184	0,001	1,09	0,33	0,45	1,74
Figuren Savings	Varianzen gleich	0,02	0,893	2,65	174	0,009	0,53	0,20	0,13	0,93
Uhrentest	Varianzen ungleich	4,05	0,046	-2,70	158	0,008	-0,55	0,21	-0,95	-0,15

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der weiteren neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42 (A β 1-42). Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. Für den Test *Uhrentest* wurde bei fehlender Varianzhomogenität der Welch-Test gerechnet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Betrachtete man die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests in den beiden Gruppen (normwertige und pathologische A β 1-42-Konzentration) zusätzlich unter dem

Gesichtspunkt, ob die Symptomatik seit höchstens einem Jahr (Gruppe A) oder schon länger präsent war (Gruppe B), zeigten sich deutliche Unterschiede.

Patienten aus Gruppe A zeigten bei den Gedächtnistests *Wortliste Lernen* ($\Delta M = 1,43$, $t(102) = 4,70$, $p < 0,001$), *Wortliste Abrufen* ($\Delta M = 0,93$, $t(102) = 3,98$, $p < 0,001$) und *Wortliste Wiedererkennen* ($\Delta M = 1,12$, $t(101) = 3,32$, $p = 0,001$) weiterhin signifikante Mittelwertunterschiede im Sinne schlechterer Testergebnisse bei pathologischer A β 1-42-Liquor-Konzentration, während ein solcher bei den Patienten aus Gruppe B lediglich beim Test *Wortliste Wiedererkennen* vorlag ($\Delta M = 1,00$, $t(80) = 2,46$, $p = 0,016$). Für *Wortliste Lernen* ($t(81) = 1,16$, $p = 0,25$) und *Wortliste Abrufen* ($t(81) = 1,16$, $p = 0,084$) ergaben sich in Gruppe B hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten (Tabelle 28 und Tabelle 29).

Tabelle 28: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Gedächtnistests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Amyloid- β -1-42-Konzentration sowie anhand der Krankheitsdauer

		A β 1-42	N	M	SD
0-12 Monate	Wortliste Lernen	normwertig	40	-1,91	1,26
		pathologisch	64	-3,34	1,65
	Wortliste Abrufen	normwertig	40	-1,71	1,13
		pathologisch	64	-2,64	1,18
	Wortliste Savings	normwertig	39	-1,48	1,70
		pathologisch	59	-2,03	1,83
Wortliste Wiedererkennen	normwertig	39	-0,90	1,78	
	pathologisch	64	-2,02	1,59	
>12 Monate	Wortliste Lernen	normwertig	40	-2,75	1,74
		pathologisch	43	-3,20	1,82
	Wortliste Abrufen	normwertig	39	-2,04	1,25
		pathologisch	43	-2,52	1,23
	Wortliste Savings	normwertig	39	-1,39	2,55
		pathologisch	39	-2,00	1,98
Wortliste Wiedererkennen	normwertig	39	-1,31	1,98	
	pathologisch	43	-2,31	1,69	

Dargestellt sind die Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n), die Gruppenmittelwerte (M) sowie die Standardabweichung innerhalb der Gruppen (SD) für die neuropsychologischen Gedächtnistests nach Unterteilung anhand normwertiger und pathologischer Konzentrationen von Amyloid- β 1-42 (A β 1-42) im Liquor sowie der Krankheitsdauer von höchstens (Gruppe A) oder mehr als zwölf Monaten (Gruppe B).

Tabelle 29: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid-β 1-42 aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p.	T	df	p	ΔM	ΔSD	95% CI	ΔM
0-12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	2,69	0,104	4,69	102	<0,001	1,43	0,30	0,82	2,03
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,50	0,479	3,98	102	<0,001	0,93	0,23	0,47	1,40
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,42	0,518	1,51	96	0,134	0,55	0,37	-0,17	1,28
	Wortliste Wiedererkennen	Varianzen gleich	3,34	0,071	3,32	101	0,001	1,12	0,34	0,45	1,79
>12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,09	0,763	1,16	81	0,250	0,45	0,39	-0,33	1,23
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,01	0,916	1,75	80	0,084	0,48	0,27	-0,07	1,03
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	1,09	0,300	1,18	76	0,243	0,61	0,52	-0,42	1,64
	Wortliste Wiedererkennen	Varianzen gleich	1,86	0,177	2,46	80	0,016	1,00	0,41	0,19	1,80

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid-β 1-42 (Aβ1-42). Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Außerdem zeigten sich für die Tests *Wortliste Lernen* ($d = 0,95$) und *Wortliste Abrufen* ($d = 0,80$) in Gruppe A große Effektstärken. Für den Test *Wortliste Wiedererkennen* war diese sowohl in Gruppe A ($d = 0,67$) als auch in Gruppe B ($d = 0,54$) mittelgradig ausgeprägt (Tabelle 30).

Tabelle 30: Effektstärke der Mittelwertunterschiede der Gedächtnistests zwischen Patienten mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid-β 1-42 aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

		Cohen's d	Punktschätzung	95% CI	
0-12 Monate	Wortliste Lernen		0,95	0,53	1,36
	Wortliste Abrufen		0,80	0,39	1,21
	Wortliste Wiedererkennen		0,67	0,26	1,08
>12 Monate	Wortliste Wiedererkennen		0,54	0,10	0,98

Dargestellt ist die Effektstärke nach Cohen (d) als Maß der praktischen Signifikanz für die Mittelwertunterschiede der Gedächtnistests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid-β 1-42 zusätzlich aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate). 95% CI = 95%-Konfidenzintervall der Effektstärke.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Analyse der übrigen fünf neuropsychologischen Tests. Hier waren in Gruppe A für den *Mini Mental Status Test* ($\Delta M = 1,51$, $t(102) = 3,63$, $p < 0,001$), den *Boston Naming Test* ($\Delta M = 1,25$, $t(105) = 4,28$, $p < 0,001$), *Figuren Savings* ($\Delta M = 0,64$, $t(97) = 2,42$, $p = 0,018$) und den *Uhrentest nach Shulman* ($\Delta M = 0,7$, $t(98) = -2,52$, $p = 0,013$) signifikante Mittelwertunterschiede nachweisbar, während sich die Mittelwerte in Gruppe B bei keinem der fünf Tests signifikant unterschieden (Tabelle 31 und Tabelle 32).

Tabelle 31: Deskriptive Statistik der weiteren neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Amyloid- β -1-42-Konzentration sowie anhand der Krankheitsdauer

		A β 1-42	n	M	SD
0-12 Monate	phonematische Flüssigkeit	normwertig	38	-0,65	1,32
		pathologisch	63	-0,99	1,24
	Boston Naming Test	normwertig	41	-0,15	1,18
		pathologisch	66	-1,41	1,62
	Mini Mental Status	normwertig	40	-2,00	1,92
		pathologisch	64	-3,51	2,14
	Figuren Savings	normwertig	38	-1,25	1,18
		pathologisch	61	-1,89	1,33
	Uhrentest	normwertig	38	2,23	1,33
		pathologisch	68	2,93	1,37
>12 Monate	phonematische Flüssigkeit	pathologisch	61	-1,89	1,33
		pathologisch	38	-0,93	1,14
	Boston Naming Test	normwertig	38	-0,82	1,53
		pathologisch	42	-1,26	1,84
	Mini Mental Status	normwertig	39	-3,13	2,14
		pathologisch	43	-3,86	2,44
	Figuren Savings	normwertig	38	-1,47	1,48
		pathologisch	39	-1,89	1,28
	Uhrentest	normwertig	38	2,57	1,43
		pathologisch	42	2,98	1,27

Dargestellt sind die Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n), die Gruppenmittelwerte (M) sowie die Standardabweichung innerhalb der Gruppen (SD) für die weiteren neuropsychologischen Tests nach Unterteilung anhand normwertiger und pathologischer Konzentrationen von Amyloid- β 1-42 (A β 1-42) im Liquor sowie der Krankheitsdauer von höchstens (Gruppe A) oder mehr als zwölf Monaten (Gruppe B).

Tabelle 32: Mittelwertvergleiche der weiteren neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42 aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

			Levene-Test		t-Test/Welch-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSD	95% CI ΔM	
0-12 Monate	phonematische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,03	0,856	1,29	99	0,199	0,34	0,26	-0,18	0,86
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	2,00	0,161	4,28	105	<0,001	1,25	0,29	0,67	1,83
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,06	0,803	3,63	102	<0,001	1,51	0,42	0,68	2,33
	Figuren Savings	Varianzen gleich	0,62	0,434	2,42	97	0,018	0,64	0,26	0,11	1,16
	Uhrentest	Varianzen gleich	0,72	0,397	-2,52	98	0,013	-0,70	0,28	-1,26	-0,15
>12 Monate	phonematische Flüssigkeit	Varianzen ungleich	5,76	0,019	-1,21	68	0,230	-0,38	0,31	-1,01	0,25
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	1,59	0,211	1,15	78	0,253	0,44	0,38	-0,32	1,20
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,62	0,433	1,44	80	0,153	0,73	0,51	-0,28	1,75
	Figuren Savings	Varianzen gleich	0,82	0,368	1,35	75	0,181	0,42	0,31	-0,20	1,05
	Uhrentest	Varianzen gleich	3,24	0,076	-1,36	78	0,178	-0,41	0,30	-1,02	0,19

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der weiteren neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42 ($A\beta$ 1-42). Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. Für den Test *phonematische Flüssigkeit* wurde bei fehlender Varianzhomogenität der Welch-Test gerechnet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Die Effektstärke der signifikanten Mittelwertunterschiede in Gruppe A war für den *Boston Naming Test* hoch ($d = 0,85$) und für den *Mini Mental Status Test* ($d = 0,73$), *Figuren Savings* ($d = 0,50$) und den *Uhrentest nach Shulman* ($d = -0,52$) mittelgradig.

A β -Quotient

Unter Betrachtung der Gesamtstichprobe ergaben sich nach Aufteilung anhand eines normwertigen oder pathologischen A β -Quotienten lediglich für die Tests *Wortliste Lernen* ($\Delta M = 1,18$, $t(82) = 3,18$, $p = 0,002$), *Wortliste Abrufen* ($\Delta M = 0,54$, $t(81) = 2,01$, $p = 0,047$) und *Wortliste Wiedererkennen* ($\Delta M = 1,11$, $t(80) = 2,72$, $p = 0,008$) signifikante Mittelwertunterschiede im Sinne schlechterer Testergebnisse bei pathologischem A β -Quotienten. Bei den übrigen Tests lieferte der ungepaarte t-Test kein signifikantes Ergebnis (Tabelle 33 und Tabelle 34). Die Effektstärke war bei den

signifikanten Tests *Wortliste Lernen* ($d = 0,75$) und *Wortliste Wiedererkennen* ($d = 0,65$) mittelgradig, beim Test *Wortliste Abrufen* ($d = 0,48$) gering ausgeprägt.

Tabelle 33: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten

	A β -Quotient	n	M	SD
Wortliste Lernen	normwertig	26	-1,97	1,44
	pathologisch	58	-3,15	1,63
Wortliste Abrufen	normwertig	26	-1,94	1,16
	pathologisch	57	-2,48	1,13
Wortliste Savings	normwertig	25	-1,89	1,85
	pathologisch	56	-2,09	1,75
Wortliste Wiedererkennen	normwertig	25	-0,92	1,76
	pathologisch	57	-2,03	1,68
phonematische Flüssigkeit	normwertig	23	-0,83	1,49
	pathologisch	57	-0,93	1,06
Boston Naming Test	normwertig	25	-0,53	1,54
	pathologisch	59	-1,06	1,57
Mini Mental Status	normwertig	25	-2,20	2,00
	pathologisch	60	-3,10	2,15
Figuren Savings	normwertig	25	-1,50	1,22
	pathologisch	55	-1,84	1,37
Uhrentest	normwertig	27	2,48	0,26
	pathologisch	58	2,90	0,18

Dargestellt sind die Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n), die Gruppenmittelwerte (M) sowie die Standardabweichung innerhalb der Gruppen (SD) für die neuropsychologischen Tests nach Unterteilung anhand normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten (A β -Quotient) im Liquor.

Tabelle 34: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten

		Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSD	95% CI ΔM	
Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,60	0,442	3,18	82	0,002	1,18	0,37	0,44 1,92	
Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,12	0,735	2,01	81	0,047	0,54	0,27	0,01 1,08	
Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,02	0,875	0,47	79	0,642	0,20	0,43	-0,65 1,05	
Wortliste Wiedererkennen	Varianzen gleich	0,79	0,378	2,72	80	0,008	1,11	0,41	0,30 1,92	
phonematische Flüssigkeit	Varianzen gleich	2,29	0,135	0,35	78	0,730	0,10	0,30	-0,49 0,69	
Boston Naming Test	Varianzen gleich	0,00	0,993	1,43	82	0,158	0,53	0,37	-0,21 1,27	
Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,01	0,929	1,80	83	0,076	0,90	0,50	-0,10 1,90	
Figuren Savings	Varianzen gleich	0,46	0,498	1,04	78	0,302	0,33	0,32	-0,30 0,97	
Uhrentest	Varianzen gleich	1,35	0,248	-1,32	83	0,191	-0,42	0,32	-1,04 0,21	

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten ($A\beta$ -Quotient). Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df=Freiheitsgrade, ΔM =Mittlere Differenz, ΔSE =Standardfehler der Differenz, 95%CI ΔM =95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Krankheitsdauer ergaben sich für Patienten aus Gruppe A bei den Tests *Mini Mental Status Test* ($\Delta M = 1,40$, $t(46) = 2,44$, $p = 0,019$), *Wortliste Lernen* ($\Delta M = 1,16$, $t(44) = 2,77$, $p = 0,008$) und *Wortliste Abrufen* ($\Delta M = 0,75$, $t(44) = 2,23$, $p = 0,031$) signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten mit normwertigem und pathologischem $A\beta$ -Quotienten. In Gruppe B zeigte sich ein solcher Mittelwertunterschied hingegen nur für den Test *Wortliste Wiedererkennen* ($\Delta M = 1,37$, $t(35) = 2,18$, $p = 0,036$). Dabei wies die Gruppe mit pathologischem $A\beta$ -Quotienten jeweils die schlechteren Testergebnisse auf. Die übrigen Parameter zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Mittelwertunterschiede (Tabelle 35 und Tabelle 36). In Gruppe A war die Effektstärke beim Test *Wortliste Lernen* hoch ($d = 0,86$) und beim *Mini Mental Status Test* ($d = 0,75$) und *Wortliste Abrufen* ($d = 0,69$) mittelgradig. In Gruppe B ließ sich für *Wortliste Wiedererkennen* eine hohe Effektstärke nachweisen ($d = 0,81$).

Tabelle 35: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten sowie anhand der Krankheitsdauer

		A β -Quotient	n	M	SD
0-12 Monate	Wortliste Lernen	normwertig	16	-1,79	1,19
		pathologisch	30	-2,95	1,43
	Wortliste Abrufen	normwertig	16	-1,63	1,04
		pathologisch	30	-2,38	1,10
	Wortliste Savings	normwertig	15	-1,26	1,89
		pathologisch	30	-1,87	1,83
	Wortliste Wiedererkennen	normwertig	15	-0,78	1,59
		pathologisch	30	-1,61	1,70
	phonematische Flüssigkeit	normwertig	15	-0,43	1,07
		pathologisch	30	-0,95	1,12
	Boston Naming Test	normwertig	17	-0,41	1,24
		pathologisch	32	-0,82	1,60
	Mini Mental Status	normwertig	16	-1,39	1,54
		pathologisch	32	-2,79	2,02
Figuren Savings	normwertig	16	-1,49	1,14	
	pathologisch	29	-1,59	1,32	
Uhrentest	Normwertig	17	2,44	1,31	
	pathologisch	31	2,77	1,37	
>12 Monate	Wortliste Lernen	normwertig	10	-2,25	1,80
		pathologisch	28	-3,36	1,82
	Wortliste Abrufen	normwertig	10	-2,42	1,23
		pathologisch	27	-2,59	1,18
	Wortliste Savings	normwertig	10	-2,83	1,41
		pathologisch	26	-2,34	1,66
	Wortliste Wiedererkennen	normwertig	10	-1,12	2,06
		pathologisch	27	-2,49	1,56
	phonematische Flüssigkeit	normwertig	8	-1,59	1,90
		pathologisch	27	-0,92	1,02
	Boston Naming Test	normwertig	8	-0,79	2,13
		pathologisch	27	-1,35	1,50
	Mini Mental Status	normwertig	9	-3,65	1,98
		pathologisch	28	-3,46	2,26
Figuren Savings	normwertig	9	-1,53	1,43	
	pathologisch	26	-2,11	1,40	
Uhrentest	normwertig	10	2,55	1,50	
	pathologisch	27	3,04	3,04	

Dargestellt sind die Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n), die Gruppenmittelwerte (M) sowie die Standardabweichung innerhalb der Gruppen (SD) für die neuropsychologischen Tests nach Unterteilung anhand normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten (A β -Quotient) im Liquor sowie der Krankheitsdauer von höchstens (Gruppe A) oder mehr als zwölf Monaten (Gruppe B).

Tabelle 36: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

			Levene-Test		t-Test/Welch-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p.	T	df	p	ΔM	ΔSD	95% CI ΔM	
0-12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	1,60	0,212	2,77	44	0,008	1,16	0,42	0,32	2,00
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,22	0,642	2,23	44	0,031	0,75	0,33	0,07	1,42
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,10	0,749	1,04	43	0,303	0,61	0,58	-0,57	1,79
	Wortliste Wiedererkennen	Varianzen gleich	0,03	0,860	1,57	43	0,124	0,83	0,53	-0,23	1,89
	phonematische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,09	0,767	1,49	43	0,143	0,52	0,35	-0,18	1,23
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	0,30	0,589	0,91	47	0,366	0,41	0,45	-0,49	1,31
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,79	0,380	2,44	46	0,019	1,40	0,57	0,24	2,56
	Figuren Savings	Varianzen gleich	0,47	0,494	0,26	43	0,798	0,10	0,39	-0,69	0,89
	Uhrentest	Varianzen gleich	0,03	0,870	-0,82	46	0,418	-0,33	0,41	-1,15	0,55
>12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,01	0,938	1,66	36	0,106	1,11	0,67	-0,25	2,47
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,02	0,878	0,38	35	0,703	0,17	0,44	-0,73	1,06
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	1,04	0,316	-0,82	34	0,416	-0,49	0,59	-1,70	0,72
	Wortliste Wiedererkennen	Varianzen gleich	2,43	0,128	2,18	35	0,036	1,37	0,63	0,10	2,65
	phonematische Flüssigkeit	Varianzen ungleich	11,1	0,002	-0,96	8	0,365	-0,67	0,70	-2,28	0,94
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	1,02	0,321	0,84	33	0,406	0,56	0,67	-0,79	1,92
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,10	0,752	-0,22	35	0,824	-0,19	0,84	-1,90	1,52
	Figuren Savings	Varianzen gleich	0,00	0,981	1,07	33	0,294	0,58	0,54	-0,53	1,69
	Uhrentest	Varianzen gleich	1,93	0,174	-0,95	35	0,347	-0,49	0,51	-1,52	0,55

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten ($A\beta$ -Quotient) sowie nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. Für den Test *phonematische Flüssigkeit* wurde bei fehlender Varianzhomogenität der Welch-Test gerechnet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

pTau

Betrachtete man die Gesamtpopulation unterteilt anhand des Grenzwertes für pTau in eine Gruppe mit normwertigen und eine mit pathologischen pTau-Konzentrationen, ergaben sich signifikante Mittelwertunterschiede bei den Tests *Wortliste Lernen* ($\Delta M = 0,92$, $t(183) = 3,74$, $p < 0,001$), *Wortliste Wiedererkennen* ($\Delta M = 0,58$, $t(181) = 2,16$, $p = 0,032$) und *Uhrentest nach Shulman* ($\Delta M = -0,46$, $t(133) = -2,15$, $p = 0,033$) im Sinne von schlechteren Testergebnissen in der Gruppe mit pathologischen pTau-Werten. Die Effektstärke war bei *Wortliste Lernen* ($d = 0,56$) mittelgradig und bei *Wortliste Wiedererkennen* ($d = 0,32$) und dem *Uhrentest nach Shulman* gering ausgeprägt ($d = -0,34$). Für die restlichen neuropsychologischen Tests zeigten sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede (Tabelle 37 und Tabelle 38).

Tabelle 37: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein

	pTau	n	M	SD
Wortliste Lernen	normwertig	78	-2,33	1,54
	pathologisch	107	-3,25	1,74
Wortliste Abrufen	normwertig	78	-2,10	1,30
	pathologisch	106	-2,43	1,20
Wortliste Savings	normwertig	75	-1,85	2,02
	pathologisch	99	-1,72	2,03
Wortliste Wiedererkennen	normwertig	77	-1,35	1,79
	pathologisch	106	-1,93	1,78
phonematische Flüssigkeit	normwertig	73	-1,17	1,43
	pathologisch	102	-0,83	1,22
Boston Naming Test	normwertig	76	-0,73	1,46
	pathologisch	109	-1,12	1,72
Mini Mental Status	normwertig	76	-2,87	2,15
	pathologisch	108	-3,37	2,31
Figuren Savings	normwertig	71	-1,47	1,24
	pathologisch	103	-1,81	1,38
Uhrentest	normwertig	71	2,42	1,48
	pathologisch	107	2,88	1,26

Dargestellt sind die Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n), die Gruppenmittelwerte (M) sowie die Standardabweichung innerhalb der Gruppen (SD) für die neuropsychologischen Tests nach Unterteilung anhand normwertigem und pathologischem phosphoryliertem Tau-Protein (pTau) im Liquor.

Tabelle 38: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein

		Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSD	95% CI ΔM	ΔM
Wortliste Lernen	Varianzen gleich	1,80	0,181	3,74	183	<0,001	0,92	0,25	0,44	1,41
Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,14	0,713	1,79	182	0,076	0,33	0,19	-0,03	0,70
Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,08	0,774	-0,43	172	0,671	-0,13	0,31	-0,75	0,48
Wortliste Wiedererkennen	Varianzen gleich	0,23	0,629	2,16	181	0,032	0,58	0,27	0,05	1,10
phonematische Flüssigkeit	Varianzen gleich	1,73	0,190	-1,67	173	0,097	-0,33	0,20	-0,73	0,06
Boston Naming Test	Varianzen gleich	2,89	0,091	1,62	183	0,108	0,39	0,24	-0,09	0,87
Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,36	0,550	1,49	182	0,137	0,50	0,34	-0,16	1,17
Figuren Savings	Varianzen gleich	0,91	0,341	1,62	172	0,107	0,33	0,21	-0,07	0,74
Uhrentest	Varianzen ungleich	7,89	0,006	-2,15	133	0,033	-0,46	0,21	-0,88	-0,04

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein (pTau). Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. Für den Test *Uhrentest* wurde bei fehlender Varianzhomogenität der Welch-Test gerechnet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Nach zusätzlicher Aufteilung anhand der Krankheitsdauer zeigte bei den Patienten mit höchstens zwölf Monaten bestehenden Beschwerden lediglich der Test *Wortliste Lernen* einen signifikanten Mittelwertunterschied. Hier schnitten die Patienten mit pathologischem pTau-Wert im Mittel um 0,65 z-Werte schlechter ab als ihre Gegenüber mit normwertigem pTau-Wert ($t(101) = 2,00$, $p = 0,048$). Die Effektstärke war bei Cohen's $d = 0,4$ gering ausgeprägt.

Auch bei den Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als zwölf Monaten zeigten sich im Test *Wortliste Lernen* ($\Delta M = 1,27$, $t(80) = 3,31$, $p = 0,001$) und zusätzlich im *Uhrentest nach Shulman* ($\Delta M = -0,78$, $t(77) = -2,59$, $p = 0,012$) signifikante Mittelwertunterschiede. Die Effektstärke war für *Wortliste Lernen* ($d = 0,75$) und den *Uhrentest nach Shulman* ($d = 0,60$) mittelgradig ausgeprägt. Bei den übrigen Tests ergaben sich anhand von pTau weder in Gruppe A noch in Gruppe B signifikante Mittelwertunterschiede (Tabelle 39 und Tabelle 40).

Tabelle 39: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein im Liquor

		pTau	n	M	SD
0-12 Monate	Wortliste Lernen	normwertig	47	-2,43	1,59
		pathologisch	56	-3,08	1,69
	Wortliste Abrufen	normwertig	47	-2,09	1,37
		pathologisch	56	-2,45	1,12
	Wortliste Savings	normwertig	45	-1,75	1,88
		pathologisch	52	-1,88	1,74
	Wortliste Wiedererkennen	normwertig	46	-1,35	1,74
		pathologisch	56	-1,81	1,75
	phonematische Flüssigkeit	normwertig	46	-1,08	1,35
		pathologisch	54	-0,70	1,19
	Boston Naming Test	normwertig	47	-0,79	1,43
		pathologisch	59	-1,02	1,72
	Mini Mental Status	normwertig	46	-2,78	2,30
		pathologisch	57	-3,03	2,11
Figuren Savings	normwertig	43	-1,49	1,33	
	pathologisch	55	-1,76	1,30	
Uhrentest	normwertig	42	2,54	1,63	
	pathologisch	57	2,75	1,20	
>12 Monate	Wortliste Lernen	normwertig	31	-2,17	1,49
		pathologisch	51	-3,44	1,79
	Wortliste Abrufen	normwertig	31	-2,10	1,21
		pathologisch	50	-2,41	1,30
	Wortliste Savings	normwertig	30	-2,00	2,25
		pathologisch	47	-1,54	2,32
	Wortliste Wiedererkennen	normwertig	31	-1,36	1,89
		pathologisch	50	-2,06	1,82
	phonematische Flüssigkeit	normwertig	27	-1,31	1,57
		pathologisch	48	-0,98	1,24
	Boston Naming Test	normwertig	29	-0,62	1,54
		pathologisch	50	-1,23	1,73
	Mini Mental Status	normwertig	30	-3,01	1,94
		pathologisch	51	-3,75	2,48
Figuren Savings	normwertig	28	-1,45	1,12	
	pathologisch	48	-1,86	1,49	
Uhrentest	normwertig	29	2,26	1,22	
	pathologisch	50	3,04	1,33	

Dargestellt sind die Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n), die Gruppenmittelwerte (M) sowie die Standardabweichung innerhalb der Gruppen (SD) für die neuropsychologischen Tests nach Unterteilung anhand normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein (pTau) im Liquor sowie der Krankheitsdauer von höchstens (Gruppe A) oder mehr als zwölf Monaten (Gruppe B).

Tabelle 40: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSD	95% CI ΔM	
0-12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,94	0,333	2,00	101	0,048	0,65	0,32	0,00	1,29
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	1,50	0,224	1,45	101	0,151	0,36	0,25	-0,13	0,84
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,35	0,553	0,35	95	0,729	0,13	0,37	-0,60	0,86
	Wortliste Wiedererkennen	Varianzen gleich	0,13	0,717	1,33	100	0,186	0,46	0,35	-0,23	1,15
	phonematische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,39	0,532	-1,48	98	0,143	-0,38	0,25	-0,88	0,13
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	2,43	0,122	0,73	104	0,465	0,23	0,31	-0,39	0,85
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,22	0,638	0,57	101	0,568	0,25	0,44	-0,61	1,11
	Figuren Savings	Varianzen gleich	0,15	0,697	1,01	96	0,317	0,27	0,27	-0,26	0,80
	Uhrentest	Varianzen ungleich	12,1	0,001	-0,70	71	0,46	-0,21	0,30	-0,81	0,39
>12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,95	0,333	3,31	80	0,001	1,27	0,38	0,51	2,03
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,55	0,462	1,05	79	0,298	0,30	0,29	-0,27	0,88
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,42	0,517	-0,86	75	0,394	-0,46	0,54	-1,53	0,61
	Wortliste Wiedererkennen	Varianzen gleich	0,13	0,715	1,67	79	0,100	0,70	0,42	-0,14	1,54
	phonematische Flüssigkeit	Varianzen gleich	2,00	0,161	-1,03	73	0,306	-0,34	0,33	-0,99	0,32
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	0,52	0,471	1,57	77	0,120	0,61	0,39	-0,16	1,39
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	1,53	0,220	1,41	79	0,161	0,75	0,53	-0,30	1,80
	Figuren Savings	Varianzen gleich	3,75	0,057	1,27	74	0,209	0,41	0,33	-0,24	1,06
	Uhrentest	Varianzen ungleich	0,25	0,618	-2,59	77	0,012	-0,78	0,30	-1,38	-0,18

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von hyperphosphoryliertem Tau-Protein (pTau) aufgeteilt anhand der Krankheitsdauer von höchstens (Gruppe A) oder mehr als zwölf Monaten (Gruppe B). Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. Für den Test *Uhrentest* wurde bei fehlender Varianzhomogenität in Gruppe A der Welch-Test gerechnet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Für die Liquorparameter tTau, NSE und S100 sowie die neuropsychologischen Tests *Wortliste Intrusionen*, *semantische Flüssigkeit*, *Trail-Making-Test A und B*, *Figuren Abzeichnen* und *Figuren Abrufen* waren per multipler linearer Regression keine signifikanten Vorhersagemodelle berechenbar gewesen. In Einzelfällen zeigten sich aber auch für diese Parameter signifikante Korrelationen oder Mittelwertvergleiche. So korrelierte der Parameter *Wortliste Intrusionen* signifikant mit A β 1-42 ($\rho = 0,19$, $p = 0,029$), tTau mit *Wortliste Lernen* ($\rho = -0,18$, $p = 0,016$) und dem *Mini Mental Status Test* ($\rho = -0,15$, $p = 0,047$), pTau mit dem *Trail Making Test B* ($\rho = -0,23$, $p = 0,013$) und NSE mit dem *Trail Making Test A* ($\rho = 0,16$, $p = 0,048$). Signifikante Mittelwertunterschiede ergaben sich für A β 1-42 beim Test *Wortliste Intrusionen* ($\Delta M = 0,66$, $t(128) = 3,08$, $p = 0,003$), für tTau beim Test *Wortliste Lernen* ($\Delta M = 0,53$, $t(184) = 2,04$, $p = 0,043$) und für pTau beim *Trail Making Test B* ($\Delta M = 0,63$, $t(111) = 2,33$, $p = 0,022$). Insgesamt waren diese Zusammenhänge aber nur schwach bzw. grenzwertig, sodass wir auf eine detaillierte Darstellung dieser Ergebnisse im Ergebnisteil zwecks besserer Übersichtlichkeit verzichteten. Die Resultate der Berechnungen zu diesen Parametern finden sich im Anhang.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte Zusammenhänge zwischen liquorchemischen Destruktionsparametern und neuropsychologischen Testergebnissen von insgesamt 190 Patienten, die über einen Zeitraum von sieben Jahren im LVR-Klinikum Düsseldorf mit der Verdachtsdiagnose Demenz behandelt wurden.

Als in der Diagnostik der AD bereits fest verankerter Biomarker wies auch in dieser Studie A β 1-42 die stärksten Zusammenhänge zu den neuropsychologischen Testergebnissen auf. Dabei waren vor allem Zusammenhänge zur Gedächtnisfunktion festzustellen, die spezifisch durch die Tests *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen* und *Wortliste Wiedererkennen* sowie mittelbar auch in den Tests *Boston Naming Test*, *Mini Mental Status Test* und *Figuren Savings* untersucht wurde. Dagegen zeigten sich für die Tests für visuell-räumliche und visuokonstruktive Fähigkeiten *Figuren Abzeichnen* und *Uhrentest nach Shulman* keine oder nur deutlich geringer ausgeprägte Zusammenhänge mit A β 1-42.

Während der A β -Quotient in einigen Studien als womöglich sogar überlegene Alternative zu A β 1-42 angesehen wurde [56, 173], waren die Zusammenhänge zwischen diesem Parameter und den neuropsychologischen Testergebnissen in dieser Arbeit deutlich geringer ausgeprägt als für A β 1-42.

Gleiches galt für pTau, für das sich zwar ebenfalls Zusammenhänge zu den Gedächtnistests abgrenzen ließen, die aber wesentlich schwächer waren als für A β 1-42.

Für die im klinischen Bereich ebenfalls als Destruktionsparameter genutzten Biomarker tTau, NSE und S100B ergaben sich keine relevanten Zusammenhänge zu den neuropsychologischen Testergebnissen.

Bezog man die Erkrankungsdauer in die Analyse mit ein, zeigten sich insbesondere für A β 1-42 bei denjenigen Patienten mit einem Symptombeginn vor höchstens zwölf Monaten deutlich stärker ausgeprägte Zusammenhänge als bei denjenigen, die bereits seit über einem Jahr demenzielle Symptome aufwiesen. Für den A β -Quotienten und pTau waren diese Unterschiede ebenfalls nachweisbar, aber erneut schwächer ausgeprägt.

5.1. Zusammenhänge zwischen Liquorparametern und neuropsychologischen Tests

Der Liquorparameter, der in dieser Studie die meisten und stärksten Zusammenhänge mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests zeigte, war A β 1-42. Reduzierte Liquorkonzentrationen dieses Biomarkers gingen insbesondere mit schlechten Ergebnissen in denjenigen neuropsychologischen Testungen einher, die auf Gedächtnisfähigkeiten abzielten. Starke Zusammenhänge waren dabei bei den Tests *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen* und *Wortliste Wiedererkennen* nachweisbar, die unterschiedliche Domänen des Gedächtnisses untersuchen:

Der Test *Wortliste Lernen* prüft das verbale Kurzzeitgedächtnis. Hier schnitten Patienten mit normwertigen A β 1-42-Werten im Mittel signifikant um fast eine Standardabweichung besser ab als solche mit pathologischen A β 1-42-Konzentrationen im Liquor (Abbildung 5). Ferner zeigte sich eine signifikante, wenn auch schwache Korrelation zwischen den Ergebnissen dieses Tests und der A β 1-42-Konzentration im Liquor. Außerdem war A β 1-42 der wichtigste Prädiktor in dem mittels multipler linearer Regression berechneten, signifikanten Vorhersagemodell für die unabhängige Variable *Wortliste Lernen*, noch vor A β -Quotient und pTau.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für den Test *Wortliste Abrufen*, der das verbale episodische Gedächtnis prüft. Dieses wird zum deklarativen Langzeitgedächtnis gezählt und bezeichnet die Fähigkeit, neu erlernte Inhalte dauerhaft zu behalten. Bei AD zeigt dieser Teil der CERAD-Testbatterie, der auch im Englischen auch als *delayed recall* bezeichnet wird, häufig als erster Auffälligkeiten [25]. Auch hier ergab sich ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen Patienten mit normwertigen und pathologischen A β 1-42-Werten, der bei vergleichbarer Effektstärke allerdings etwas geringer ausgeprägt war als bei *Wortliste Lernen* (Abbildung 5). Die Korrelation zwischen den Ergebnissen aus *Wortliste Abrufen* und der A β 1-42-Konzentration zeigte gleichsam schwache, aber signifikante Zusammenhänge und auch im signifikanten Vorhersagemodell (mit A β -Quotient und pTau) mit erneut moderater Varianzaufklärung war A β 1-42 der wichtigste Prädiktor.

Der stärkste Mittelwertunterschied unter den neuropsychologischen Testergebnissen war indes bei *Wortliste Wiedererkennen* zu beobachten: Hier schnitten die Patienten mit

normwertigen A β 1-42-Konzentrationen mehr als eine Standardabweichung besser ab als ihre Gegenüber mit pathologischen Werten (Abbildung 5). Die Korrelation der beiden Parameter war ebenfalls schwach, aber signifikant und im Vorhersagemodell der multiplen linearen Regression war A β 1-42 für die abhängige Variable *Wortliste Wiedererkennen* gar der einzige signifikante Prädiktor. Der Test *Wortliste Wiedererkennen* erlaubt in Zusammenbetrachtung mit den Ergebnissen von *Wortliste Abrufen* die Unterscheidung zwischen Speicher- und Abrufdefiziten. Während Speicherdefizite auf eher kortikale Veränderungen zurückzuführen sind, liegt Abrufdefiziten eher eine subkortikale Störung zugrunde. Die Konstellation aus einem schlechten Resultat bei *Wortliste Abrufen* und einem guten Ergebnis bei *Wortliste Wiedererkennen* spricht für ein Abrufdefizit, da die gelernten und gespeicherten Inhalte offensichtlich nur unter Hilfestellung durch erneute Darbietung der Wörter in diesem Test abgerufen werden können [127, 133].

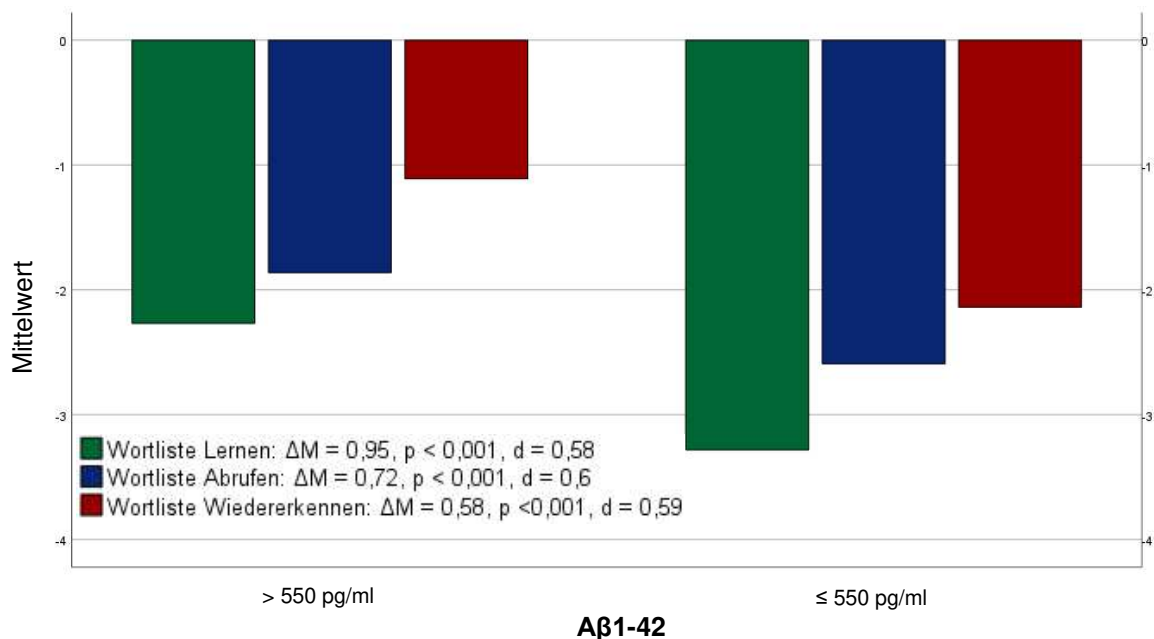


Abbildung 5: Mittelwertvergleiche der Gedächtnistests anhand des A β 1-42-Status (normwertig/pathologisch)

Dargestellt sind die Mittelwerte für die neuropsychologischen Gedächtnistests *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen* und *Wortliste Wiedererkennen* abhängig von normwertiger oder pathologischer Amyloid- β 1-42 (A β 1-42)-Konzentration. ΔM = Mittlere Differenz, p = p-Wert, d = Effektstärke nach Cohen.

Insgesamt sind die oben genannten Resultate kongruent mit dem aktuellen Forschungsstand: Auf der einen Seite wird A β 1-42 als zentraler Baustein des Pathomechanismus bei AD angesehen und ist als Biomarker für diese Erkrankung allgemein anerkannt [13, 56, 58]. Andererseits sind Störungen des Gedächtnisses das

Kardinalsymptom der AD und für die Diagnosestellung sogar obligat [21]. Extrahiert man diese Ergebnisse auf eine Ebene jenseits der spezifischen Demenzentitäten, legen sie nahe, dass Gedächtnisstörungen mit einer reduzierten Konzentration von A β 1-42 im Liquor einhergehen.

Auffällig war außerdem, dass die Patienten bei Betrachtung der Gesamtstichprobe im Mittel beim Test *Wortliste Wiedererkennen* (M = -1,70) deutlich bessere Ergebnisse erzielten als beim Test *Wortliste Abrufen* (M = -2,29). Wie oben beschrieben insinuiert diese Konstellation das Vorliegen einer Abrufstörung, die gemeinhin als Folge einer subkortikalen Pathologie angesehen wird [133]. Dementsprechend wäre in der Gesamtstichprobe eigentlich eine relevante Anzahl von Patienten mit subkortikaler, also vaskulärer Demenz zu erwarten. Als Entlassungsdiagnose erhielten diese Diagnose allerdings lediglich 2,6 % der eingeschlossenen Patienten. Es ist also davon auszugehen, dass auch unter den Patienten, die letztendlich mit der Diagnose AD belegt wurden und die in unserem Patientenkollektiv die Mehrheit darstellten, zusätzlich subkortikale Schädigungen mit konsekutiver Abrufstörung vorlagen. Dies wiederum unterstützt die dieser Arbeit zugrunde liegende Annahme, dass es sich bei den meisten senilen Demenzen um multiätiologische Mischformen insbesondere aus AD und VaD handelt [151, 153–155].

Neben den spezifischen Gedächtnisprüfungen zeigten auch weitere Tests der CERAD-Batterie signifikante Zusammenhänge mit A β 1-42.

Für den *Boston Naming Test* war ein deutlicher Mittelwertunterschied zwischen normwertigen und pathologischen A β 1-42-Konzentrationen nachweisbar und beide Parameter zeigten eine schwache, aber signifikante Korrelation miteinander. In der multiplen linearen Regression ließ sich für die abhängige Variable *Boston Naming Test* indes nur für die Patienten mit höchstens zwölfmonatiger Beschwerdedauer ein signifikantes Vorhersagemodell berechnen, in dem A β 1-42 der einzige Prädiktor war, dabei aber nur eine schwache Varianzaufklärung erreichte.

Der größte Mittelwertunterschied zwischen Patienten mit pathologischen und normwertigen A β 1-42-Konzentrationen unter allen untersuchten neuropsychologischen Tests zeigte sich beim *Mini Mental Status Test*. Auch für diesen Test ergab sich eine signifikante, wenn auch schwache Korrelation zu A β 1-42 und im signifikanten

Vorhersagemodell für die unabhängige Variable *Mini Mental Status Test* war A β 1-42 gemeinsam mit dem A β -Quotienten der wichtigste Prädiktor.

Ein deutlich kleinerer Mittelwertunterschied mit nur geringer Effektstärke zeigte sich für die Ergebnisse in *Figuren Savings*. Hier war auch die geringste, aber trotzdem signifikante Korrelation zu A β 1-42 nachweisbar. Als Prädiktor im signifikanten Vorhersagemodell für die unabhängige Variable *Figuren Savings* war A β 1-42 schwächer als der A β -Quotient.

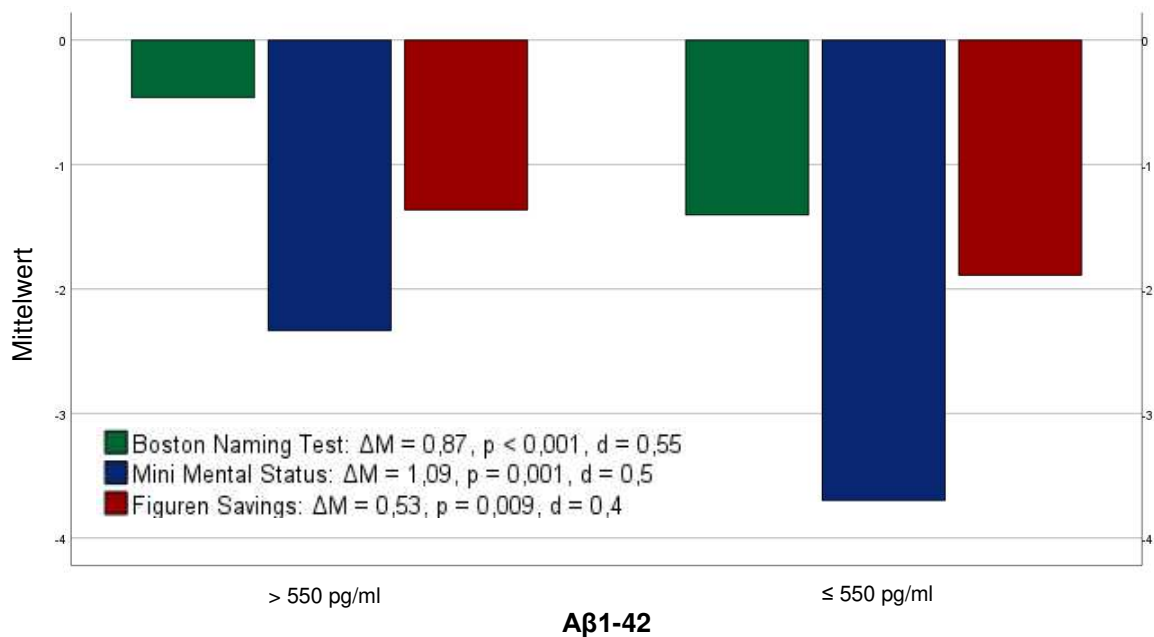


Abbildung 6: Mittelwertvergleiche weiterer neuropsychologischer Tests anhand des A β 1-42-Status (normwertig/pathologisch)

Dargestellt sind die Mittelwerte für die neuropsychologischen Tests *Boston Naming Test*, *Mini Mental Status Test* und *Figuren Savings* abhängig von normwertiger oder pathologischer Amyloid- β 1-42 (A β 1-42)-Konzentration. ΔM = Mittlere Differenz, p = p-Wert, d = Effektstärke nach Cohen.

Die Zusammenhänge zwischen diesen drei Tests und A β 1-42 sind insofern ebenfalls nachvollziehbar, als dass alle drei Tests zumindest partiell Komponenten des Gedächtnisses untersuchen. So prüft der *Boston Naming Test* neben der visuellen Wahrnehmung und Erkennung sowie der Wortfindung auch das semantische Gedächtnis [127, 131]. Der *Mini Mental Status Test* beinhaltet neben der Untersuchung verschiedenster anderer kognitiven Fähigkeiten auch mehrere Aufgaben zur Testung des Kurzzeit- und des episodischen Gedächtnisses [138]. Und der Parameter *Figuren Savings*, der als Quotient der Resultate von *Figuren Abrufen* durch *Figuren Abzeichnen* definiert ist, gilt als relatives Maß für die nonverbale Behaltensleistung [127]. Dementsprechend

bestätigen diese Ergebnisse die bereits oben formulierte These, nach der pathologische A β 1-42-Konzentrationen mit Störungen der Gedächtnisfunktion einhergehen.

Dass A β 1-42 aber auch über die Vorhersage von Gedächtnisdefiziten hinaus einen Wert haben könnte, suggerieren die Resultate der Untersuchungen zum *Mini Mental Status Test*. Neben dem Gedächtnis untersucht dieser Test nämlich ebenfalls die zeitliche und örtliche Orientierung, Aufmerksamkeit, Rechnen, Sprache, Praxie und visuokonstruktive Fähigkeiten [138]. Damit deckt er ein breites Spektrum von kognitiven Fähigkeiten ab und kann als Indikator für die kognitive Gesamtleistung angesehen werden. Da dieser Test hier ähnliche Zusammenhänge mit A β 1-42 zeigt wie die spezifischen Gedächtnistests und sogar den stärksten Mittelwertunterschied zwischen normwertigen und pathologischen A β 1-42-Konzentrationen aufweist, kann geschlussfolgert werden, dass auch zumindest zwischen einigen der anderen kognitiven Fähigkeiten ein gewisser Zusammenhang mit A β 1-42 vorliegen muss. Ansonsten hätten die Leistungen in den anderen kognitiven Domänen den Zusammenhang zwischen *Mini Mental Test* und A β 1-42 abschwächen und kleiner werden lassen müssen als die Zusammenhänge zwischen A β 1-42 und den spezifischen Gedächtnistests.

Für die Tests *Figuren Abzeichnen* und *Uhrentest nach Shulman*, die beide visuell-räumliche und visuokonstruktive Fähigkeiten überprüfen [127, 131, 142], war mittels multipler linearer Regression zunächst kein relevanter Zusammenhang zu A β 1-42 oder anderen Liquorparametern abzugrenzen. Während dies für *Figuren Abzeichnen* auch für die Berechnungen zur Korrelation und den Mittelwertvergleichen galt, zeigten sich hierbei für den *Uhrentest nach Shulman* signifikante Zusammenhänge (Abbildung 7). Diese waren aber schwächer ausgeprägt als beispielsweise für die oben beschriebenen Tests *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen*, *Wortliste Wiedererkennen*, *Boston Naming Test* oder *Mini Mental Status Test*. Dass für *Figuren Abzeichnen* und *Uhrentest nach Shulman* kein oder nur ein deutlich schwächerer Zusammenhang zu A β 1-42 gefunden werden konnte, ist insofern überraschend, als Störungen der visuell-räumlichen Fähigkeiten neben den Gedächtnisstörungen ein typisches Symptom bei AD sind [21].

Auch für den auf *Figuren Abzeichnen* aufbauenden Test *Figuren Abrufen*, der das nonverbale Gedächtnis prüfen soll, zeigten sich in der multiplen linearen Regression keine signifikanten Zusammenhänge zu A β 1-42. Der Test ist anerkanntermaßen aber anfällig für Störungen visuell-räumlicher Fähigkeiten: Patienten, die die dargebotenen

Figuren schon nicht direkt abzeichnen konnten (*Figuren Abzeichnen*), werden diese auch aus dem Gedächtnis nicht richtig zeichnen können (*Figuren Abrufen*), selbst wenn sie sich die Figuren richtig eingepägt haben [127, 131].

Um dieses Problem zu umgehen, wird in der CERAD-Testbatterie auch der Parameter *Figuren Savings* mit erhoben, der den Quotienten der Ergebnisse von *Figuren Abrufen* durch *Figuren Abzeichnen* darstellt, somit die visuokonstruktiven Defizite herausrechnet und als relatives Maß der nonverbalen Behaltensleistung das nonverbale Gedächtnis isoliert darstellt. Wie oben bereits berichtet konnten für diesen Test tatsächlich signifikante Zusammenhänge zu A β 1-42 nachgewiesen werden. Diese Resultate legen nahe, dass visuell-räumliche und visuokonstruktive Störungen womöglich aus anderen Pathomechanismen resultieren als der Amyloid-Kaskade, obwohl sie als typisches Symptom der AD angesehen werden. Sie sind damit ein weiterer Hinweis auf die oben geschilderte multifaktorielle Genese von Demenzerkrankungen.

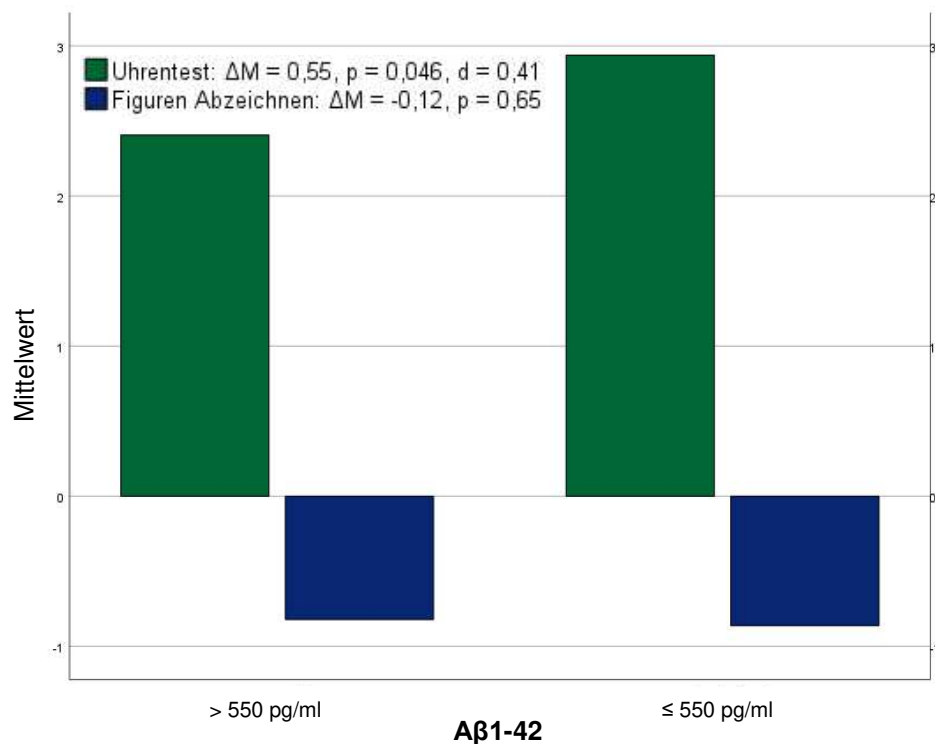


Abbildung 7: Mittelwertvergleiche der Tests *Uhrentest nach Shulman* und *Figuren Abzeichnen* anhand des A β 1-42-Status (normwertig/pathologisch)

Dargestellt sind die Mittelwerte für die neuropsychologischen Tests *Uhrentest nach Shulman* und *Figuren Abzeichnen* abhängig von normwertiger oder pathologischer Amyloid- β 1-42 (A β 1-42)-Konzentration. ΔM = Mittlere Differenz, p = p-Wert, d = Effektstärke nach Cohen.

Weniger überraschend waren hingegen die fehlenden Zusammenhänge zwischen A β 1-42 und den Tests *semantische Flüssigkeit*, *phonematische Flüssigkeit* und *Trail Making Test A und B*. Zwar prüft *semantische Flüssigkeit* auch das semantische Gedächtnis und *semantische Flüssigkeit* und *phonematische Flüssigkeit* auch Sprachfähigkeiten, insgesamt werden diese vier CERAD-Komponenten aber als Tests der exekutiven Funktionen angesehen [127, 131]. Auffälligkeiten sprechen daher eher für das Vorliegen einer VaD oder FTD als für eine AD, sodass fehlende Zusammenhänge zu A β 1-42 dem aktuellen Forschungsstand entsprechen.

Für den A β -Quotienten ließen sich deutlich weniger Zusammenhänge zu den neuropsychologischen Testungen nachweisen, obwohl dieser Parameter in einigen Studien bei Patienten mit AD der alleinigen Bestimmung von A β 1-42 gegenüber als überlegen angesehen wird [56, 173]. Der Grundgedanke hinter dem A β -Quotienten, der sich aus dem Quotienten A β 1-42 durch A β 1-40 im Liquor berechnet, ist eine Eichung an der interindividuellen Gesamtproduktion von A β -Peptiden: So soll der A β -Quotient auch dann bereits pathologische Entwicklungen anzeigen, wenn A β 1-42 aufgrund einer physiologischerweise erhöhten Gesamtproduktion von A β absolut betrachtet noch normwertig ist, relativ zu A β 1-40, dessen Konzentration im Liquor sich bei AD kaum verändert, dann aber bereits reduzierte Werte aufweist [56, 173].

Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten mit normwertigem und pathologischem A β -Quotienten fanden sich in der Gesamtstichprobe lediglich bei den Gedächtnistests *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen* und *Wortliste Wiedererkennen*. Interessanterweise zeigten sich weder in der Gesamtstichprobe noch nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer signifikante Korrelationen zwischen den außerdem betrachteten neuropsychologischen Tests und dem A β -Quotienten. In den durch multiple lineare Regression berechneten Vorhersagemodellen spielte der A β -Quotient für die Gedächtnistests als Prädiktor in der Gesamtstichprobe eine ähnlich wichtige Rolle wie A β 1-42. Auffällig war allerdings, dass der A β -Quotient im Gegensatz zu A β 1-42 beinahe nie als einziger Prädiktor in ein Modell aufgenommen wurde (Ausnahme: *phonematische Flüssigkeit*, Gruppe B). Dafür war der A β -Quotient insbesondere in den multifaktoriellen Vorhersagemodellen der Gruppe von Patienten mit über zwölf Monaten bestehenden Beschwerden (Gruppe B) beinahe durchweg der stärkste Prädiktor. Dies galt vor allem für die CERAD-Plus-Tests, die das Gedächtnis prüfen: *Wortliste Lernen*, *Wortliste*

Abrufen, Wortliste Savings und Mini Mental Status Test. Für *Wortliste Wiedererkennen* spielte der A β -Quotient hingegen in keinem Vorhersagemodell eine Rolle.

Ähnlich wie für A β 1-42 konnten für den A β -Quotienten keine signifikanten Zusammenhänge mit Testungen von visuell-räumlichen Fähigkeiten (*Uhrentest nach Shulman, Figuren Abzeichnen*) oder der exekutiven Funktionen (*semantische Flüssigkeit, Trail Making Test A und B*) gefunden werden. Eine Besonderheit stellte der Test *phonematische Flüssigkeit* dar, der ebenfalls vor allem die exekutiven Funktionen testet und für dessen Ergebnisse in der Gruppe B der A β -Quotient ein signifikanter Prädiktor war.

Analog zur oben beschriebenen Interpretation sind diese Resultate generell als Ausdruck des Zusammenhangs zwischen dem A β -Pathomechanismus und Gedächtnisstörungen anzusehen. Bei genauerem Hinschauen zeigen sich aber Unterschiede zwischen A β -Quotient und A β 1-42. Insgesamt scheint der A β -Quotient allein betrachtet weniger aussagekräftig im Hinblick auf die neuropsychologischen Testergebnisse zu sein als A β 1-42. So ergaben sich im Gegensatz zu A β 1-42 für den A β -Quotienten keine signifikanten Mittelwertunterschiede bei dem *Boston Naming Test*, beim *Mini Mental Status Test* und dem Parameter *Figuren Savings*. Auch das Fehlen jeglicher Korrelationen zwischen A β -Quotient und den neuropsychologischen Tests schwächt seinen Stellenwert als alleiniger Biomarker.

Als Erklärung für diese Unterschiede zwischen A β -Quotienten und A β 1-42 kommt aufgrund der Berechnungsmethode des A β -Quotienten nur die Konzentration von A β 1-40 infrage. Bei Patienten mit AD waren in mehreren Studien keine signifikanten Unterschiede der A β 1-40-Konzentration zwischen Fällen und Kontrollen nachweisbar [108, 174, 175], für Patienten mit der Diagnose VaD oder Lewy-Body-Demenz wurden hingegen sehr wohl Veränderungen im Sinne von reduzierten Liquorkonzentrationen beobachtet [173]. Hieraus folgt, dass A β 1-40 bei Patienten mit gesicherter AD womöglich zur Eichung an der Gesamtproduktion von A β sinnvoll sein kann. Für Vorhersagen zu neuropsychologischen Leistungen von Demenzkranken ohne eindeutige ätiologische Zuordnung scheint aber der A β -Quotient für sich genommen der alleinigen Betrachtung von A β 1-42 unterlegen zu sein.

Ein weiterer anerkannter Biomarker in der Diagnostik von Demenzerkrankungen ist pTau, das bei der Bildung der für die AD typischen Alzheimer-Fibrillen eine zentrale

Rolle spielt und in der Amyloid-Kaskaden-Hypothese als wichtiges Zwischenprodukt angesehen wird [27, 34, 35]. Dementsprechend ließen sich für pTau bei Patienten mit AD erhöhte Konzentrationen im Liquor nachweisen [113]. In unserer Analyse unabhängig von der zugrundeliegenden Demenz-Diagnose zeigten sich für pTau ebenfalls Zusammenhänge mit den neuropsychologischen Tests, die aber schwächer ausgeprägt waren als bei A β 1-42 und beim A β -Quotienten.

Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen normwertigen und pathologischen pTau-Konzentrationen im Liquor lagen bei den Gedächtnistests *Wortliste Lernen* und *Wortliste Wiedererkennen* vor, für den Test *Wortliste Abrufen* war der Mittelwertunterschied hingegen nicht signifikant. All diese Gedächtnistests zeigten aber signifikante, wenn auch schwache Korrelationen zu den pTau-Konzentrationen im Liquor. In den durch multiple lineare Regression berechneten Vorhersagemodellen diente pTau für die meisten neuropsychologischen Tests, die Gedächtnisfunktionen prüften, als Prädiktor. Ähnlich wie der A β -Quotient war auch pTau für keinen Test der einzige Prädiktor und hatte in den meisten Modellen den geringsten Anteil an der Varianzaufklärung.

Abgesehen von signifikanten Mittelwertunterschieden für den *Uhrentest nach Shulman* mit allerdings nur gering ausgeprägter Effektstärke und ohne signifikante Korrelationen zu diesem Test zeigten sich für diejenigen neuropsychologischen Tests, die visuell-räumliche Fähigkeiten und exekutive Funktionen prüfen, auch für pTau keine signifikanten Zusammenhänge.

Diese Ergebnisse decken sich insofern mit den Erwartungen, als dass pTau als relativ spezifischer Marker für die AD gilt, da seine Konzentration bei anderen zerebralen Erkrankungen wie Schlaganfällen oder CJD meist nicht oder zumindest nur leicht erhöht ist [110, 111]. Dementsprechend erscheinen die Zusammenhänge zwischen pTau und den Gedächtnistests folgerichtig, da Gedächtnisstörungen das Kardinalsymptom der AD darstellen [21]. Wie bereits beim A β 1-42 irritierten aber auch bei pTau die nur schwachen oder ganz fehlenden Zusammenhänge zu den Tests für visuell-räumliche und visuokonstruktive Fähigkeiten, die bei AD neben den Gedächtnisleistungen eigentlich mit am häufigsten eingeschränkt sind [21]. Dieses Ergebnis unterstützt damit die oben aufgestellte Hypothese, nach der die visuell-räumlichen und visuokonstruktiven Störungen aus einem anderen Pathomechanismus resultieren als der Amyloid-Kaskade.

Für die darüber hinaus untersuchten Liquorparameter tTau, NSE und S100 ließen sich hingegen keine relevanten Zusammenhänge mit den neuropsychologischen Testergebnissen nachweisen. Nachdem sich anhand dieser Parameter in den multiplen linearen Regressionen keine signifikanten Vorhersagemodelle hatten berechnen lassen, waren auch bei den weiteren Berechnungen zu Korrelationen und Mittelwertunterschieden allenfalls punktuelle und inkohärente Zusammenhänge zu den neuropsychologischen Tests nachweisbar, sodass sie zwecks besserer Übersichtlichkeit im Ergebnisteil nicht detailliert betrachtet wurden.

Überraschend sind dabei vor allem die fehlenden kohärenten Zusammenhänge mit tTau, das eigentlich als valider Biomarker für AD angesehen wird [109]. Darüber hinaus gilt es auch als genereller Marker für Neurodegeneration und neuronale Schädigung und ist beispielsweise nach einem Schlaganfall oder bei CJD in erhöhter Konzentration im CSF nachweisbar [110, 111]. In dieser Studie waren lediglich isolierte, zwar signifikante aber nur schwach ausgeprägte Korrelationen zu den Tests *Wortliste Lernen* und *Mini Mental Status Test* sowie ein signifikanter aber ebenfalls schwacher Mittelwertunterschied für *Wortliste Lernen* nachweisbar. Im Vergleich zu den oben beschriebenen Parametern A β 1-42, A β -Quotient und pTau erscheinen diese Zusammenhänge damit als unbedeutend. Ein fehlender Zusammenhang zwischen tTau und neuropsychologischen Testergebnissen wurde bereits in vorangegangenen Studien beobachtet [176]. Dementsprechend wird tTau in dem im Grundlagenteil bereits eingeführten AT(N)-Konzept der NIA-AA auch nicht der AD-spezifischen Tau-Pathologie (T), sondern den deutlich unspezifischeren Biomarkern für allgemeine Neurodegeneration (N) zugerechnet [59].

Auch für S100B, das unter pathologischen Bedingungen proinflammatorische Signalkaskaden anstößt [122], konnten im Hirnparenchym und CSF von AD-Patienten erhöhte Konzentrationen nachgewiesen werden [121]. Ferner legte eine frühere Studie Zusammenhänge zwischen erhöhten S100B-Konzentrationen im Liquor und schlechteren Resultaten in der CERAD-Gesamtleistung, dem *Mini Mental Status Test* und den Tests des verbalen Gedächtnisses bei AD- und MCI-Patienten nahe [125]. Diese konnten in dieser Arbeit nicht nachvollzogen werden, insgesamt zeigten sich für S100B nur in der Subgruppe mit Patienten mit einer Krankheitsdauer von über einem Jahr inkohärente und gerade eben noch signifikante Korrelationen zu den Tests *Wortliste Lernen*, *Mini Mental Status Test* und *Figuren Abrufen*.

Die Studienlage für NSE ist ebenfalls uneindeutig. Während ihre Konzentration im Serum bei Schlaganfallpatienten mit der Größe des infarzierten Gewebes gut korreliert [118], kamen Studien zur Rolle von NSE bei AD bislang zu widersprüchlichen Ergebnissen, die von erhöhten über unveränderte bis reduzierten NSE-Konzentrationen im CSF reichten [109, 120]. In dieser Studie konnten abgesehen von einer isolierten, gerade eben signifikanten Korrelation mit dem *Trail Making Test A* keine signifikanten Zusammenhänge zwischen NSE und den neuropsychologischen Tests gefunden werden.

Prinzipiell können zumindest S100B und NSE den sogenannten Destruktionsparametern zugerechnet werden, die als generelle Marker für neuronale Schädigung anzusehen und deshalb von den spezifischeren Demenzmarkern A β 1-42 und pTau zu unterscheiden sind. Im Allgemeinen wird tTau aufgrund seiner validierten Rolle in der AD-Diagnostik eher den Demenzmarkern zugeschrieben, stellt man aber das Kriterium der Spezifität in den Mittelpunkt, so kann man tTau, das auch bei anderen zerebralen Erkrankungen wie Schlaganfall oder CJD vermehrt nachweisbar ist [110, 111] und wie oben beschrieben auch in den AT(N)-Kriterien der NIA-AA eher als unspezifischer Marker für Neurodegeneration angesehen wird [59], genauso gut den Destruktionsparametern zuordnen.

Unter dieser Annahme lässt sich festhalten, dass die drei Liquorparameter S100B, NSE und tTau, die allesamt mehr oder weniger als Marker für generelle neuronale Schädigung angesehen werden können, keine Rückschlüsse auf die Resultate von neuropsychologischen Tests bei Patienten mit möglicher Demenzerkrankung erlauben. Dies suggeriert, dass sich die für die Demenzen typischen Einschränkungen in den einzelnen kognitiven Domänen nicht aus einem diffusen Untergang von Neuronen erklären lassen, sondern vielmehr auf spezifische zerebrale Veränderungen zurückzuführen sind, die durch diese allgemeinen Destruktionsparameter nicht ausreichend abgebildet werden. Hierfür spricht auch, dass selbst für den *Mini Mental Status Test*, der zahlreiche kognitive Domänen prüft und dadurch möglicherweise bei genereller neuronaler Schädigung auch als Ausdruck der Störung in mehreren Funktionssystemen Auffälligkeiten zeigen könnte, keine relevanten Zusammenhänge mit den Destruktionsmarkern abgrenzbar waren.

5.2. Einfluss der Erkrankungsdauer

Um den Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Zusammenhänge zwischen Liquorparametern und Resultaten der neuropsychologischen Tests zu untersuchen, wurde das Patientenkollektiv anhand des Medians der Erkrankungsdauer, der bei zwölf Monaten lag, in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A umfasste dabei die Patienten, die seit höchstens zwölf Monaten bestehende Defizite angaben, während die Patienten in Gruppe B bereits seit über einem Jahr Demenzsymptome aufwiesen. In der Untersuchung der Zusammenhänge anhand dieser beiden Gruppen zeigten sich interessante Unterschiede.

Die auffälligsten Resultate ergaben sich für den Parameter A β 1-42, der wie oben beschrieben von den untersuchten Liquorparametern schon bei Betrachtung der Gesamtstichprobe die stärksten Zusammenhänge mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung offenbarte. Hierbei hatten sich insbesondere Zusammenhänge mit denjenigen Tests gezeigt, die das Gedächtnis entweder direkt (*Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen, Figuren Savings*) oder zumindest anteilig testen (*Mini Mental Status Test, Boston Naming Test*).

Für die meisten dieser Tests waren zwischen Gruppe A und Gruppe B frappierende Unterschiede in dem Sinne nachweisbar, dass sich die Zusammenhänge im Vergleich zur Betrachtung der Gesamtstichprobe für die Patienten aus Gruppe A wesentlich verstärkten, während sie für Patienten aus Gruppe B weitestgehend verschwanden.

So waren für die Tests *Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Mini Mental Status Test, Boston Naming Test* und *Figuren Savings* in Gruppe A im Vergleich zur Gesamtpopulation deutlich größere Mittelwertunterschiede zwischen Patienten mit normwertiger und pathologischer A β 1-42-Konzentration im Liquor zu verzeichnen. Die Effektstärke dieser in der Gesamtstichprobe meist moderat ausgeprägten Mittelwertunterschiede war für Gruppe A in den Tests *Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen* und *Boston Naming Test* nun hochgradig. Für Gruppe B war hingegen für keinen einzigen der oben genannten Tests noch ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen normwertiger und pathologischer A β 1-42-Konzentration nachweisbar (Abbildung 8).

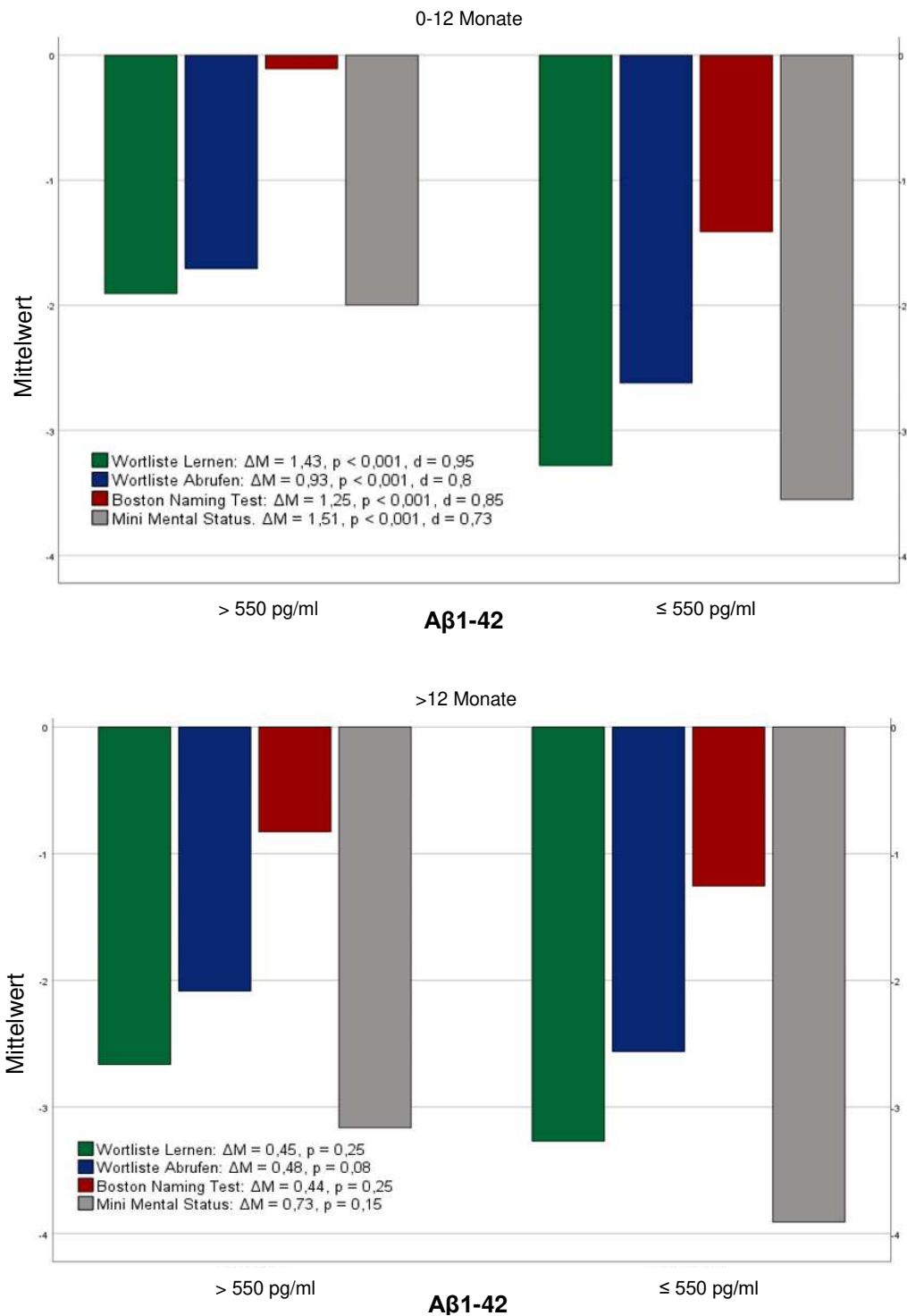


Abbildung 8: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests anhand des A β 1-42-Status (normwertig/pathologisch) und nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer

Dargestellt sind die Mittelwerte für die neuropsychologischen Tests *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen*, *Boston Naming Test* und *Mini Mental Status Test* abhängig von normwertiger oder pathologischer Amyloid- β 1-42 (A β 1-42)-Konzentration nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer in Gruppe A (0-12 Monate) und Gruppe B (>12 Monate). ΔM = Mittlere Differenz, p = p-Wert, d = Effektstärke nach Cohen.

Ein ähnliches Resultat zeigte sich für die Korrelationen nach Spearman zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen und der A β 1-42-Konzentration im Liquor. Während diese in der Gesamtstichprobe für alle betrachteten Tests schwach ausgeprägt waren, ergaben sich in Gruppe A für die Tests *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen*, *Mini Mental Status Test* und *Boston Naming Test* jeweils mittelgradige Korrelationen. Für diese Tests konnten in Gruppe B keine signifikanten Zusammenhänge errechnet werden. Ausnahme hier war der Test *Wortliste Abrufen*, für den eine schwache, aber signifikante Korrelation ($\rho = 0,243$) nachweisbar war, die allerdings schwächer ausgeprägt war als die mittelgradige Korrelation in Gruppe A ($\rho = 0,337$).

Diese Ergebnisse ließen sich zumindest teilweise auch anhand der durch multiple lineare Regression errechneten Vorhersagemodelle nachvollziehen. Hier war A β 1-42 für die Gedächtnistests *Wortliste Lernen* und *Wortliste Abrufen* in Gruppe A der einzige signifikante Prädiktor, der alleine eine ähnliche Varianzaufklärung erreichte wie die aus drei Prädiktoren bestehenden Vorhersagemodelle für die Gesamtstichprobe.

Einzig für den Test *Wortliste Wiedererkennen* waren die Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B bei Weitem nicht so stark ausgeprägt wie für die oben beschriebenen Tests. Hier zeigte sich zwar ebenso für Gruppe A ein etwas verstärkter Mittelwertunterschied zwischen Patienten mit pathologischen und normwertigen A β 1-42-Konzentrationen im Vergleich zur Gesamtstichprobe, anders als bei den anderen Tests konnte aber ein ähnlich stark ausgeprägter Effekt auch für Gruppe B nachgewiesen werden. Gleiches galt für die Korrelation zwischen den Testergebnissen von *Wortliste Wiedererkennen* und A β 1-42, die in Gruppe B sogar etwas stärker ausgeprägt war als in Gruppe A.

Für den A β -Quotienten ergaben sich ähnliche, aber deutlich weniger stark ausgeprägte Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B. Insbesondere für *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen* und den *Mini Mental Status Test* zeigten sich in Gruppe A im Vergleich zur Gesamtstichprobe deutlich verstärkte Mittelwertunterschiede zwischen normwertigem und pathologischem A β -Quotienten. Auch die Effektstärken waren für diese Tests in Gruppe A deutlich höher, für *Wortliste Lernen* ergab sich gar eine hohe Effektstärke. In Gruppe B waren für diese Tests hingegen für den A β -Quotienten ähnlich wie bei A β 1-42 keine signifikanten Mittelwertunterschiede nachweisbar. Einen Sonderstatus nahm auch hier der Test *Wortliste Wiedererkennen* ein, der in Gruppe B

signifikante Mittelwertunterschiede mit hoher Effektstärke offenbarte. In den durch multiple lineare Regression errechneten Vorhersagemodellen war der A β -Quotient hingegen vor allem in den multifaktoriellen Modellen für Gruppe B stärkster Prädiktor.

Auch für den Liquorparameter pTau fielen die Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B deutlich schwächer aus als für A β 1-42. Nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer ergaben sich nur für den Test *Wortliste Lernen* signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten mit normwertigem und pathologischem pTau, und zwar sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B. Signifikante Korrelationen zwischen pTau und den neuropsychologischen Testergebnissen zeigten sich lediglich in Gruppe B für den Test *Wortliste Lernen*. Darüber hinaus waren für keine anderen neuropsychologischen Tests signifikante Mittelwertunterschiede oder Korrelationen mit pTau nachweisbar. Auch pTau war in den multifaktoriellen Vorhersagemodellen für Gruppe B ein Prädiktor.

Die über fast alle Gedächtnistests hinweg reproduzierbar deutlich verstärkten Zusammenhänge zwischen A β 1-42 und neuropsychologischen Testergebnissen in Gruppe A bei größtenteils fehlenden Zusammenhängen in Gruppe B lassen sich im Einklang mit der Amyloid-Kaskaden-Hypothese interpretieren. Diese postuliert, dass den kognitiven Störungen im Rahmen der AD verschiedene miteinander in Zusammenhang stehende neuropathologische Prozesse teils Jahre vorausgehen und diese ihren Höhepunkt bereits erreicht haben, während die klinische Symptomatik noch weiter voranschreitet [167].

Dementsprechend lässt sich vermuten, dass die Zusammenhänge zwischen den neuropathologischen Prozessen und den kognitiven Defiziten zu Beginn der klinischen Symptomatik, also zu einem Zeitpunkt, an dem sich beide Parameter noch in ihrer dynamischen Phase befinden, deutlich ausgeprägter sind als in einem späteren Stadium, in dem die neuropathologischen Prozesse bereits ihr Plateau erreicht haben und die kognitiven Defizite allein progredient sind.

Dies wird in Abbildung 9 illustriert: In der durch die rote Box gekennzeichneten Frühphase der klinisch manifesten Erkrankung, die in unserer Studie Gruppe A entspricht, verlaufen die Kurven für A β 1-42 (rot) und die kognitiven Defizite (grün) noch relativ parallel zueinander. Dies ändert sich mit zunehmender Krankheitsdauer in der

blauen Box, die in unserer Studie Gruppe B entspricht, wenn die A β 1-42-Konzentration ihr Maximum erreicht, während der kognitive Abbau weiter voranschreitet.

Mit dieser Argumentation ist auch das Fehlen relevanter Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B für pTau in Einklang zu bringen. Gemäß des Amyloid-Kaskadenmodells treten die Tau-Fibrillen erst als Resultat der Amyloid-Ablagerungen und damit zeitverzögert auf, sodass die pTau-Konzentrationen ihr Plateau erst später erreichen als A β 1-42 [177, 178]. Dementsprechend wären für pTau aber durchaus ähnliche Unterschiede zu erwarten wie für A β 1-42, wenn man die Aufteilung in Gruppe A und B anhand einer weiter fortgeschrittenen Erkrankungsdauer vornehmen würde. Zu bedenken ist dabei allerdings, dass eine longitudinale Studie initial zwar erhöhte, im Verlauf aber wieder absinkende Konzentrationen von pTau im Liquor nahelegte [116].

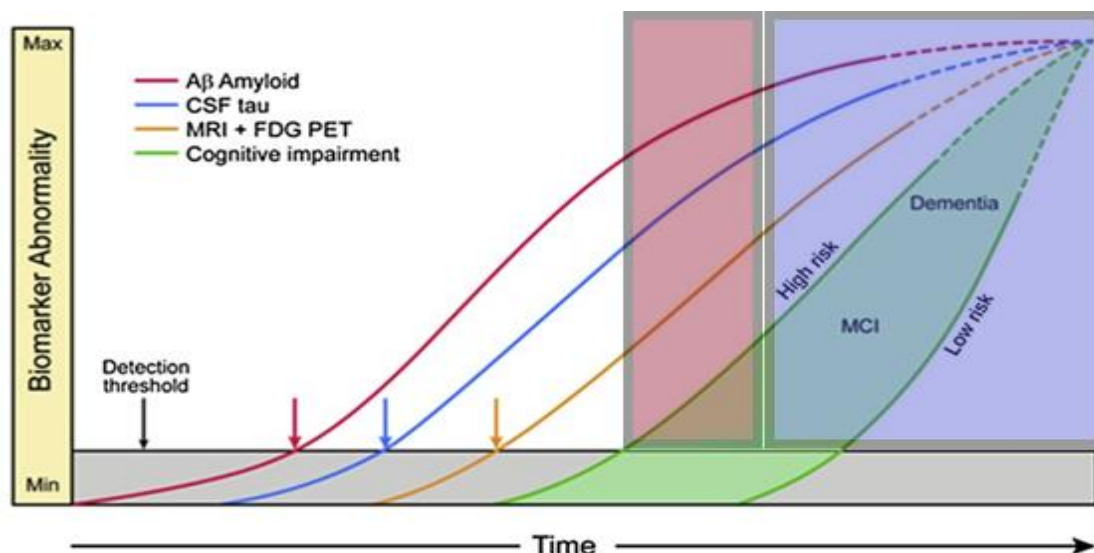


Abbildung 9: Gruppe A und B im Amyloid-Kaskaden-Modell, modifiziert nach [33]

Zeitlicher Verlauf von Biomarkern und kognitiven Einschränkungen bei Alzheimer-Demenz nach [33], angepasst zur Darstellung der in dieser Arbeit verwendeten Einteilung der Patienten nach Krankheitsdauer in Gruppe A (rot, 0-12 Monate) und Gruppe B (blau, >12 Monate).

Für den *Uhrentest nach Shulman* waren solche Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B in den Berechnungen zur Korrelation nicht nachvollziehbar, hier zeigten sich lediglich in Gruppe A ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den Patienten mit normwertigen und pathologischen A β 1-42-Konzentrationen, während ein solcher in Gruppe B nicht abgrenzbar waren. Für den Test *Figuren Abzeichnen* ließen sich diese Unterschiede abhängig von der Erkrankungsdauer für A β 1-42 hingegen nicht nachweisen.

Insgesamt waren die deutlich verstärkten Zusammenhänge bei den Patienten mit höchstens einem Jahr andauernden demenziellen Beschwerden damit für diese beiden Tests zu visuell-räumlichen und visuokonstruktiven Fähigkeiten bei Weitem nicht in dem Maße nachvollziehbar wie es für die Gedächtnistests der Fall war. Dies unterstützt die oben genannte Hypothese, dass Störungen der visuell-räumlichen Fähigkeiten, die eigentlich zu den Leitsymptomen der AD gehören, womöglich aus einem anderen Pathomechanismus resultieren als der Amyloid-Kaskade.

Im Umkehrschluss bedeutete dies, dass das Amyloid-Kaskaden-Modell eine gute Erklärung für die Entstehung von Gedächtnisdefiziten liefert, alleine betrachtet aber keine ausreichende Aussagekraft für den Symptomkomplex liefert, der der AD zugerechnet wird und über isolierte Gedächtnisstörungen hinausgeht.

5.3. Stärken und Einschränkungen dieser Arbeit

Die Aussagekraft von liquorchemischen Demenzparametern wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht. Um dem Anspruch gerecht zu werden, neue Erkenntnisse zu erlangen, erfolgte in dieser Arbeit die Auswertung der erhobenen Daten daher unter folgenden Aspekten, durch die sie sich gegenüber vorangegangenen Studien unterscheidet:

Erstens ist diese Arbeit eine Analyse der direkten Zusammenhänge zwischen den Demenzparametern im Liquor und den Resultaten der neuropsychologischen Testung bei Patienten mit dem Verdacht auf Demenz. Basierend auf der Annahme, dass es sich bei einem Großteil der kognitiven Störungen im Alter um gemischte und multiätiologische Demenzerkrankungen handelt [153, 154], bezogen wir die im Verlauf diagnostizierten Demenzentitäten nicht in unsere Auswertungen ein. Dadurch unterscheidet sich diese Arbeit bereits von einem wesentlichen Teil der zum Thema liquorchemische Demenzparameter erschienenen Arbeiten, die häufig auf Analysen innerhalb einer oder zwischen mehreren Demenzentitäten abzielen und die neuropsychologische Testergebnisse wenn überhaupt nur mittelbar als Werkzeug für die Zuordnung zu den Demenzentitäten berücksichtigen [27, 176, 179].

Zweitens zeichnet sich diese Arbeit durch die Breite der durch die neuropsychologischen Tests abgedeckten kognitiven Domänen aus. Während viele ähnliche Studien lediglich

breite Screeningtests wie den MMST oder etwas differenziertere Gedächtnistests einschließen [180–182], konnte für diese Arbeit die komplette CERAD-Plus-Testbatterie erweitert um den Uhrentest nach Shulman untersucht werden. Dadurch ließen sich Aussagen auch über mnestiche Funktionen hinaus treffen, beispielsweise zu visuell-räumlichen Fähigkeiten oder exekutiven Funktionen. Gleiches galt für die liquorchemischen Untersuchungen: Neben den anerkannten Demenzmarkern A β 1-42, A β -Quotient, tTau und pTau nahmen wir auch NSE sowie S100 in unsere Analyse auf.

Dadurch dass die Daten für diese Studie an einem neuropsychologischen Schwerpunktzentrum erhoben wurden, konnten wir außerdem mit $n = 190$ eine gute Stichprobengröße erreichen, die größer war als in vielen anderen Studien zu diesem Thema [179, 181–183].

Ferner untersuchte diese Studie Auswirkungen der Krankheitsdauer auf die Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Untersuchungen und Demenzparametern im Liquor. Da von einer Zuordnung zu Demenzentitäten oder auch deren Stadien wie oben beschrieben bewusst abgesehen wurde, erfolgte die Aufteilung der Gesamtstichprobe anhand des Medians in eine Gruppe mit demenzieller Symptomatik seit höchstens zwölf Monaten und eine Gruppe demenzieller Symptomatik seit über zwölf Monaten. Diese einfache aber klare Zuordnung stellte einen Unterschied zu anderen Studien dar, die die Dynamik nicht anhand der Zeit, sondern anhand der klinisch festgelegten Stadien insbesondere der AD untersuchten [179, 181].

Insbesondere durch den breiten Einschluss von neuropsychologischen Tests und liquorchemischen Demenzparametern erhielt die vorliegende Arbeit einen explorativen Charakter und verfolgte nicht das Ziel, spezifische Hypothesen zu untersuchen. Dementsprechend verzichteten wir aufgrund der Vielzahl der angewandten Rechenschritte auf eine Anpassung des α -Niveaus mittels α -Korrektur, um das Risiko für das Auftreten von Fehlern 2. Art, also das fälschliche Ablehnen der Alternativhypothese, möglichst gering zu halten. Dies bedingte auf der anderen Seite aber ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Fehlers 1. Art durch α -Kumulation, sodass einzelne Resultate in dieser Arbeit womöglich fälschlicherweise als signifikant angesehen wurden. Da aber die Interpretation der Ergebnisse vor allem im Gesamtkontext unter Berücksichtigung der anderen Resultate erfolgte, war das Risiko, aufgrund von Fehlern 1. Art grundsätzlich falsche Schlussfolgerungen aus dieser Arbeit zu ziehen, aus unserer Sicht gering.

Zuletzt soll auf die deutlich geringere Fallzahl bei der Analyse des Liquorparameters A β -Quotient hingewiesen werden. Da dieser Wert routinemäßig erst im Verlauf der Datenerhebung bestimmt wurde, lag er für nicht einmal die Hälfte der eingeschlossenen Patienten vor (n = 87). Die Ergebnisse zum A β -Quotienten weisen daher nicht die gleiche Aussagekraft auf wie für die anderen Liquorparameter.

5.4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Studie untermauert den Stellenwert des Liquorparameters A β 1-42 in der Diagnostik von Demenzerkrankungen. Übereinstimmend mit der aktuell weitgehend anerkannten Amyloid-Kaskaden-Hypothese als Pathomechanismus der AD ließen sich starke Zusammenhänge zwischen einer reduzierten A β 1-42-Konzentration im Liquor und schlechteren Ergebnissen in neuropsychologischen Gedächtnistests nachweisen. Dies galt insbesondere für die spezifischen Gedächtnistest für das verbale Kurzzeitgedächtnis (*Wortliste Lernen*), das verbale episodische Gedächtnis ohne (*Wortliste Abrufen*) und mit Hilfestellung zur Abgrenzung von Abruf- und Speicherdefiziten (*Wortliste Wiedererkennen*) sowie das nonverbale Gedächtnis (*Figuren Savings*). Darüber hinaus zeigten sich auch Zusammenhänge zwischen A β 1-42 und dem *Mini Mental Status Test* sowie dem *Boston Naming Test*, die neben anderen kognitiven Domänen ebenfalls Gedächtnisfunktionen überprüfen.

Während der Zusammenhang zwischen A β 1-42 und den Gedächtnisstörungen als Leitsymptom der AD die aktuelle Lehrmeinung zu dieser weltweit häufigsten Demenzerkrankung bestätigt, zeigten sich zwischen A β 1-42 und den Tests für visuell-räumliche und visuokonstruktive Fähigkeiten (*Uhrentest nach Shulman*, *Figuren Abzeichnen*) nur deutlich schwächere oder keine Zusammenhänge. Dabei werden Störungen dieser kognitiven Domäne ebenfalls als typisches Symptom der AD angesehen. Gleiches galt für den Liquorparameter pTau, der in der Amyloid-Kaskaden-Hypothese wie A β 1-42 eine zentrale Rolle spielt und als relativ spezifischer Marker für die AD angesehen wird [110, 111]. Dementsprechend könnten den Verschlechterungen der visuell-räumlichen und visuokonstruktiven Fähigkeiten möglicherweise ein anderer Pathomechanismus zugrunde liegen als die Amyloid-Kaskaden, die damit zwar eine gute

Vorhersage für Gedächtnisstörungen im Allgemeinen, aber nicht für das Krankheitsbild AD im Speziellen erlaubten.

Dies untermauert die dieser Arbeit zugrundeliegende These, dass sich ein Großteil der senilen Demenzen nicht eindeutig einer spezifischen Entität zuordnen lässt, sondern es sich vielmehr um multiätiologische Mischformen handeln dürfte [72, 153–155]. Als Beleg hierfür interpretierten wir auch die über die Gesamtstichprobe hinweg deutlich besseren Testergebnisse in *Wortliste Wiedererkennen* im Vergleich zu *Wortliste Abrufen*. Diese Konstellation spricht für eine Abrufstörung eigentlich gelernter Inhalte und damit für das Vorliegen von subkortikalen Pathologien [127, 133]. Da ein Großteil der in diese Studie eingeschlossenen Patienten im Verlauf mit der Diagnose AD belegt wurde, die eigentlich als kortikale Erkrankung angesehen wird, und nur ein Bruchteil als vaskuläre und damit subkortikale Demenz diagnostiziert wurde, ist davon auszugehen, dass auch bei den AD-Patienten zusätzlich subkortikale Pathologien vorliegen.

Für die relativen unspezifischen Destruktionsmarker tTau, S100 und NSE, die als Indikatoren für generelle neuronale Schädigung angesehen werden [110, 118, 122], ließen sich hingegen keine relevanten Zusammenhänge weder zu Gedächtnis- noch zu sonstigen kognitiven Defiziten nachweisen. Diese Resultate sprechen damit gegen eine durch generellen Neuronenverlust verursachte Demenzsymptomatik und eher für das Vorliegen mehrerer spezifischer Pathomechanismen wie zum Beispiel der Amyloid-Kaskade als Ursache der Verschlechterungen in den unterschiedlichen kognitiven Domänen.

Weitere Unterstützung erfuhr die Amyloid-Kaskadenhypothese durch die Untersuchung der oben beschriebenen Zusammenhänge im zeitlichen Verlauf. Hier zeigte sich für praktisch alle Gedächtnistests eine deutliche Verstärkung der Zusammenhänge mit A β 1-42 bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer (0-12 Monate), während diese Zusammenhänge bei Patienten mit langer Krankheitsdauer (>12 Monate) fast komplett verschwanden. Dies ist insofern mit der Amyloid-Kaskadenhypothese in Einklang zu bringen, als diese eine zeitlich verzögerte Entwicklung von klinischen Symptomen erst als Folge der voranschreitenden A β -Ablagerungen postuliert. Letztere erreichen dann bereits ihr Plateau, während die kognitive Verschlechterung noch weiter voranschreitet, weshalb lineare Beziehungen zwischen kognitiven Fähigkeiten und A β 1-42-Konzentration im Liquor ab diesem Zeitpunkt verloren gehen (Abbildung 9).

Da diese Arbeit einen explorativen Ansatz verfolgte, sollten ihre zentralen Erkenntnisse nach Möglichkeit in Zukunft durch spezifischer angelegte Studien mit zielgerichteten Hypothesentests bestätigt werden. Insbesondere der nur schwache oder ganz fehlende Zusammenhang zwischen A β 1-42 und den visuell-räumlichen und visuokonstruktiven Fähigkeiten verdient aus unserer Sicht zukünftig eine intensivere Betrachtung, da er als Argument für eine multiätiologische Genese des heutzutage als AD bezeichneten klinischen Symptomkomplexes angesehen werden kann.

Dies wäre dann als Bestätigung des von der NIA-AA 2018 unterbreiteten Vorschlags zu bewerten, die Diagnose der AD vom wie oben beschrieben oft variablen klinischen Erscheinungsbild weg zu verlagern, hin zu einem auf harten biologischen Markern basierenden Diagnosekonzept anhand von Amyloid-Pathologie (A), Tau-Pathologie (T) und allgemeiner Neurodestruktion (N) [59].

Um anhand von Biomarkern einen Beitrag zur frühzeitigen Identifizierung von Therapiekandidaten für Antikörper-Therapien zu leisten, wird in letzter Zeit intensiv nach potenziellen Biomarkern im Plasma gesucht, die deutlich einfacher zugänglich sind als die hier untersuchten Liquorparameter und somit besser für standardisierte Screeninguntersuchungen verwendet werden können. So konnten in einzelnen Studien bei AD-Patienten bereits erhöhte A β 1-42-Konzentrationen im Plasma nachgewiesen werden [184, 185], insgesamt ist die Studienlage bislang aber im Vergleich zu den Liquorparametern deutlich weniger weit fortgeschritten [56]. Eine dieser Arbeit ähnliche Studie, die die direkten Zusammenhänge zwischen Demenzmarkern im Plasma und neuropsychologischen Testergebnissen unabhängig der vermuteten Demenztätigkeit untersucht, gibt es unseres Wissens nach bislang nicht. Womöglich könnte auch eine Untersuchung dieser Zusammenhänge einen weiteren Beitrag leisten, um Biomarker für den zielgerichteten und frühzeitigen Einsatz künftiger Demenztherapeutika zu identifizieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Nichols E, Chalek J, Steinmetz JD, Stein EV (2022) Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 | Elsevier Enhanced Reader. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
2. United Nations (2019) World Population Prospects, The 2019 Revision - Volume I: Comprehensive Tables. <https://doi.org/10.18356/15994a82-en>
3. Leicht H, Heinrich S, Heider D, et al (2011) Net costs of dementia by disease stage. *Acta Psychiatr Scand* 124:384–395
4. Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B (2013) The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement* 9:1-11.e3
5. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina AM, Winblad B, Jönsson L, Liu Z, Prince M (2017) The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement* 13:1–7
6. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (2006) Alzheimer's disease. *The Lancet* 368:387–403
7. Wimo A, Winblad B (2001) Health Economical Aspects of Alzheimer Disease and its Treatment. *Psychogeriatrics* 1:189–193
8. Lemere CA, Masliah E (2010) Can Alzheimer disease be prevented by amyloid- β immunotherapy? *Nat Rev Neurol* 6:108–119
9. Usman MB, Bhardwaj S, Roychoudhury S, et al (2021) Immunotherapy for Alzheimer's Disease: Current Scenario and Future Perspectives. *J Prev Alzheimers Dis* 8:534–551
10. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al (2023) Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 388:9–21
11. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al (2023) Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 330:512–527
12. Khan S, Barve KH, Kumar MS (2020) Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* 18:1106–1125
13. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG (2020) Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis* 12:1179573520907397
14. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J (2000) A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 44:236–241

15. Bjerke M, Engelborghs S (2017) Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *J Alzheimers Dis* 62:1199–1209
16. Braak H, Feldengut S, Del Tredici K (2013) Pathogenese und Prävention des M. Alzheimer: Wann und auf welche Weise beginnt der pathologische Prozess? *Nervenarzt* 84:477–482
17. DGPPN, DGN (2016) S3-Leitlinie Demenzen.
18. Dilling H, Weltgesundheitsorganisation (eds) (2015) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD–10 Kapitel V (F) klinisch–diagnostische Leitlinien, 10. Aufl., unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015. Hogrefe, Bern
19. Jahn T, Werheid K (2015) Demenzen. Hogrefe, Göttingen Bern Wien
20. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256:240–246
21. Bartels C (2017) Demenzen, 3., unveränderte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
22. Dubois B, Albert ML (2004) Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 3:246–248
23. Matsui T, Nakaaki S, Murata Y, Sato J, Shinagawa Y, Tatsumi H, Furukawa TA (2006) Determinants of the quality of life in Alzheimer's disease patients as assessed by the Japanese version of the Quality of Life-Alzheimer's disease scale. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21:182–191
24. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al (2007) Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 69:1859–1867
25. Gallagher D, Mhaolain AN, Coen R, et al (2010) Detecting prodromal Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: utility of the CAMCOG and other neuropsychological predictors. *Int J Geriatr Psychiatry* 25:1280–1287
26. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 7:270–279
27. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 5:228–234
28. Förstl H, Kurz A (1999) Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:288–290

29. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG (2013) Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 6:19–33
30. Roher AE, Lowenson JD, Clarke S, Wolkow C, Wang R, Cotter RJ, Reardon IM, Zürcher-Neely HA, Henrikson RL, Ball MJ (1993) Structural alterations in the peptide backbone of beta-amyloid core protein may account for its deposition and stability in Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 268:3072–3083
31. Roher AE, Lowenson JD, Clarke S, Woods AS, Cotter RJ, Gowing E, Ball MJ (1993) beta-Amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:10836–10840
32. Papaliagkas V, Kalinderi K, Vareltzis P, Moraitou D, Papamitsou T, Chatzidimitriou M (2023) CSF Biomarkers in the Early Diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 24:8976
33. Thinakaran G, Koo EH (2008) Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J Biol Chem* 283:29615–29619
34. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E (2011) Alzheimer's disease. *The Lancet* 377:1019–1031
35. Hardy J, Higgins GA (1992) Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
36. Selkoe DJ, Hardy J (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8:595–608
37. Ricciarelli R, Fedele E (2017) The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. *Curr Neuropharmacol* 15:926–935
38. Puzzo D, Lee L, Palmeri A, Calabrese G, Arancio O (2014) Behavioral assays with mouse models of Alzheimer's disease: practical considerations and guidelines. *Biochem Pharmacol* 88:450–467
39. Li C, Ebrahimi A, Schluesener H (2013) Drug pipeline in neurodegeneration based on transgenic mice models of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 12:116–140
40. Ferreira ST, Lourenco MV, Oliveira MM, De Felice FG (2015) Soluble amyloid- β oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci* 9:191
41. Dickson DW, Crystal HA, Mattiace LA, Masur DM, Blau AD, Davies P, Yen SH, Aronson MK (1992) Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging* 13:179–189
42. Joseph J, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Martin A, Perry G, Smith MA (2001) Copernicus revisited: amyloid beta in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22:131–146

43. Snowdon DA (1997) Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *The Gerontologist* 37:150–156
44. Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, et al (2011) Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 69:181–192
45. Braak H, Braak E (1998) Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 53:127–140
46. Kensinger EA, Shearer DK, Locascio JJ, Growdon JH, Corkin S (2003) Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 17:230–239
47. Blanken G, Dittmann J, Haas J-C, Wallesch C (1988) Spontaneous speech in senile dementia and aphasia: Implications for a neurolinguistic model of language production. *Cognition* 27:247–74
48. Lambon Ralph MA, Powell J, Howard D, Whitworth AB, Garrard P, Hodges JR (2001) Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type: A comparative neuropsychological study and literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:149–156
49. Walterfang MA (2003) *The Neuropsychiatry of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Jeffrey L. Cummings. London: Martin Dunitz, 2003, 311 pp., £39.95 (paperback). *Int Psychogeriatr* 15:99–100
50. Vreeling F, Houx PJ, Jolles J (1995) Primitive Reflexes in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia -. *Geriatr. Psychiatry Neurol.*
51. Frisoni G, Geroldi C, Beltramello A, et al (2002) Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*
52. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52:1397–1403
53. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A (2005) Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 46:1625–1632
54. Herholz K, Salmon E, Perani D, et al (2002) Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *NeuroImage* 17:302–316
55. Herholz K, Ebmeier K (2011) Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 10:667–670
56. Blennow K, Zetterberg H (2018) Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med* 284:643–663

57. Otto M, Lewczuk P, Wiltfang J (2008) Neurochemical approaches of cerebrospinal fluid diagnostics in neurodegenerative diseases. *Methods* 44:289–298
58. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 7:263–269
59. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al (2018) NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 14:535–562
60. Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K (2021) Alzheimer’s disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement N Y N* 7:e12179
61. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al (2015) Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer’s Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 14:1171–1181
62. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N (2015) Memantine monotherapy for Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 10:e0123289
63. Atri A (2019) Current and Future Treatments in Alzheimer’s Disease. *Semin Neurol* 39:227–240
64. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al (2016) The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer’s disease. *Nature* 537:50–56
65. Anderson RM, Hadjichrysanthou C, Evans S, Wong MM (2017) Why do so many clinical trials of therapies for Alzheimer’s disease fail? *Lancet Lond Engl* 390:2327–2329
66. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (2021) Alzheimer-Wirkstoff Aducanumab: Wechselhafte Geschichte. In: *Dtsch. Ärztebl.* <https://www.aerzteblatt.de/archiv/220140/Alzheimer-Wirkstoff-Aducanumab-Wechselhafte-Geschichte>. Accessed 14 Jan 2023
67. Lalli G, Schott JM, Hardy J, De Strooper B (2021) Aducanumab: a new phase in therapeutic development for Alzheimer’s disease? *EMBO Mol Med* 13:e14781
68. Jorm AF, Jolley D (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 51:728–733
69. Lobo A, Launer L, Fratiglioni L, et al (2000) Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 54:S4-9
70. Iadecola C (2004) Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nat Rev Neurosci* 5:347–360

71. Iadecola C (2017) The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron* 96:17–42
72. Iadecola C, Duering M, Hachinski MD V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, Dichgans M (2019) Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Coll Cardiol* 73:3326–3344
73. Pendlebury ST, Rothwell PM (2019) Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol* 18:248–258
74. Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al (2018) Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 14:280–292
75. James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA (2012) Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA* 307:1798–1800
76. Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA (2003) Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* 60:1082–1088
77. Shih AY, Blinder P, Tsai PS, Friedman B, Stanley G, Lyden PD, Kleinfeld D (2013) The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit. *Nat Neurosci* 16:55–63
78. Kalbe E, Kessler J (2009) *Gerontoneuropsychologie – Grundlagen und Pathologie*. pp 789–819
79. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al (2006) National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37:2220–2241
80. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Nasrallah IM, Pajewski NM, et al (2019) Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA* 322:524–534
81. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J, PROGRESS Collaborative Group (2003) Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163:1069–1075
82. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al (2018) Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* 361:k1675
83. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP (2008) Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 300:1027–1037

84. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al (2015) Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 175:1094–1103
85. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M (2019) Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J* 40:2327–2335
86. Bang J, Spina S, Miller BL (2015) Frontotemporal dementia. *The Lancet* 386:1672–1682
87. Vieira R, Caixeta L, Machado S, Cardoso A, Nardi A, Arias-Carrión O, Carta M (2013) Epidemiology of early-onset dementia: A review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH* 9:88–95
88. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YAL, Fox NC, Swieten JC van (2011) Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:476–486
89. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51:1546–1554
90. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR (2000) Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer’s disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:178–186
91. Marczyński C, Kertesz A (2006) Category and letter fluency in semantic dementia, primary progressive aphasia, and Alzheimer’s disease. *Brain Lang* 97:258–65
92. Diehl J, Monsch AU, Aebi C, Wagenpfeil S, Krapp S, Grimmer T, Seeley W, Förstl H, Kurz A (2005) Frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer’s disease: the contribution of standard neuropsychological tests to differential diagnosis. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 18:39–44
93. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76:1006–1014
94. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL (2004) Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 55:335–346
95. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, et al (2008) Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 64:388–401
96. Schofield EC, Halliday GM, Kwok J, Loy C, Double KL, Hodges JR (2010) Low serum progranulin predicts the presence of mutations: a prospective study. *J Alzheimers Dis JAD* 22:981–984

97. Funato H, Yoshimura M, Kusui K, Tamaoka A, Ishikawa K, Ohkoshi N, Namekata K, Okeda R, Ihara Y (1998) Quantitation of amyloid beta-protein (A beta) in the cortex during aging and in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 152:1633–1640
98. Suh Y-H, Checler F (2002) Amyloid precursor protein, presenilins, and alpha-synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rev* 54:469–525
99. Tanzi RE, Moir RD, Wagner SL (2004) Clearance of Alzheimer's A beta peptide: the many roads to perdition. *Neuron* 43:605–608
100. Lee CYD, Landreth GE (2010) The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J Neural Transm* 117:949–960
101. Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO (2008) Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol Zurich Switz* 18:253–266
102. Johnston M (2003) The importance of lymphatics in cerebrospinal fluid transport. *Lymphat Res Biol* 1:41–44; discussion 45
103. Crossgrove JS, Li GJ, Zheng W (2005) The choroid plexus removes beta-amyloid from brain cerebrospinal fluid. *Exp Biol Med Maywood NJ* 230:771–776
104. Spies PE, Verbeek MM, van Groen T, Claassen JAHR (2012) Reviewing reasons for the decreased CSF A beta42 concentration in Alzheimer disease. *Front Biosci Landmark Ed* 17:2024–2034
105. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2016) Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain J Neurol* 139:1226–1236
106. Gustafson DR, Skoog I, Rosengren L, Zetterberg H, Blennow K (2007) Cerebrospinal fluid β -amyloid 1–42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:461–464
107. Stomrud E, Hansson O, Blennow K, Minthon L, Londos E (2007) Cerebrospinal Fluid Biomarkers Predict Decline in Subjective Cognitive Function over 3 Years in Healthy Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24:118–24
108. Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al (1998) Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 44:17–26
109. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al (2016) CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 15:673–684

110. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K (2001) Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 297:187–190
111. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretschmar H, Vanmechelen E, Förstl H, Kurz A (2003) Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt–Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry* 8:343–347
112. Wallin A, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O (2010) CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology* 74:1531–7
113. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, et al (2004) Measurement of Phosphorylated Tau Epitopes in the Differential Diagnosis of Alzheimer Disease: A Comparative Cerebrospinal Fluid Study. *Arch Gen Psychiatry* 61:95–102
114. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al (2006) CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer’s disease. *Brain J Neurol* 129:3035–3041
115. La Joie R, Bejanin A, Fagan AM, et al (2018) Associations between [18F]AV1451 tau PET and CSF measures of tau pathology in a clinical sample. *Neurology* 90:e282–e290
116. Hampel H, Buerger K, Kohnken R, Teipel SJ, Zinkowski R, Moeller HJ, Rapoport SI, Davies P (2001) Tracking of Alzheimer’s disease progression with cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at threonine 231. *Ann Neurol* 49:545–546
117. Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP, Brightman M, Goodwin FK (1978) Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 199:313–315
118. Anand N, Stead LG (2005) Neuron-Specific Enolase as a Marker for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis* 20:213–219
119. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL (2018) New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sci* 8:33
120. Schmidt FM, Mergl R, Stach B, Jahn I, Gertz H-J, Schönknecht P (2014) Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer’s disease. *Neurosci Lett* 570:81–85
121. Cristóvão JS, Gomes CM (2019) S100 Proteins in Alzheimer’s Disease. *Front Neurosci* 13:463
122. Roh JS, Sohn DH (2018) Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw* 18:e27

123. Hagemeyer S, Cristóvão JS, Mulvihill JJE, Boeckers TM, Gomes CM, Grabrucker AM (2017) Zinc Binding to S100B Affords Regulation of Trace Metal Homeostasis and Excitotoxicity in the Brain. *Front Mol Neurosci* 10:456
124. Mori T, Koyama N, Arendash GW, Horikoshi-Sakuraba Y, Tan J, Town T (2010) Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia* 58:300–314
125. Christl J, Verhülsdonk S, Pessanha F, Menge T, Seitz R, Kujovic M, Höft B, Supprian T, Lange-Asschenfeldt C (2019) Association of Cerebrospinal Fluid S100B Protein with Core Biomarkers and Cognitive Deficits in Prodromal and Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 72:1–9
126. McGrowder DA, Miller F, Vaz K, et al (2021) Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Brain Sci* 11:215
127. Aebi C (2002) Validierung der Neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie.
128. Boller F, Barba GD (2001) Neuropsychological tests in Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res* 13:210–220
129. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39:1159–1165
130. Welsh-Bohmer KA, Mohs RC (1997) Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 49:S11–S13
131. Rabitsch S (2014) Die CERAD-Testbatterie. *Psychopraxis Neuropraxis* 17:30–33
132. Gainotti G, Marra C (1994) Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 16:65–78
133. Cummings JL, Benson DF (1984) Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 41:874–879
134. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, et al (2008) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 4:96–109
135. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A (1992) Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 49:448–452
136. Satzger W, Hampel H, Padberg F, Bürger K, Nolde Th, Ingrassia G, Engel RR (2001) Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt* 72:196–203

137. Su Y-P, Chang C-K, Hayes RD, Perera G, Broadbent M, To D, Hotopf M, Stewart R (2014) Mini-mental state examination as a predictor of mortality among older people referred to secondary mental healthcare. *PLoS One* 9:e105312
138. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198
139. Mitchell AJ (2009) A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 43:411–431
140. Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 40:922–935
141. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Bonfill Cosp X, Cullum S (2021) Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD010783
142. Freedman M, Leach L, Kaplan E, Shulman K, Delis DC (1994) *Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis*. Oxford University Press
143. Brodaty H, Moore CM (1997) The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 12:619–627
144. Berger G, Frölich L, Weber B, Pantel J (2008) Diagnostic Accuracy of the Clock Drawing Test: The Relevance of "Time Setting" in Screening for Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 21:250–260
145. Powlishta KK, Von Dras DD, Stanford A, Carr DB, Tsering C, Miller JP, Morris JC (2002) The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology* 59:898–903
146. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR (2000) Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain J Neurol* 123 Pt 3:484–498
147. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W (2012) Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol* 71:266–273
148. Pasquier F (1999) Early diagnosis of dementia: neuropsychology. *J Neurol* 246:6–15
149. Hornberger M, Piguet O, Graham AJ, Nestor PJ, Hodges JR (2010) How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology* 74:472–479

150. Mathias JL, Morphett K (2010) Neurobehavioral differences between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 32:682–698
151. Kovacs GG, Milenkovic I, Wöhrer A, et al (2013) Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. *Acta Neuropathol (Berl)* 126:365–384
152. Mattsson-Carlgrén N, Grinberg LT, Boxer A, et al (2022) Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Autopsy-Confirmed Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurology* 98:e1137–e1150
153. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA (2017) Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 134:171–186
154. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA (2007) Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 69:2197–2204
155. Power M, Mormino E, Soldan A, et al (2018) Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia: Multiple Pathologies and Age-Related Dementia Risk. *Ann Neurol*. <https://doi.org/10.1002/ana.25246>
156. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA (2016) Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 15:934–943
157. Sadleir KR, Bennett DA, Schneider JA, Vassar R (2013) Elevated A β 42 in aged, non-demented individuals with cerebral atherosclerosis. *Curr Alzheimer Res* 10:785–789
158. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, Toledo JB, Wolk DA, Lee EB, Van Deerlin V, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Arnold SE (2012) Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain J Neurol* 135:3749–3756
159. Kalaria RN (2002) Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 13 Suppl 2:48–52
160. Ter Telgte A, van Leijssen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw F-E (2018) Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol* 14:387–398
161. Hellwig S, Hüll M, Meyer PT (2011) Negative amyloid PET imaging in a patient with probable Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med* 36:1120–1121
162. Mitchell AJ (2009) CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:966–975

163. Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al (2003) Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 289:2094–2103
164. Nägga K, Gottfries J, Blennow K, Marcusson J (2002) Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid(1-42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14:183–190
165. Müller-Schmitz K, Krasavina-Loka N, Yardimci T, Lipka T, Kolman AGJ, Robbers S, Menge T, Kujovic M, Seitz RJ (2020) Normal Pressure Hydrocephalus Associated with Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 88:703–711
166. Klemke LL, Müller-Schmitz K, Kolman A, Seitz RJ (2023) Evolution of neurodegeneration in patients with normal pressure hydrocephalus: a monocentric follow up study. *Neurol Res Pract* 5:52
167. Jack CR, Holtzman DM (2013) Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* 80:1347–1358
168. Field A (2009) *Discovering Statistics Using SPSS*. SAGE Publications
169. Cohen J (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
170. Rasch D, Guiard V (2004) The robustness of parametric statistical methods. *Psychol Sci* 46:175–208
171. Wilcox R (ed) (2017) *Robust estimation and hypothesis Testing*. In: *Introd. Robust Estim. Hypothesis Test*. Fourth Ed. Academic Press, pp i–iii
172. Kubinger K, Rasch D, Moder K (2009) Zur Legende der Voraussetzungen des t Tests für unabhängige Stichproben. *Psychol Rundsch - PSYCHOL RUNDSCH* 60:26–27
173. Spies PE, Slats D, Sjögren JMC, Kremer BPH, Verhey FRJ, Rikkert MGMO, Verbeek MM (2010) The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res* 7:470–476
174. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, Blennow K (2007) Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Abeta42/Abeta40 ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23:316–320
175. Verbeek MM, De Jong D, Kremer HPH (2003) Brain-specific proteins in cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurodegenerative diseases. *Ann Clin Biochem* 40:25–40
176. Malpas CB, Saling MM, Velakoulis D, Desmond P, O'Brien TJ (2015) Tau and Amyloid- β Cerebrospinal Fluid Biomarkers have Differential Relationships with Cognition in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD* 47:965–975

177. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H (2015) Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 11:58–69
178. Hardy J, Selkoe DJ (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297:353–356
179. Rami L, Fortea J, Bosch B, Solé-Padullés C, Lladó A, Iranzo A, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL (2011) Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. *J Alzheimers Dis JAD* 23:319–326
180. Radanovic M, Oshiro CA, Freitas TQ, Talib LL, Forlenza OV (2019) Correlation between CSF biomarkers of Alzheimer's disease and global cognition in a psychogeriatric clinic cohort. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999 41:479–484
181. Seppälä TT, Koivisto AM, Hartikainen P, Helisalmi S, Soininen H, Herukka S-K (2011) Longitudinal changes of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD* 25:583–594
182. Wagner M, Wolf S, Reischies FM, et al (2012) Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology* 78:379–386
183. Haldenwanger A, Eling P, Kastrup A, Hildebrandt H (2010) Correlation between Cognitive Impairment and CSF Biomarkers in Amnesic MCI, non-Amnesic MCI, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 22:971–980
184. Jellinger KA, Janetzky B, Attems J, Kienzl E (2008) Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease: 'ALzheimer ASsociated gene'--a new blood biomarker? *J Cell Mol Med* 12:1094–1117
185. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, et al (2020) Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med* 26:387–397

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung der A β -Peptide, nach [33]	5
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf von Biomarkern und kognitiven Einschränkungen bei Alzheimer-Demenz, nach [36]	6
Abbildung 3: Absolute Häufigkeiten der Entlassungsdiagnosen	43
Abbildung 4: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen pTau und tTau	49
Abbildung 5: Mittelwertvergleiche der Gedächtnistests anhand des A β 1-42-Status (normwertig/pathologisch)	81
Abbildung 6: Mittelwertvergleiche weiterer neuropsychologischer Tests anhand des A β 1-42-Status (normwertig/pathologisch).....	83
Abbildung 7: Mittelwertvergleiche der Tests <i>Uhrentest nach Shulman</i> und <i>Figuren Abzeichnen</i> anhand des A β 1-42-Status (normwertig/pathologisch)	85
Abbildung 8: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests anhand des A β 1-42-Status (normwertig/pathologisch) und nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer	92
Abbildung 9: Gruppe A und B im Amyloid-Kaskaden-Modell, modifiziert nach [33]	95
Tabelle 1: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests	45
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests nach Aufteilung anhand der Erkrankungsdauer	46
Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Liquorparameter.....	47
Tabelle 4: Absolute und relative Häufigkeiten von normwertigen und patho- logischen Ergebnissen der Liquorparameter.....	47
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Liquorparameter nach Aufteilung anhand der Erkrankungsdauer	48
Tabelle 6: Korrelationen zwischen den Liquorparametern in der Gesamt- stichprobe.....	49
Tabelle 7: Korrelationen zwischen den Liquorparametern nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer	50
Tabelle 8: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Wortliste Lernen</i>	51
Tabelle 9: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Wortliste Lernen</i> nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer	52
Tabelle 10: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Wortliste Abrufen</i>	52
Tabelle 11: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Wortliste Abrufen</i> nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer	53
Tabelle 12: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Wortliste Savings</i> in Gruppe B	54
Tabelle 13: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Mini Mental Status Test</i>	56
Tabelle 14: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Mini Mental Status Test</i> in Gruppe B.....	56
Tabelle 15: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Figuren Savings</i>	57
Tabelle 16: Prädiktoren für die abhängige Variable <i>Figuren Savings</i> in Gruppe A.....	57
Tabelle 17: Korrelationen zwischen A β 1-42 und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe.....	59
Tabelle 18: Korrelationen zwischen Amyloid- β 1-42 und neuropsychologischen Testergebnissen nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer.....	60

Tabelle 19: Korrelationen zwischen Aymloid- β -Quotienten und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe	60
Tabelle 20: Korrelationen zwischen Amyloid- β -Quotienten und neuropsychologischen Testergebnissen nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer.....	61
Tabelle 21: Korrelationen zwischen phosphoryliertem Tau-Protein und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe	61
Tabelle 22: Korrelationen zwischen dem phosphoryliertem Tau-Protein und neuropsychologischen Testergebnissen nach Unterteilung anhand der Krankheitsdauer	62
Tabelle 23: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Gedächtnistests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Amyloid- β -1-42-Konzentration	63
Tabelle 24: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42.....	64
Tabelle 25: Effektstärke der Mittelwertunterschiede der Gedächtnistests zwischen Patienten mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42.....	64
Tabelle 26: Deskriptive Statistik der weiteren neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Amyloid- β -1-42- Konzentration	65
Tabelle 27: Mittelwertvergleiche der weiteren neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42.....	65
Tabelle 28: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Gedächtnistests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Amyloid- β -1-42- Konzentration sowie anhand der Krankheitsdauer.....	66
Tabelle 29: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42 aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer	67
Tabelle 30: Effektstärke der Mittelwertunterschiede der Gedächtnistests zwischen Patienten mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42 aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer	67
Tabelle 31: Deskriptive Statistik der weiteren neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Amyloid- β -1-42-Konzentration sowie anhand der Krankheitsdauer	68
Tabelle 32: Mittelwertvergleiche der weiteren neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von Amyloid- β 1-42 aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer	69
Tabelle 33: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten.....	70
Tabelle 34: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests zwischen - Patientengruppen mit normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten	71

Tabelle 35: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten sowie anhand der Krankheitsdauer	72
Tabelle 36: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertigem und pathologischem Amyloid- β -Quotienten aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer.....	73
Tabelle 37: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein.....	74
Tabelle 38: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein.....	75
Tabelle 39: Deskriptive Statistik der neuropsychologischen Tests unterteilt nach normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein im Liquor.....	76
Tabelle 40: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Tests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein aufgeteilt anhand der Krankheitsdauer	77

Im Anhang:

Tabelle 41: Korrelationen zwischen tTau und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe	
Tabelle 42: Korrelationen zwischen tTau und neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer	
Tabelle 43: Korrelationen zwischen NSE und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe	
Tabelle 44: Korrelationen zwischen NSE und neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer	
Tabelle 45: Korrelationen zwischen S100 und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe	
Tabelle 46: Korrelationen zwischen S100 und neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer	
Tabelle 47: Korrelationen zwischen A β 1-42 und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe	
Tabelle 48: Korrelationen zwischen A β 1-42 und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer	
Tabelle 49: Korrelationen zwischen A β -Quotient und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe	
Tabelle 50: Korrelationen zwischen A β -Quotient und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer	
Tabelle 51: Korrelationen zwischen pTau und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe	
Tabelle 52: Korrelationen zwischen pTau und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer	

- Tabelle 53:** Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von tTau aufgeteilt in der Gesamtstichprobe
- Tabelle 54:** Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von tTau aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer
- Tabelle 55:** Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von NSE in der Gesamtstichprobe
- Tabelle 56:** Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von NSE aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer
- Tabelle 57:** Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von S100B in der Gesamtstichprobe
- Tabelle 58:** Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von S100B aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer
- Tabelle 59:** Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β 1-42 in der Gesamtstichprobe
- Tabelle 60:** Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β 1-42 aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer
- Tabelle 61:** Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β -Quotient in der Gesamtstichprobe
- Tabelle 62:** Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β -Quotient aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer
- Tabelle 63:** Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von pTau in der Gesamtstichprobe
- Tabelle 64:** Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von pTau aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

8. Anhang

Tabelle 41: Korrelationen zwischen tTau und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

tTau	Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wieder.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test	Wortliste Intrusionen	Semant. Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeich.	Figuren Abrufen
ρ	-0,177	-0,067	0,069	-0,103	0,072	-0,042	-0,146	-0,105	0,115	0,004	0,059	0,049	-0,156	-0,132	-0,049
p	0,016	0,365	0,363	0,163	0,339	0,565	0,047	0,167	0,125	0,967	0,429	0,536	0,098	0,080	0,513
n	186	185	176	184	176	186	185	175	179	130	184	159	113	177	178

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen tTau und den neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 42: Korrelationen zwischen tTau und neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer

tTau	Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wiederer.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test	Wortliste Intrusionen	Sem. Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeichnen	Figuren Abrufen
0-12 Monate															
ρ	-0,143	-0,073	0,083	-0,135	0,129	-0,053	-0,180	-0,080	0,112	-0,057	0,072	-0,086	-0,189	-0,175	-0,050
p	0,149	0,464	0,414	0,173	0,199	0,591	0,067	0,432	0,268	0,609	0,466	0,424	0,128	0,082	0,620
n	104	104	98	103	101	107	104	99	100	82	105	89	66	100	100
>12 Monate															
ρ	-0,222	-0,074	0,033	-0,075	0,029	-0,046	-0,114	-0,162	0,127	0,083	0,032	0,170	-0,081	-0,076	-0,069
p	0,045	0,512	0,777	0,503	0,808	0,684	0,311	0,162	0,263	0,573	0,777	0,158	0,586	0,514	0,551
n	82	81	78	81	75	79	81	76	79	48	79	70	47	77	78

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen tTau und den neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 43: Korrelationen zwischen NSE und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

NSE	Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wieder.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test	Wortliste Intrusionen	Sem. Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeich.	Figuren Abrufen
ρ	-0,051	0,044	0,133	-0,018	0,102	-0,027	0,004	-0,011	-0,053	0,010	0,068	0,157	0,064	0,015	0,052
p	0,493	0,556	0,080	0,812	0,181	0,711	0,957	0,884	0,478	0,912	0,359	0,048	0,498	0,840	0,494
n	185	184	174	183	175	185	184	175	179	130	183	158	113	177	178

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen NSE und den neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 44: Korrelationen zwischen NSE und neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer

NSE	Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wiederer.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test	Wortliste Intrusionen	Sem. Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeichnen	Figuren Abrufen	
0-12 Monate	ρ	0,065	0,102	0,205	0,013	0,207	-0,007	0,034	0,057	-0,176	0,029	0,175	0,059	0,040	0,050	0,121
	p	0,512	0,303	0,044	0,897	0,039	0,943	0,735	0,576	0,082	0,793	0,076	0,587	0,754	0,621	0,234
	n	103	103	97	102	100	106	103	98	99	82	104	88	65	99	99
>12 Monate	ρ	-0,162	-0,012	0,069	-0,017	0,005	-0,047	-0,008	-0,113	0,100	0,021	-0,080	0,240	0,111	-0,031	-0,031
	p	0,147	0,915	0,548	0,882	0,966	0,681	0,944	0,327	0,377	0,887	0,484	0,046	0,451	0,785	0,785
	n	82	81	77	81	75	79	81	77	80	48	79	70	48	78	79

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen NSE und den neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 45: Korrelationen zwischen S100 und neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

S100	Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wieder.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test	Wortliste Intrusionen	Sem. Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeich.	Figuren Abrufen
ρ	0,060	0,000	-0,026	0,065	0,120	0,013	0,105	0,062	-0,115	-0,004	0,123	0,035	0,089	0,106	0,133
p	0,429	0,997	0,735	0,394	0,123	0,869	0,169	0,426	0,135	0,967	0,108	0,673	0,362	0,173	0,084
n	174	173	166	172	166	174	175	167	169	122	172	150	107	168	169

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen S100 und den neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 46: Korrelationen zwischen S100 und neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer

S100	Wortliste Lernen	Wortliste Abrufen	Wortliste Savings	Wortliste Wiederer.	Phon. Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Status	Figuren Savings	Uhren-test	Wortliste Intrusionen	Sem. Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeichnen	Figuren Abrufen
0-12 Monate															
ρ	-0,112	-0,092	-0,072	-0,097	0,101	0,004	-0,023	-0,036	-0,075	0,001	0,130	-0,059	0,108	0,125	0,037
p	0,273	0,366	0,491	0,344	0,326	0,965	0,822	0,727	0,470	0,994	0,198	0,588	0,401	0,224	0,722
n	98	98	94	97	96	101	100	95	95	78	99	86	63	96	96
>12 Monate															
ρ	0,234	0,099	0,018	0,226	0,124	0,024	0,235	0,171	-0,167	-0,032	0,118	0,150	0,071	0,111	0,248
p	0,042	0,396	0,879	0,051	0,305	0,839	0,042	0,151	0,154	0,839	0,321	0,235	0,647	0,354	0,035
n	76	75	72	75	70	73	75	72	74	44	73	64	44	72	73

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen S100 und den neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 47: Korrelationen zwischen A β 1-42 und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

A β 1-42	Wortliste	semantische	Trail Making	Trail Making	Figuren	
	Intrusionen	Flüssigkeit	Test A	Test B	Abzeichnen	Figuren Abrufen
ρ	0,191	0,095	0,030	0,097	0,034	0,057
p	0,029	0,197	0,709	0,306	0,652	0,448
n	130	185	160	114	178	179

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen A β 1-42 und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 48: Korrelationen zwischen A β 1-42 und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer

A β 1-42		semantisch		Trail Making	Trail Making	Figuren	Figuren
		Wortliste	e	Trail Making	Trail Making	Figuren	Figuren
		Intrusionen	Flüssigkeit	Test A	Test B	Abzeichnen	Abrufen
0-12 Monate	ρ	0,175	0,237	0,122	0,071	0,097	0,075
	p	0,116	0,015	0,254	0,573	0,339	0,460
	n	82	105	89	66	100	100
>12 Monate	ρ	0,257	-0,044	-0,051	0,040	-0,043	0,017
	p	0,078	0,697	0,675	0,789	0,708	0,880
	n	48	80	71	48	78	79

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen A β 1-42 und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 49: Korrelationen zwischen A β -Quotient und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

A β -Quotient	Wortliste	semantische	Trail Making	Trail Making	Figuren	
	Intrusionen	Flüssigkeit	Test A	Test B	Abzeichnen	Figuren Abrufen
ρ	0,136	0,026	-0,093	0,141	0,006	-0,069
p	0,289	0,812	0,423	0,314	0,959	0,540
n	63	84	76	53	81	82

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen A β -Quotient und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 50: Korrelationen zwischen A β -Quotient und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer

A β -Quotient		Wortliste Intrusionen	semantische Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeichnen	Figuren Abrufen
0-12 Monate	ρ	0,094	0,068	0,001	0,194	0,078	-0,143
	p	0,564	0,647	0,993	0,288	0,606	0,342
	n	40	47	44	32	46	46
>12 Monate	ρ	0,170	0,000	-0,209	0,013	-0,088	-0,009
	p	0,439	1,000	0,251	0,955	0,615	0,957
	n	23	37	32	21	35	36

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen A β -Quotient und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 51: Korrelationen zwischen pTau und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe

pTau		Wortliste Intrusionen	semantische Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeichnen	Figuren Abrufen
ρ		-0,048	0,007	-0,007	-0,234	-0,078	-0,135
p		0,590	0,924	0,929	0,013	0,306	0,073
n		129	183	159	113	176	177

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen pTau und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen in der Gesamtstichprobe mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 52: Korrelationen zwischen pTau und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer

pTau		Wortliste Intrusionen	semantische Flüssigkeit	Trail Making Test A	Trail Making Test B	Figuren Abzeichnen	Figuren Abrufen
0-12 Monate	ρ	-0,091	0,060	-0,144	-0,257	-0,132	-0,136
	p	0,415	0,546	0,180	0,039	0,193	0,178
	n	82	104	88	65	99	99
>12 Monate	ρ	0,062	-0,050	0,121	-0,179	0,003	-0,154
	p	0,679	0,662	0,313	0,224	0,980	0,179
	n	47	79	71	48	77	78

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen A β -Quotient und den übrigen neuropsychologischen Testergebnissen nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ), dem p-Wert (p) und der Anzahl der in die einzelnen Berechnungen eingeschlossenen Patienten (n).

Tabelle 53: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von tTau aufgeteilt in der Gesamtstichprobe

tTau		Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,07	0,796	2,04	184	0,043	0,53	0,26	0,02	1,05
Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	1,55	0,214	0,59	183	0,553	0,12	0,19	-0,27	0,50
Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,38	0,537	-0,66	174	0,512	-0,21	0,32	-0,85	0,43
Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	0,68	0,410	1,78	182	0,077	0,50	0,28	-0,06	1,05
phon. Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,58	0,448	-1,94	174	0,053	-0,41	0,21	-0,82	0,01
Boston Naming Test	Varianzen gleich	0,81	0,370	0,35	184	0,724	0,09	0,25	-0,41	0,59
Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,27	0,607	1,15	183	0,252	0,40	0,35	-0,28	1,08
Figuren Savings	Varianzen gleich	0,08	0,780	0,68	173	0,498	0,15	0,21	-0,28	0,57
Uhrentest	Varianzen gleich	4,81	0,030	-1,61	177	0,110	-0,35	0,22	-0,77	0,08
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,22	0,643	0,82	128	0,411	0,19	0,23	-0,27	0,66
semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,00	0,965	-1,63	182	0,105	-0,33	0,20	-0,73	0,07
Trail Making Test A	Varianzen gleich	3,25	0,073	-0,79	157	0,429	-0,20	0,25	-0,69	0,29
Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,00	0,983	1,57	111	0,119	0,46	0,29	-0,12	1,04
Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	2,07	0,152	0,92	175	0,360	0,25	0,27	-0,29	0,78
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,05	0,822	0,26	176	0,795	0,07	0,26	-0,44	0,57

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von tTau in der Gesamtstichprobe. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 54: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von tTau aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

tTau			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
0-12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	1,13	0,290	0,59	102	0,555	0,20	0,35	-0,48	0,89
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,23	0,634	-0,47	102	0,638	-0,12	0,26	-0,64	0,39
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,30	0,588	-1,19	96	0,238	-0,45	0,38	-1,21	0,30
	Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	0,11	0,745	0,99	101	0,327	0,36	0,37	-0,36	1,08
	phon. Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,27	0,601	-1,70	99	0,094	-0,45	0,27	-0,98	0,08
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	0,05	0,831	-0,08	105	0,937	-0,03	0,33	-0,68	0,63
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,32	0,571	0,56	102	0,578	0,25	0,45	-0,65	1,15
	Figuren Savings	Varianzen gleich	0,02	0,888	-0,09	97	0,929	-0,03	0,28	-0,58	0,53
	Uhrentest	Varianzen ungleich	7,38	0,008	-1,17	52	0,247	-0,37	0,32	-1,02	0,27
	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,20	0,655	0,35	80	0,725	0,10	0,29	-0,48	0,69
	semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,06	0,809	-1,67	103	0,097	-0,42	0,25	-0,91	0,08
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	0,63	0,431	0,46	53	0,649	0,14	0,32	-0,49	0,78
	Trail Making Test B	Varianzen gleich	1,56	0,216	1,64	64	0,105	0,62	0,38	-0,13	1,37
Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	0,01	0,936	1,36	98	0,177	0,49	0,36	-0,23	1,21	
12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,70	0,404	2,39	80	0,019	0,95	0,40	0,16	1,74
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,95	0,332	1,44	79	0,153	0,42	0,29	-0,16	1,00
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,06	0,815	0,17	76	0,866	0,09	0,55	-1,01	1,19
	Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	0,81	0,371	1,54	79	0,128	0,68	0,44	-0,20	1,56
	phon. Flüssigkeit	Varianzen ungleich	4,20	0,044	0,46	53	0,649	0,14	0,32	-0,49	0,78
	Boston Naming Test	Varianzen sind gleich	1,25	0,268	0,62	77	0,540	0,25	0,40	-0,55	1,05

Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,22	0,639	1,07	79	0,289	0,57	0,53	-0,49	1,62
Figuren Savings	Varianzen gleich	0,86	0,356	1,10	74	0,277	0,37	0,34	-0,30	1,04
Uhrentest	Varianzen gleich	0,06	0,812	-0,98	77	0,332	-0,31	0,32	-0,94	0,32
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	2,23	0,142	0,85	46	0,400	0,34	0,40	-0,46	1,14
semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,06	0,809	-0,62	77	0,538	-0,21	0,34	-0,88	0,46
Trail Making Test A	Varianzen gleich	2,93	0,091	-1,54	68	0,128	-0,62	0,40	-1,42	0,18
Trail Making Test B	Varianzen gleich	1,48	0,230	0,54	45	0,592	0,26	0,47	-0,70	1,21
Figuren Abzeichnen	Varianzen ungleich	4,66	0,034	-0,14	42	0,889	-0,06	0,44	-0,95	0,83
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,34	0,559	0,37	76	0,715	0,15	0,41	-0,66	0,96

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von tTau nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 55: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von NSE in der Gesamtstichprobe

NSE		Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
Wortliste Lernen	Varianzen gleich	2,61	0,108	0,34	183	0,735	0,10	0,29	-0,47	0,67
Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,06	0,803	-0,42	182	0,672	-0,09	0,21	-0,50	0,33
Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,43	0,512	-0,93	172	0,354	-0,33	0,35	-1,03	0,37
Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	1,09	0,299	1,21	181	0,226	0,37	0,31	-0,23	0,98
phon. Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,60	0,440	-1,70	173	0,090	-0,40	0,23	-0,86	0,06
Boston Naming Test	Varianzen gleich	2,46	0,119	-0,38	183	0,706	-0,11	0,28	-0,66	0,45
Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,27	0,601	0,36	182	0,718	0,14	0,39	-0,62	0,91
Figuren Savings	Varianzen gleich	0,47	0,492	0,29	173	0,776	0,07	0,24	-0,41	0,54
Uhrentest	Varianzen gleich	1,06	0,305	0,40	177	0,690	0,10	0,24	-0,38	0,58
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,00	0,963	-0,87	128	0,385	-0,21	0,25	-0,70	0,27
semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	3,43	0,066	-1,17	181	0,244	-0,26	0,23	-0,71	0,18
Trail Making Test A	Varianzen ungleich	5,61	0,019	-1,93	90	0,057	-0,44	0,23	-0,90	0,01
Trail Making Test B	Varianzen ungleich	4,23	0,042	-1,88	53	0,065	-0,48	0,26	-0,99	0,03
Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	0,16	0,688	-0,12	175	0,902	-0,04	0,30	-0,63	0,56
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	1,19	0,277	0,29	176	0,769	0,08	0,28	-0,48	0,65

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von NSE in der Gesamtstichprobe. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 56: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von NSE aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

NSE			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
0-12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	1,74	0,190	-0,96	101	0,340	-0,34	0,35	-1,04	0,36
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,32	0,575	-1,28	101	0,202	-0,34	0,26	-0,86	0,18
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,27	0,606	-2,07	95	0,041	-0,81	0,39	-1,58	-0,03
	Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	0,40	0,529	0,03	100	0,974	0,01	0,38	-0,75	0,77
	phon. Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,67	0,416	-2,31	98	0,023	-0,65	0,28	-1,21	-0,09
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	0,38	0,541	-0,86	104	0,392	-0,30	0,35	-0,98	0,39
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,00	0,981	-0,16	101	0,870	-0,08	0,49	-1,05	0,89
	Figuren Savings	Varianzen gleich	0,27	0,606	-0,45	96	0,652	-0,13	0,30	-0,73	0,46
	Uhrentest	Varianzen gleich	1,93	0,168	0,97	97	0,334	0,31	0,32	-0,32	0,94
	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,12	0,727	-0,88	80	0,383	-0,26	0,29	-0,84	0,33
	Semantische Flüssigkeit	Varianzen ungleich	5,21	0,025	-2,71	73	0,008	-0,59	0,22	-1,03	-0,16
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	1,34	0,251	-0,91	86	0,365	-0,30	0,33	-0,97	0,36
	Trail Making Test B	Varianzen gleich	3,07	0,085	-1,13	63	0,262	-0,47	0,42	-1,30	0,36
	Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	0,12	0,726	0,00	97	1,000	0,00	0,39	-0,77	0,77
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,04	0,838	-0,23	97	0,822	-0,08	0,36	-0,79	0,63	
>12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,72	0,398	1,51	80	0,134	0,73	0,48	-0,23	1,70
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,04	0,843	0,87	79	0,389	0,30	0,34	-0,39	0,99
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	2,06	0,156	0,77	75	0,441	0,51	0,66	-0,81	1,84
	Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	0,64	0,427	1,72	79	0,089	0,87	0,51	-0,14	1,88

phon. Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,00	0,967	-0,12	73	0,907	-0,05	0,40	-0,85	0,75
Boston Naming Test	Varianzen gleich	2,50	0,118	0,35	77	0,729	0,17	0,48	-0,78	1,12
Mini Mental Status	Varianzen gleich	0,51	0,478	0,57	79	0,570	0,36	0,63	-0,90	1,62
Figuren Savings	Varianzen gleich	0,61	0,439	0,99	75	0,328	0,40	0,41	-0,41	1,22
Uhrentest	Varianzen gleich	0,00	0,957	-0,51	78	0,609	-0,20	0,38	-0,95	0,56
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,41	0,527	-0,47	46	0,640	-0,22	0,47	-1,16	0,72
semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,37	0,546	0,61	77	0,541	0,24	0,40	-0,55	1,04
Trail Making Test A	Varianzen ungleich	4,03	0,049	-1,75	36	0,089	-0,63	0,36	-1,37	0,10
Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,90	0,347	-0,88	46	0,381	-0,54	0,62	-1,78	0,70
Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	0,03	0,874	-0,21	76	0,832	-0,10	0,49	-1,08	0,87
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	1,74	0,192	0,67	77	0,507	0,32	0,47	-0,63	1,26

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von NSE nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 57: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von S100B in der Gesamtstichprobe

S100B		Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
Wortliste Lernen	Varianzen gleich	2,07	0,152	-0,68	172	0,495	-0,21	0,30	-0,81	0,39
Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	1,65	0,200	0,60	171	0,547	0,13	0,22	-0,30	0,57
Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,01	0,938	0,46	164	0,647	0,17	0,38	-0,57	0,91
Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	0,61	0,434	-1,34	170	0,181	-0,43	0,32	-1,06	0,20
phon. Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,29	0,591	-1,35	164	0,177	-0,33	0,25	-0,82	0,15
Boston Naming Test	Varianzen gleich	3,83	0,052	-1,55	172	0,122	-0,46	0,30	-1,06	0,13
Mini Mental Status	Varianzen ungleich	6,24	0,013	-1,78	53	0,081	-0,83	0,46	-1,76	0,11
Figuren Savings	Varianzen gleich	0,01	0,927	-1,00	165	0,320	-0,24	0,24	-0,72	0,24
Uhrentest	Varianzen gleich	0,02	0,885	1,08	167	0,283	0,27	0,25	-0,22	0,75
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,17	0,680	0,14	120	0,890	0,04	0,26	-0,48	0,55
semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,55	0,459	-0,78	170	0,435	-0,19	0,24	-0,67	0,29
Trail Making Test A	Varianzen gleich	2,40	0,123	0,01	148	0,991	0,00	0,29	-0,57	0,58
Trail Making Test B	Varianzen gleich	1,49	0,225	-0,09	105	0,931	-0,03	0,34	-0,71	0,65
Figuren Abzeichnen	Varianzen ungleich	7,10	0,008	-1,31	52	0,196	-0,47	0,36	-1,19	0,25
Figuren Abrufen	Varianzen sind gleich	0,01	0,908	-1,93	167	0,055	-0,56	0,29	-1,13	0,01

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von S100B in der Gesamtstichprobe. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 58: Mittelwertvergleiche der neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von S100B aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

S100B			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
0-12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	1,81	0,181	-0,37	96	0,711	-0,15	0,40	-0,93	0,64
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,72	0,398	0,97	96	0,333	0,29	0,30	-0,30	0,89
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	1,58	0,212	1,13	92	0,263	0,51	0,45	-0,39	1,42
	Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	2,10	0,151	-0,73	95	0,465	-0,32	0,44	-1,19	0,55
	phon. Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,53	0,468	-1,47	94	0,144	-0,49	0,33	-1,15	0,17
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	2,53	0,115	-1,56	99	0,123	-0,62	0,40	-1,41	0,17
	Mini Mental Status	Varianzen ungleich	5,24	0,024	-1,02	24	0,319	-0,68	0,67	-2,07	0,70
	Figuren Savings	Varianzen gleich	1,49	0,226	-0,04	93	0,972	-0,01	0,33	-0,68	0,65
	Uhrentest	Varianzen gleich	0,02	0,887	1,24	93	0,217	0,43	0,35	-0,26	1,12
	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,07	0,791	-0,36	76	0,719	-0,12	0,35	-0,81	0,56
	semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	2,23	0,139	-0,98	97	0,327	-0,30	0,31	-0,92	0,31
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	0,82	0,369	1,12	84	0,265	0,45	0,40	-0,35	1,25
	Trail Making Test B	Varianzen ungleich	4,86	0,031	0,10	13	0,924	0,06	0,59	-1,21	1,32
	Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	1,82	0,180	-1,96	94	0,053	-0,83	0,43	-1,68	0,01
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	1,60	0,210	-0,87	94	0,386	-0,35	0,40	-1,13	0,44	
>12 Monate	Wortliste Lernen	Varianzen gleich	0,41	0,522	-0,52	74	0,607	-0,25	0,48	-1,21	0,71
	Wortliste Abrufen	Varianzen gleich	0,56	0,455	-0,14	73	0,890	-0,05	0,33	-0,70	0,61
	Wortliste Savings	Varianzen gleich	0,65	0,421	-0,40	70	0,689	-0,25	0,63	-1,50	1,00
	Wortliste Wiederer.	Varianzen gleich	0,02	0,898	-1,08	73	0,282	-0,52	0,48	-1,48	0,44
	phonemisch e Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,03	0,858	-0,36	68	0,719	-0,14	0,37	-0,88	0,61
	Boston Naming Test	Varianzen gleich	0,89	0,348	-0,60	71	0,551	-0,28	0,46	-1,20	0,65
	Mini Mental Status	Varianzen gleich	1,05	0,308	-1,48	73	0,142	-0,90	0,61	-2,11	0,31

Figuren Savings	Varianzen gleich	1,99	0,163	-1,39	70	0,168	-0,50	0,36	-1,21	0,22
Uhrentest	Varianzen gleich	0,05	0,832	0,21	72	0,834	0,08	0,36	-0,64	0,79
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,02	0,883	0,79	42	0,431	0,32	0,40	-0,49	1,14
semantische Flüssigkeit	Varianzen ungleich	4,70	0,034	-0,18	26	0,862	-0,08	0,45	-1,00	0,84
Trail Making Test A	Varianzen gleich	0,80	0,374	-1,04	62	0,303	-0,45	0,43	-1,31	0,41
Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,34	0,564	-0,27	42	0,791	-0,14	0,53	-1,21	0,93
Figuren Abzeichnen	Varianzen ungleich	5,81	0,019	-0,11	26	0,914	-0,06	0,53	-1,14	1,02
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	2,05	0,157	-1,83	71	0,072	-0,79	0,43	-1,64	0,07

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von S100B nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 59: Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β 1-42 in der Gesamtstichprobe

A β 1-42		Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,88	0,350	3,08	128	0,003	0,66	0,21	0,24	1,08
semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	1,51	0,220	1,33	183	0,186	0,26	0,19	-0,13	0,64
Trail Making Test A	Varianzen gleich	1,07	0,304	0,74	158	0,461	0,18	0,24	-0,29	0,64
Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,19	0,661	0,24	112	0,807	0,07	0,27	-0,47	0,60
Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	1,74	0,189	0,45	176	0,651	0,12	0,26	-0,39	0,62
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,73	0,395	1,65	177	0,100	0,40	0,24	-0,08	0,88

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der übrigen neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β 1-42 in der Gesamtstichprobe. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 60: Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β 1-42 aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
0-12 Monate	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	1,12	0,293	3,28	80	0,002	0,86	0,26	0,34	1,39
	Semantische Flüssigkeit	Varianzen ungleich	5,55	0,020	1,94	59	0,057	0,51	0,26	-0,01	1,04
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	0,35	0,558	1,54	87	0,128	0,45	0,29	-0,13	1,03
	Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,01	0,933	0,74	64	0,463	0,26	0,35	-0,44	0,96
	Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	0,73	0,394	0,97	98	0,335	0,34	0,35	-0,36	1,04
	Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,00	0,979	1,86	98	0,065	0,59	0,32	-0,04	1,22
>12 Monate	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,84	0,364	0,87	46	0,386	0,32	0,37	-0,42	1,06
	semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,73	0,396	-0,18	78	0,858	-0,06	0,32	-0,70	0,59
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	0,73	0,396	-0,41	69	0,683	-0,16	0,39	-0,94	0,62
	Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,48	0,491	-0,41	46	0,684	-0,18	0,44	-1,06	0,70
	Figuren Abzeichnen	Varianzen ungleich	9,66	0,003	-0,37	65	0,709	-0,15	0,39	-0,92	0,63
	Figuren Abrufen	Varianzen gleich	1,42	0,237	0,53	77	0,598	0,20	0,38	-0,56	0,96

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der übrigen neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β 1-42 nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 61: Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β -Quotient in der Gesamtstichprobe

			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,02	0,892	0,60	61	0,553	0,19	0,32	-0,45	0,84	
semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,01	0,936	1,19	82	0,236	0,38	0,32	-0,25	1,01	
Trail Making Test A	Varianzen gleich	0,65	0,423	0,38	74	0,703	0,13	0,35	-0,56	0,83	

Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,06	0,802	1,60	51	0,115	0,56	0,35	-0,14	1,26
Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	0,33	0,568	0,67	79	0,507	0,27	0,40	-0,53	1,06
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,02	0,880	0,92	80	0,360	0,35	0,38	-0,41	1,11

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der übrigen neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β -Quotient in der Gesamtstichprobe. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 62: Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β -Quotient aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

A β -Quotient			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
0-12 Monate	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,00	0,994	0,20	38	0,842	0,08	0,40	-0,73	0,89
	semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,01	0,905	2,07	45	0,045	0,74	0,36	0,02	1,45
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	0,07	0,797	1,08	42	0,287	0,43	0,40	-0,38	1,25
	Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,96	0,334	1,81	30	0,080	0,77	0,43	-0,10	1,65
	Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	0,27	0,605	1,41	44	0,167	0,65	0,47	-0,28	1,59
	Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,54	0,465	0,56	44	0,577	0,26	0,46	-0,67	1,19
>12 Monate	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,01	0,928	0,64	21	0,529	0,35	0,55	-0,80	1,51
	semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,11	0,742	-0,33	35	0,747	-0,19	0,58	-1,36	0,98
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	1,00	0,325	-0,49	30	0,626	-0,31	0,64	-1,62	0,99
	Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,48	0,495	0,31	19	0,759	0,19	0,62	-1,10	1,48
	Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	2,36	0,134	-0,55	33	0,586	-0,40	0,72	-1,86	1,06
	Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,09	0,770	0,54	34	0,589	0,37	0,67	-1,00	1,74

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der übrigen neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β -Quotient nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 63: Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von pTau in der Gesamtstichprobe

pTau		Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	1,41	0,237	1,42	127	0,159	0,31	0,22	-0,12	0,75
semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,01	0,932	0,03	181	0,978	0,01	0,20	-0,38	0,39
Trail Making Test A	Varianzen gleich	1,55	0,215	0,96	157	0,336	0,23	0,24	-0,24	0,70
Trail Making Test B	Varianzen gleich	0,00	0,974	2,33	111	0,022	0,63	0,27	0,09	1,16
Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	2,20	0,140	1,80	174	0,074	0,46	0,25	-0,04	0,96
Figuren Abrufen	Varianzen gleich	0,01	0,914	1,62	175	0,107	0,40	0,25	-0,09	0,88

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der übrigen neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von A β -Quotient in der Gesamtstichprobe. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 64: Mittelwertvergleiche der übrigen neuropsychologischen Gedächtnistests zwischen Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von pTau aufgeteilt anhand der Erkrankungsdauer

pTau			Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	p	T	df	p	ΔM	ΔSE	95% CI ΔM	
0-12 Monate	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	2,72	0,103	1,52	80	0,132	0,41	0,27	-0,13	0,95
	semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,72	0,397	-0,63	102	0,529	-0,15	0,24	-0,63	0,32
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	1,22	0,273	2,11	86	0,038	0,61	0,29	0,04	1,18
	Trail Making Test B	Varianzen gleich	3,57	0,063	2,81	63	0,007	0,94	0,34	0,27	1,61
	Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	0,61	0,435	1,55	97	0,123	0,54	0,35	-0,15	1,22
	Figuren Abrufen	Varianzen gleich	1,80	0,183	1,28	97	0,203	0,41	0,32	-0,22	1,04
>12 Monate	Wortliste Intrusionen	Varianzen gleich	0,56	0,456	0,06	45	0,954	0,02	0,40	-0,79	0,84
	semantische Flüssigkeit	Varianzen gleich	0,44	0,510	0,69	77	0,493	0,23	0,33	-0,44	0,90
	Trail Making Test A	Varianzen gleich	0,77	0,384	-0,62	69	0,539	-0,25	0,40	-1,04	0,55
	Trail Making Test B	Varianzen gleich	3,60	0,064	0,44	46	0,661	0,19	0,44	-0,69	1,08
	Figuren Abzeichnen	Varianzen gleich	1,99	0,162	0,94	75	0,350	0,36	0,38	-0,40	1,11
	Figuren Abrufen	Varianzen gleich	1,72	0,193	0,96	76	0,338	0,38	0,39	-0,40	1,16

Dargestellt sind die Ergebnisse des t-Tests für die Mittelwertgleichheit bezüglich der übrigen neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Patientengruppen mit normwertiger und pathologischer Konzentration von pTau nach Aufteilung anhand der Krankheitsdauer. Zuvor wurde anhand des Levene-Tests die Varianzhomogenität getestet. F = F-Wert, p = p-Wert, T = T-Wert, df = Freiheitsgrade, ΔM = Mittlere Differenz, ΔSE = Standardfehler der Differenz, 95% CI ΔM = 95%-Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz.

Danksagung

Mein Dank gilt zuvorderst meinen Eltern, ohne deren Liebe und Fürsorglichkeit ich nicht derjenige geworden wäre, der ich heute bin, und ohne deren Anregungen in vielerlei Hinsicht mein Leben heute nicht das wunderschöne wäre, das es ist. Ich bin glücklich, Eltern zu haben, die – um es mit Reinhard Mey zu sagen – aus diesem Holze sind. Das gilt auch für meinen Bruder Uli, dem wahrscheinlich witzigsten Menschen auf dieser Erde, der einer meiner besten Freunde ist.

Dank gilt auch meiner Frau Alice, die ich bewundere für ihre Stärke und die mit ihrer tief in ihrem Charakter verankerten Fröhlichkeit, die ich bei keinem anderen Menschen jemals in dieser Form beobachtet habe, mein Leben jeden Tag noch ein bisschen heller werden lässt. Sie ist – und das soll es dann an musikalischen Exkursen auch gewesen sein – *the sunshine of my life*.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Rüdiger Seitz, bedanken. Einerseits für die Betreuung und Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit, vor allem aber für die Begleitung während meiner ersten Jahre in der Neurologie, die durch beeindruckende klinische Fähigkeiten, unglaubliche Freundlichkeit und unerschütterlichen Optimismus gekennzeichnet war, selbst wenn die Lage mal „ernst aber hoffnungslos“ erschien. Mit seiner Art war er mir und vielen anderen Kollegen ein großes Vorbild.