

Klinische Symptomatik, Neuropsychologie und genetische Faktoren bei Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn und spätem Beginn im Vergleich

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Martha Römer

aus Bonn

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Klaus Konrad Fließbach
2. Gutachter: PD Dr. med. Theodor Rüber

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.04.2025

Aus der Klinik für Alterspsychiatrie und Kognitive Störungen

Meiner Familie und meinem Ehemann

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	7
2.	Einleitung	9
2.1	Einführung	9
2.2	Alzheimer-Krankheit	9
2.3	Diagnostik	12
2.3.1	APO E.....	13
2.3.2	Biomarker	14
2.3.3	Neuropsychologische Testungen	17
2.4	Therapie.....	18
2.5	Fragestellung	20
3.	Material und Methoden.....	21
3.1	Patientenkollektiv und erhobene Daten	21
3.2	Neuropsychologische Testungen	23
3.2.1	MMSE.....	24
3.2.2	Uhrentest.....	24
3.2.3	SIDAM	25
3.2.4	WMS-R Zahlenspanne	25
3.2.5	Depressionsskalen	26
3.2.6	Intelligenztests.....	27
3.2.7	DemTect.....	27
3.2.8	CERAD	27
3.3	Statistik	31
4.	Ergebnisse	33
4.1	Genetik	33
4.1.1	APO E.....	33
4.1.2	Familiäre Vorbelastung.....	39
4.2	Neuropsychologische Testungen	39
4.2.1	MMSE.....	40
4.2.2	Uhrentest.....	43

4.2.3	SIDAM	44
4.2.4	WMS-R Zahlenspanne	45
4.2.5	Depressionsskalen	47
4.2.6	Intelligenztests	49
4.2.7	DemTect	50
4.2.8	CERAD	51
4.3	Anamnestische Defizite	53
4.4	Einfluss des APO E-Status auf neuropsychologische Testungen	55
4.5	Liquorprofile	56
5.	Diskussion	64
5.1	Studienlage	64
5.2	Methodik und Fehlerquellen	69
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick	71
6.	Zusammenfassung	74
7.	Abbildungsverzeichnis	75
8.	Tabellenverzeichnis	76
9.	Literaturverzeichnis	78
10.	Danksagung	85

1. Abkürzungsverzeichnis

AAO	Age at onset, Erkrankungsalter
A β 40	β -Amyloid 40
A β 42	β -Amyloid 42
AD	Alzheimer's disease
ADL	Activities of daily living
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
APO E	Apolipoprotein E
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DemTect	Demenz-Detektions-Test
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
EEG	Elektroenzephalographie
EOAD	Early onset Alzheimer's disease
GDS	Geriatrische Depressionsskala
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems in der 10. Version
IQ	Intelligenzquotient
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LOAD	Late onset Alzheimer's disease
LZG	Langzeitgedächtnis
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
MMST	Mini-Mental-Status-Test

MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NACC	National Alzheimer's Coordinating Center
NIA-AA	National Institute on Aging (NIA) and Alzheimer's Association (AA)
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PET	Positronenemissionstomographie
pTau	Phosphoryliertes Tau-Protein
SIDAM	Structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, Multiinfarct dementia and dementias of other etiology
SPECT	Single Photon Emission Computed Emissionscomputertomographie
TMT	Trail Making Test
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UKB	Universitätsklinikum Bonn
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised Edition
WST	Wortschatztest

2. Einleitung

2.1 Einführung

Die Alzheimer-Krankheit hat in Zeiten des demographischen Wandels eine immer größere Bedeutung im Alltag vieler Menschen. Neben der in höherem Lebensalter häufig auftretenden Demenz bei Alzheimer-Krankheit gibt es auch eine Krankheitsmanifestation im Präsenium vor dem 65. Lebensjahr. Jüngere Patienten sind in Studien oft unterrepräsentiert und leiden unter einer verspäteten Diagnosestellung mit entsprechend verzögerter Therapie, teils auch aufgrund von atypischer Symptomatik. Zur Verbesserung der Versorgung von Alzheimer-Patienten in allen Altersgruppen ist auf diesem Gebiet weitere Forschung erforderlich.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Vergleich zwischen zwei Patientengruppen mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn (engl. early-onset Alzheimer's disease (EOAD)) und Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (engl. late-onset Alzheimer's disease (LOAD)) gezogen. Das Ziel dieser Arbeit ist die Ausarbeitung von Unterschieden und Gemeinsamkeiten in Symptomatik, Diagnostik und Genetik von Alzheimer-Krankheit mit frühem und spätem Beginn anhand einer Stichprobe der Gedächtnisambulanz der Universitätsklinik Bonn.

Zunächst wird ein Überblick über die Alzheimer-Krankheit mit Pathogenese und klinischer Manifestation sowie das diagnostische und therapeutische Vorgehen vermittelt. Diese Ausführungen bilden die Grundlage für die Fragestellung, in der die Zielsetzung dieser Arbeit zusammengefasst wird. Darauf folgt die Erläuterung von zugrundeliegendem Material und Methodik. Das beinhaltet die Beschreibung der Stichprobe sowie der durchgeführten Diagnostik und der verwendeten statistischen Methoden. Im Anschluss werden die Ergebnisse dargestellt und in die aktuelle Studienlage eingeordnet. An dieser Stelle werden sowohl die Reichweite als auch die Grenzen der Aussagekraft dieser Arbeit diskutiert. Abschließend erfolgt eine Zusammenfassung.

2.2 Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache einer Demenz und verantwortlich für etwa 60 % der dementiellen Neuerkrankungen. Symptomatisch wird die Erkrankung

typischerweise durch progrediente kognitive Einbuße, die letztlich zum Verlust der Selbstständigkeit führen. Zu Grunde liegen pathophysiologisch zwei wesentliche Mechanismen. Zum einen bilden sich kortikal sogenannte Amyloid-Plaques (hauptsächlich bestehend aus A β 42-Peptiden), die sich extrazellulär ansammeln und zu einer neuroinflammatorischen Reaktion führen. Zum anderen kommt es zu einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins, welches sich dadurch in Neurofibrillen organisiert und in Neuronen ablagert. Damit ist die physiologische Funktion des Taus, nämlich die Stabilisierung der Mikrotubuli und somit die Aufrechterhaltung eines intakten axonalen Transports, herabgesetzt. Zusammen bedingen diese Mechanismen eine Degeneration von Synapsen und Neuronen, was sich klinisch im Verlust kognitiver Fähigkeiten manifestiert. Die Genese ist nicht abschließend geklärt. Als Risikofaktoren gelten Umweltfaktoren (z.B. Feinstaubbelastung), somatische Begleiterkrankungen wie Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus und Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese. Daneben sind diverse prädisponierende genetische Varianten bekannt, von denen vorrangig das Apolipoprotein E4 genannt werden muss. APO E4-Allelträger haben ein erhöhtes Risiko an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken. Die autosomal-dominante Form der Krankheit, die auf Mutationen der Presenilin-1- und -2-Gene bzw. des Amyloid-Precursor-Proteins zurückzuführen ist, betrifft lediglich 1 % der Erkrankten (Alonso et al., 2012). Im Anfangsstadium der Krankheit imponieren häufig Störungen der Neugedächtnisbildung und Wortfindungsstörungen. Im Verlauf entwickeln die Patienten darüber hinaus Probleme im Abruf aus dem Altgedächtnis und anderen kognitiven Domänen. Unterschieden wird in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter der Patienten zwischen zwei Formen; der Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn, d.h. mit Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr sowie der häufigeren Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Schätzungen zufolge erkranken 5-10 % der Patienten mit Alzheimer-Krankheit vor dem 65. Lebensjahr, wobei aufgrund der dürftigen Datenlage gemutmaßt wird, dass Prävalenz und Inzidenz der Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn höher sein könnten als angenommen (Reitz, 2020). Bis dato gilt die Unterteilung in die beiden Entitäten als soziologisch bedingt; die zugrundeliegenden neuropathologischen Prozesse unterscheiden sich nicht voneinander. Dennoch deutet die Studienlage darauf hin, dass es phänotypische Unterschiede z.B. im Krankheitsprogress, in Ausmaß und Verteilungsmuster der Hirnatrophie sowie dem genetischen Profil gibt (Sá et al., 2012). Weitere Forschungsgruppen schildern klinische Abweichungen mit einem gehäuften Vorkommen

von Sprachstörungen und anderen non-mnestischen Symptomen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn. Hierbei werden neben Defiziten in Sprachproduktion und -verständnis zum Beispiel Apraxie, visuospatiale Dysfunktion und Störungen der Exekutivfunktionen genannt (Koedam et al., 2010; Tort-Merino et al., 2022). Der Verlauf der Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn gilt als aggressiver mit einem kürzeren Krankheitsverlauf (Mendez, 2012). Eine größere Bedeutung genetischer Faktoren wird angenommen (Mendez, 2019).

Im klinischen Alltag wird die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn zusätzlich erschwert durch Sonderformen, die nicht primär durch mnestiche Störungen, sondern durch fokale Ausfälle auffällig werden (Villain et al., 2019). Zu nennen sind die Logopenische Progressive Aphasie, die durch Sprachverlangsamung, Satzwiederholungen und Verständnisprobleme gekennzeichnet ist, und die Posteriore Kortikale Atrophie (Benson-Syndrom) mit Agnosie und Apraxie. Als weitere Sonderform gilt die frontale Variante, die mit Persönlichkeitsveränderungen und Einschränkungen des Denkvermögens einhergeht. Bei Mendez werden diese Varianten auch als Typ-2-Alzheimer-Krankheit bezeichnet. Die Angaben zur Prävalenz in der Literatur variieren zwischen 22 % und 64 % der Fälle von Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn (Mendez, 2017). In das dieser Arbeit zugrundeliegende Kollektiv wurden keine Patienten aufgenommen, bei denen eine der o.g. Varianten diagnostiziert wurde, so dass an dieser Stelle nicht weiter auf diese Formen eingegangen wird.

Ein vermehrtes Auftreten atypischer Symptomatik als Erstmanifestation der Alzheimer-Krankheit in Abhängigkeit von einem jüngeren Erkrankungsalter wird auch in Übersichtsarbeiten konstatiert. Dies gilt sowohl für non-mnestiche kognitive Symptome wie Defizite in Urteilsfähigkeit, Sprache und Visuokonstruktion als auch für behaviorale Symptome wie Depressivität (Barnes et al., 2015). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass atypische Manifestationen der Alzheimer-Krankheit, die überdurchschnittlich oft junge Patienten betreffen, seltener erkannt und korrekt diagnostiziert werden (Graff-Radford et al., 2021).

Neuere Studien stellen die soziologische Einteilung in Alzheimer-Krankheit mit frühem oder spätem Beginn anhand des Lebensalters in Frage und plädieren für eine individuellere Vorgehensweise, die Komorbiditäten und somit das biologische mehr als das chronologische Alter berücksichtigt. Ein derartiges Multimorbiditätsmaß hat bislang aber

keinen Einzug in die gängigen Diagnosealgorithmen gefunden. Es ist zu erwarten, dass im Zuge der Entwicklung neuer Behandlungsansätze auch die genauere Differenzierung von jungen Patienten mit „reiner“ Alzheimer-Pathologie und betagten Alzheimer-Patienten mit Begleiterkrankungen an Bedeutung gewinnt (Jessen, 2016).

2.3 Diagnostik

In der Regel führen selbst oder von Angehörigen bemerkte Kognitionseinbußen zu einer ärztlichen Vorstellung mit der Fragestellung nach einer dementiellen Erkrankung. Erstansprechpartner sind häufig Hausärzte, für eine differenzierte Abklärung empfiehlt sich die Vorstellung in einer Gedächtnisambulanz. Erste Hinweise auf eine Alzheimer-Krankheit ergeben sich durch eine ausführliche Anamnese. Diese sollte auch eine Fremd-, Familien- und Sozialanamnese umfassen. Neben einer orientierenden Einordnung der Ätiologie dient dies auch der Beurteilung der Alltagsrelevanz der kognitiven Defizite. Eine körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf kardiovaskuläre, metabolische, endokrinologische sowie neurologische Erkrankungen ist verpflichtend. Darüber hinaus sollte ein psychopathologischer Status erhoben werden. In der gängigen Praxis schließt sich ein kognitiver Kurztest an, z.B. MMSE oder DemTect. Anhand des Testergebnisses lassen sich kognitive Einschränkungen orientierend quantifizieren. Zu beachten ist die limitierte Sensitivität bei leichtgradigen Demenzen. Als basale Labordiagnostik empfiehlt sich die Erhebung von Blutbild, Elektrolyten, TSH, CRP oder Blutsenkung, Leber- und Nierenfunktionswerten, Vitamin B12, Folsäure und Nüchtern-Blutzucker. Ergänzend können bei entsprechendem klinischem Verdacht, atypischer Symptomausprägung oder frühem Erkrankungsalter serologische Untersuchungen auf seltenerer Demenzursachen, beispielsweise auf Lues, Borrelien oder Stoffwechselerkrankungen durchgeführt werden. Ebenfalls in der S3-Leitlinie „Demenzen“ vorgesehen ist eine zerebrale Bildgebung mittels MRT oder CT zur Beurteilung und Lokalisation struktureller Veränderungen sowie zum Ausschluss etwaiger sekundärer Ursachen einer Demenzerkrankung wie z.B. eines Normaldruckhydrocephalus. Weitere diagnostische Schritte zur ätiologischen Abklärung umfassen neben der erweiterten neuropsychologischen Testung auch apparative und invasive Maßnahmen. Hier kommen beispielsweise EEG, dopplersonographische Untersuchungen der hirnersorgenden Gefäße, funktionelle Bildgebungsverfahren oder eine

Lumbalpunktion zur Liquordiagnostik in Betracht. Während die ersten beiden genannten Verfahren der Abgrenzung von anderen Demenzursachen dienen, sind PET- oder SPECT-Bildgebung und die Gewinnung von Liquor dazu geeignet einen spezifischen Nachweis der Alzheimer-Pathologie zu erbringen. Genetische Untersuchungen werden im klinischen Alltag außer bei konkretem Verdacht auf eine autosomal-dominante Krankheit nicht empfohlen, sind jedoch von akademischem Interesse und werden oft im Rahmen universitärer Gedächtnisambulanzen mitbestimmt. Daher liegt auch bei den meisten Patienten, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, der Apolipoprotein-E-Genotyp vor.

2.3.1 APO E

Das Apolipoprotein E ist ein Lipidtransportprotein, das im Cholesterinstoffwechsel eine Rolle spielt. Es kommt in drei verschiedenen Isoformen vor, die durch die Allele E2, E3 und E4 auf Chromosom 19 codiert werden. Damit ergeben sich sechs Genotypen (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4), von denen der Genotyp E3/E3 in Deutschland und Mitteleuropa der häufigste ist und auch als Wildtyp bezeichnet wird. Das Vorliegen eines APO E4 Allels gilt als Risikofaktor für das Auftreten der Alzheimer-Krankheit. Heterozygotie geht mit einem etwa dreifach, Homozygotie mit einem zwölfmal erhöhten Risiko für die Alzheimer-Krankheit einher (Kim et al., 2009). Es besteht eine Korrelation zwischen dem Vorliegen eines APO E4 Allels und einer höheren zerebralen Amyloidlast (Nelson et al., 2013). Wie genau das APO E4 Allel die der Alzheimer-Krankheit zugrundeliegenden Pathomechanismen beeinflusst, ist unklar. Es sind Interaktionen mit Mitochondrien beschrieben worden, die über eine Erhöhung des Calcium-Spiegels und vermehrten Anfall von Sauerstoffradikalen eine mitochondriale Dysfunktion verursachen und so neurotoxisch wirken. Darüber hinaus ist APO E4 im Zellkern an der Regulation von Genen beteiligt, die in Alterungsprozessen, der β -Amyloid-Produktion sowie in Entzündungs- und Apoptose-Vorgängen eine Rolle spielen (Pires und Rego, 2023). Das APO E4 Allel scheint bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn mit einem früheren Erkrankungsbeginn assoziiert zu sein, während Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn mit positivem APO E4 Status später erkranken (De Luca et al., 2016). Das APO E2 Allel hingegen hat einen protektiven Effekt und setzt das Erkrankungsalter herauf (Serrano-Pozo et al., 2021). Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit Alzheimer-

Krankheit mit frühem Beginn das Vorliegen eines APO E4 Allels mit dem Auftreten typischer Symptome einhergeht und dass Patienten mit atypischer Symptomatik seltener APO E4-Träger sind (Sirkis et al., 2022). Unabhängig vom Erkrankungsalter stellen Smirnov et al. fest, dass Patienten mit dem APO E4 Allel schlechtere Leistungen in Testungen der Gedächtnisfunktion zeigen und sowohl in Alltagstätigkeiten beeinträchtigt sind als auch häufiger neuropsychiatrische Symptome aufweisen. Außerdem erhalten Patienten mit Alzheimer-Krankheit, die über das APO E4 Allel verfügen, häufiger eine zutreffende Diagnose, was möglicherweise durch das typische Symptombild zu erklären ist, aber auch durch die Verwendung genetischer Daten an manchen Standorten bedingt sein kann, die zur Datensammlung für die genannte Studie herangezogen wurden (Smirnov et al., 2021). An genetischen Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit sind neben dem Apolipoprotein E die Presenilin-Gene (PSEN1, PSEN2) und das Amyloid-Precursor-Protein-Gen (APP) zu nennen, die für die autosomal-dominant vererbte Form der Krankheit verantwortlich sind. Diese betraf keinen Patienten, der in diese Arbeit eingeschlossen wurde. In genomweiten Assoziationsstudien konnten darüber hinaus viele weitere Gene identifiziert werden, die als mögliche Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit gelten, jedoch (noch) nicht den Stellenwert im klinischen Alltag besitzen wie das Apolipoprotein E (Sun et al, 2017).

2.3.2 Biomarker

Biomarker nehmen in der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit einen immer höheren Stellenwert ein. Der Nachweis spezieller neurodegenerativer Marker kann sowohl in der funktionellen Bildgebung mittels PET oder SPECT als auch laborchemisch im Liquor erbracht werden. Serologische Diagnoseverfahren befinden sich in Erprobung. Die hier untersuchten Patienten erhielten eine Lumbalpunktion, die neben dem Ausschluss anderer (z.B. infektiöser) Demenzursachen dem Nachweis eben dieser Marker diene. Zu den regelhaft bestimmten Biomarkern in der Alzheimer-Diagnostik gehören Tau, Phospho-Tau, β -Amyloid 40 und β -Amyloid 42. Es handelt sich um Marker für eine neuronale Schädigung, bei der Tau und phosphoryliertes Tau freigesetzt werden und eine Amyloid-Deposition stattfindet. Typischerweise finden sich daher verminderte A β 42-Konzentrationen, während Tau und phosphoryliertes Tau vermehrt anfallen. Das Ausmaß der A β 42-Reduktion im

Liquor korreliert mit den zerebralen Plaque-Ablagerungen. Erniedrigte A β 42-Werte treten oft bereits Jahre vor Symptombeginn auf und können bei Patienten mit MCI (mild cognitive impairment) prädiktiv zur Beurteilung des Konversionsrisikos in eine Alzheimer-Krankheit herangezogen werden. Eine normale Konzentration von A β 42 schließt eine Alzheimer-Krankheit nahezu aus und sollte eine differentialdiagnostische Abklärung anderer Demenzformen nach sich ziehen (Ahmed et al., 2014). Die Konzentration von β -Amyloid 40 wird durch die Krankheit kaum beeinflusst, kann jedoch als Maß für die individuelle β -Amyloid-Produktion verstanden und zur Berechnung eines Quotienten aus β -Amyloid 42/ β -Amyloid 40 herangezogen werden. In neueren Studien hat sich auch der Quotient aus pTau/ β -Amyloid 42 als aussagekräftiger diagnostischer Marker erwiesen. Beide Quotienten geben zuverlässig Auskunft über das Vorliegen einer Amyloid-Pathologie (Campbell et al., 2021). Letzterer zeigt eine besonders hohe Übereinstimmung mit Befunden der Positronen-Emissions-Tomographie (van Harten et al., 2022). Der Quotient aus pTau/ β -Amyloid 42 wird bei Rivero-Santana als womöglich besonders geeigneter Parameter zur Detektion von Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn genannt. Insbesondere in der Differentialdiagnostik von frontotemporaler Demenz und Alzheimer-Krankheit wird ihm ein hoher Stellenwert eingeräumt. Des Weiteren scheint pTau eine hohe Sensitivität für Patienten mit geringen kognitiven Einschränkungen zu haben (Rivero-Santana, 2017). Übereinstimmend gelten die Quotienten als validere Diagnosekriterien als die isolierten Liquorparameter (Janelidze et al., 2016). Zahlreiche weitere Biomarker, die Auskunft über neuronale Verletzungen, Entzündungsprozesse, synaptische Dysfunktion und vaskuläre Dysregulation geben, sind Gegenstand der Forschung und gelten als vielversprechende diagnostische Ansätze (McGrowder et al., 2021). Zu nennen sind beispielsweise pTau-181 und pTau-217, die in Längsschnittstudien bereits Jahre vor Auftreten der ersten Symptome deutlich erhöht waren und somit Hoffnung auf eine frühere Diagnosestellung machen. Dies traf sowohl auf Patienten mit sporadischer Alzheimer-Krankheit als auch autosomal-dominanter Alzheimer-Krankheit zu (Palmqvist et al., 2020). Eine erste Krankheitsdefinition, die auf dem Nachweis einer typischen Alzheimer-Pathologie fußt, ist 2014 von der IWG-2 (International Working Group) erstellt worden. Diese Arbeitsgruppe setzt für die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit voraus, dass neben dem spezifischen klinischen Phänotyp der in-vivo Nachweis eines reduzierten β -Amyloid 42 in Kombination mit einem erhöhten Tau oder pTau im Liquor oder von Amyloidablagerungen mittels PET

erbracht wird. Ebenfalls als diagnosesichernd gilt der Nachweis einer dominanten kausalen Mutation (Dubois et al., 2014). In Bestrebungen eine einheitliche Definition der Alzheimer-Krankheit zu schaffen, die unabhängig von einer erst post mortem möglichen histopathologischen Diagnosesicherung und dennoch biologisch fundiert ist, wurde 2018 das ATN-System in einer Publikation einer gemeinsamen Arbeitsgruppe vom National Institute on Aging (NIA) und der Alzheimer's Association (AA) vorgeschlagen (Jack Jr. et al., 2018). Dieses Klassifikationssystem beruht auf Biomarkern, die in vivo bestimmt werden können und in drei Gruppen eingeteilt werden: Amyloid, Tau und unspezifische neurodegenerative Marker. Das Vorhandensein dieser Marker kann sowohl laborchemisch über den Liquor als auch mittels funktioneller bildgebender Verfahren geprüft werden. Diese Vorgehensweise ermöglicht die Erstellung eines Profils, anhand dessen eine Alzheimer-Krankheit bestätigt oder ausgeschlossen werden kann. Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle (Tab. 1).

Tab. 1: ATN-Klassifikation nach NIA-AA (Jack Jr. et al., 2018). A = Amyloid, T = Tau, N = unspezifische neurodegenerative Marker, NIA-AA = National Institute on Aging (NIA) and Alzheimer's Association (AA)

ATN-Profil	Biomarker-Kategorien
A-T-(N)-	Unauffällige Alzheimer-Biomarker, Normalbefund
A+T-(N)-	Pathologische Alzheimer-Veränderungen
A+T+(N)-	Alzheimer-Krankheit
A+T+(N)+	Alzheimer-Krankheit
A+T-(N)+	Pathologische Alzheimer-Veränderungen und begleitende unspezifische Neurodegeneration
A-T+(N)-	Pathologische Nicht-Alzheimer Veränderungen
A-T-(N)+	Pathologische Nicht-Alzheimer Veränderungen
A-T+(N)+	Pathologische Nicht-Alzheimer Veränderungen

Basierend auf dieser Einteilung gehören alle Patienten, bei denen ein Amyloid-Nachweis erbracht wird, zum Alzheimer-Kontinuum. Dies schließt präklinische Patienten ein, die noch keinerlei Symptome einer Alzheimer-Krankheit aufweisen, bei denen jedoch

aufgrund der biologischen Veränderungen eine kontinuierliche Neurodegeneration erwartet wird. Mit zunehmendem Lebensalter treten unspezifische neurodegenerative Veränderungen häufiger auf, so dass die diagnostische Wertigkeit von Biomarkern im Alter abnimmt (Mattsson et al., 2012). Eine Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass nur bei 88 % der Patienten mit der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Demenz eine entsprechende Amyloid-Pathologie mittels PET nachweisbar war. Die Prävalenz der Amyloid-Deposition nahm mit zunehmendem Lebensalter von 93 % im Alter von 50 Jahren auf 79 % im Alter von 90 Jahren ab. Bei APO E4-Allelträgern blieb die Prävalenz unabhängig vom Alter konstant bei 90 % (Ossenkoppele et al., 2015). Der fehlenden Übereinstimmung von Klinik und Neuropathologie muss insbesondere in Hinblick auf zukünftig verfügbare Therapieoptionen Rechnung getragen werden. Eine Biomarker-basierte Diagnosestellung wird daher immer bedeutsamer und löst nach aktuellen Forschungskriterien die vormals klinische Diagnosestellung nach ICD-10, DSM-5 und NINCDS-ADRDA-Kriterien ab (Oedekoven und Dodel, 2019). Kritisch anzumerken ist jedoch, dass der logistische Aufwand, der technische Anspruch und die hohen Kosten von Liquordiagnostik bzw. funktionseller Bildgebung zu einer limitierten Verfügbarkeit dieser Diagnostika führen und eine Anwendbarkeit in der breiten Masse derzeit noch nicht gewährleistet werden kann.

2.3.3 Neuropsychologische Testungen

Wesentlicher Bestandteil der Demenz- und Alzheimer-Diagnostik sind neuropsychologische Testungen, mittels derer eine Objektivierung und Quantifizierung kognitiver Defizite gelingt und bestimmte Störungsmuster eruiert werden können. Hierzu steht eine ganze Bandbreite an Testverfahren mit unterschiedlichen Fragestellungen zur Verfügung. Die in der Gedächtnisambulanz der Universitätsklinik Bonn am häufigsten verwendeten – und daher auch in dieser Arbeit berücksichtigten – Tests umfassen neben den bereits genannten Screeninginstrumenten MMSE und DemTect die CERAD-Testbatterie, den Uhrentest, den SIDAM-Score, die WMS-R Zahlenspanne, Depressionsskalen und Intelligenztests. Als Bestandteil der Diagnostik, die der statistischen Auswertung dieser Arbeit zugrunde liegt, werden diese Testungen an späterer Stelle ausführlich beschrieben. Die Neuropsychologie dient neben weiteren klinischen Kriterien in den drei kriterienbasierten Ansätzen der NINCDS-ADRDA, der ICD-10 und dem DSM-5 der Diagnosestellung der Alzheimer-

Krankheit. Diese Konzepte beinhalten alle einen Gedächtnisverlust als zentrales Merkmal der Alzheimer-Krankheit. Zusätzlich wird eine Beeinträchtigung mindestens einer weiteren kognitiven Domäne gefordert. Im DSM-5 und der ICD-10 werden darüber hinaus Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) bzw. ein Einfluss der kognitiven Störung auf berufliche oder soziale Funktionen als Diagnosekriterien genannt. Eine Bewusstseinsstörung muss ausgeschlossen sein. Eine Symptombdauer von mindestens 6 Monaten wird vorausgesetzt. Um die Neukonzeption der neurokognitiven Störungen in der 11. Revision der ICD gibt es einen kritischen Diskurs. Zum einen wird gewürdigt, dass anstelle der bisherigen organischen Störungen eine Kodierung erworbener Erkrankungen mit dem Leitsymptom ermöglicht wird. Ein Kritikpunkt ist zum anderen die fehlende Berücksichtigung der jüngsten Erkenntnisse zu Biomarkern. Die syndromale Vorgehensweise anhand der lang etablierten klinischen Kriterien wird insofern als nachvollziehbar bewertet, als in vielen Regionen der Welt keine Bestimmung von Biomarkern möglich ist und gleichzeitig bisher zugelassene Medikamente nur im symptomatischen Krankheitsstadium wirksam sind. Dennoch wird kritisiert, dass die Klassifikation in Anbetracht neuer molekular-diagnostischer und pharmakologischer Erkenntnisse nur limitiert den Stand der Wissenschaft widerspiegelt (Jessen und Frölich, 2018).

2.4 Therapie

Die Therapie der Alzheimer-Krankheit ist multimodal und umfasst sowohl medikamentöse Ansätze als auch psychosoziale Interventionen. In Abhängigkeit der individuell unterschiedlichen Symptomatik und des Krankheitsstadiums sollte auch das therapeutische Konzept individualisiert werden. Pharmakologische Ansatzpunkte sind zum einen die Behandlung der Leitsymptome (dies umfasst kognitive Störungen und ADL-Einschränkungen), zum anderen aber auch die Behandlung von psychischen und behavioralen Symptomen. Antidementiva wie die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin und der NMDA-Antagonist Memantin werden in verschiedenen Krankheitsstadien eingesetzt und wirken über eine Verbesserung der Neurotransmission. Zur Behandlung sekundärer Symptome, z.B. Depression, Apathie oder Halluzinationen, steht eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung. Zu nennen sind zum Beispiel Citalopram bei Depression oder Risperidon bei schwerer psychomotorischer Unruhe. Wesentliche

Bestandteile der nicht-medikamentösen Behandlung sind Ergotherapie, kognitive Verfahren wie z.B. autobiographische Arbeit, körperliche Aktivierung oder auch multisensorische Verfahren. Darüber hinaus wird in der S3-Leitlinie „Demenzen“ als wichtiger Baustein das Angehörigentraining genannt, womit einerseits edukative Angebote zur inhaltlichen Schulung über die Erkrankung gemeint sind, andererseits auch die Vermittlung von Bewältigungsstrategien zur Entlastung der Bezugspersonen (AWMF, 2016). Während die bereits genannten Therapien als symptomatisch verstanden werden müssen und sich nicht gezielt gegen die Alzheimer-Pathologie richten, verfolgen neuere pharmakologische Ansätze das Ziel, die Neurodegeneration aufzuhalten oder zu verlangsamen. Amyloid-Antikörper wie Lecanemab oder Donanemab, die in immunologische Prozesse eingreifen, wirken über eine Hemmung der Amyloid-Aggregation krankheitsmodifizierend und revolutionieren damit die Alzheimer-Therapie. Sie setzen durch ihren pathologiespezifischen Wirkmechanismus allerdings voraus, dass tatsächlich eine Amyloid-Pathologie zugrunde liegt. Eine Sicherung der Diagnose einer Alzheimer-Demenz mithilfe von Biomarkern ist daher unabdingbar vor Therapiebeginn. Die Antikörpertherapie ist bislang nicht im klinischen Alltag etabliert. Erst im Juli 2023 wurde Lecanemab unter dem Handelsnamen Leqembi von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen. Der Einsatz dieser neuen Medikamente ist daher aktuell noch Expertensettings und spezialisierten Behandlungszentren vorbehalten. Neben Medikamenten, die in den Amyloid-Stoffwechsel eingreifen, werden auch Studien zu Präparaten durchgeführt, die die Tau-Produktion drosseln sollen. In einer Phase-I-Studie hat sich beispielsweise kürzlich das Antisense-Oligonukleotid MAPTRx als gut verträglich erwiesen und den Tau-Spiegel im Liquor nachweislich gesenkt (Mummery et al., 2023). Weiterführende Untersuchungen zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit sind angelaufen. Es gibt weiterhin Bestrebungen den APO E-Status gezielt therapeutisch anzugehen. Dabei zählen sowohl Strategien zur Senkung des APO E4-Spiegels als auch zur Erhöhung des APO E2-Spiegels zu möglichen Therapieansätzen. Forschungsprojekte, die sich mit diesen potenziellen Interventionen befassen, beschränken sich jedoch bisher auf präklinische Phasen (Serrano-Pozo et al., 2021).

2.5 Fragestellung

In der aktuellen Fachliteratur herrscht Einigkeit, dass die Alzheimer-Krankheit als histopathologisch bzw. Biomarker-definierte Diagnose unabhängig vom Erkrankungsalter als eine Krankheitsentität zu betrachten ist. Inwieweit das Erkrankungsalter über die Symptomatik bestimmt und ob genetische Faktoren neben den bekannten autosomal-dominanten Erbgängen als prädiktive Marker für den Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik herangezogen werden können, ist Gegenstand der Forschung und noch nicht eindeutig geklärt. Diese Überlegungen sind insofern von großem Interesse, als die Diagnosestellung durch atypische klinische Manifestationen erschwert oder sogar verhindert werden kann. Eine bessere Kenntnis der Risikofaktoren und der diagnostischen Marker, die zwischen Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn und Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn divergieren können, ist unerlässlich zur Verbesserung der klinischen Versorgung aller Alzheimer-Patienten. Die Frage, die anhand dieser Arbeit beantwortet werden soll, ist daher, inwieweit sich Unterschiede in Symptomatik, neuropsychologischer Testung und dem genetischen APO E-Status zwischen den beiden Gruppen an einer Stichprobe der Universitätsklinik Bonn feststellen lassen und ob der APO E-Status Einfluss auf das Abschneiden in neuropsychologischen Testungen hat. Dazu wird ermittelt, ob und wie sich der APO E-Status in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter unterscheidet und ob bestimmte Genotypen mit einem spezifischen Symptombild einhergehen. Ein weiterer Untersuchungsaspekt gilt den im Liquor bestimmten Biomarkern. Die Ergebnisse verschiedener neuropsychologischer Testungen der beiden Gruppen werden analysiert und dahingehend betrachtet, ob sich in bestimmten kognitiven Domänen Unterschiede auf tun, die als typische oder atypische Krankheitsmanifestation gelten. Gleiches gilt für die subjektiv führenden Defizite bei der Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanz. Hierbei wird die These geprüft, dass Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn häufiger unter non-mnestischen Symptomen leiden und größere Defizite in sprachlichen, visuospatialen und behavioralen Bereichen aufweisen. Zudem wird der zeitliche Krankheitsverlauf in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter untersucht.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und erhobene Daten

Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 203 Alzheimer-Patienten zusammen, von denen 50 Patienten ein Erkrankungsalter unter 65 Jahren hatten und 153 Patienten im 65. Lebensjahr oder später erkrankten. Der jüngste Patient war zum Erkrankungszeitpunkt 47 Jahre alt, der älteste Patient 89 Jahre. Das Alter bei Erkrankung wurde anhand der anamnestischen Angaben geschätzt, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass zwischen Symptombeginn und Erstvorstellung eine Latenz bestand. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die im Zeitraum Oktober 2009 bis April 2015 in der Gedächtnisambulanz der Uniklinik Bonn behandelt wurden. Die Datensammlung erfolgte retrospektiv nach Aktenlage. Voraussetzung für die Aufnahme in das Patientenkollektiv war eine erfolgte Lumbalpunktion mit Erhebung des Biomarker-Status. Als diagnosesichernd für die Alzheimer-Krankheit wurden typische Liquorprofile (A β 40, A β 42, Tau, pTau) gewertet. Hierbei war das Vorliegen eines erniedrigten Quotienten aus A β 42 und A β 40 in Kombination mit einem erhöhten Tau oder pTau entscheidend. Die Grenzwerte wurden wie folgt festgelegt: als auffällig galten A β 42-Spiegel unter 500 pg/ml, Tau-Spiegel von über 450 pg/ml sowie pTau-Spiegel von über 61 pg/ml. Aufgrund einer Änderung des laborchemischen Messverfahrens wurden diese Grenzwerte ab dem 07.05.2014 angepasst, so dass ab diesem Zeitpunkt folgende Grenzwerte Anwendung fanden: A β 42-Spiegel unter 350 pg/ml, Tau-Spiegel von über 470 pg/ml sowie pTau-Spiegel von über 57 pg/ml. Bei einem überwiegenden Anteil der eingeschlossenen Patienten, nämlich bei 166 Probanden, fand die Liquorentnahme vor dem 07.05.2014 statt. Eingeschlossen wurden Patienten mit entsprechenden Biomarker-Konstellationen, auch wenn klinisch eine andere Demenzursache als eine Alzheimer-Krankheit vermutet oder diagnostiziert wurde. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patienten, die klinisch (noch) nicht die Kriterien einer Alzheimer-Krankheit erfüllten. Im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten handelt es sich daher um eine Biomarkerbasierte Patientenselektion, bei der klinische Diagnosekriterien außer Acht gelassen wurden. Anschließend wurden die Patienten, die die liquorchemischen Kriterien erfüllten, anhand ihres Erkrankungsalters in zwei Gruppen geteilt. Als Grenzwert für die Unterscheidung in Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn und mit spätem Beginn wurde das 65. Lebensjahr festgelegt. In der Kohorte der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem

Beginn waren 26 weiblich und 24 männlich. In der Vergleichsgruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn wurden 78 Frauen und 75 Männer untersucht. Beide Gruppen unterschieden sich in Hinblick auf das prämorbid Intelligenzniveau und den Ausgangswert im MMSE nicht relevant voneinander. In dieser Arbeit berücksichtigte Parameter umfassten den APO-E-Status, die Familienanamnese in Bezug auf Demenzen sowie die führende Symptomatik bei Erstvorstellung, die anhand von Anamnesebögen beurteilt wurde. Hierzu fand bei den Patienten, deren Einwilligung vorlag, eine Blutentnahme zur genetischen Testung statt. Es wurden keine Patienten eingeschlossen, bei denen eine autosomal-dominante Mutation vorlag. Das Anamnesegespräch wurde im Rahmen des ärztlichen Erstkontakts geführt und oftmals bereits mit einem kurzen Assessment mittels Erhebung des Mini-Mental-Status-Tests verbunden. Hinsichtlich der neuropsychologischen Testungen wurde im Rahmen einer zweiten Konsultation bei 175 Patienten die CERAD-Testbatterie durchgeführt, darunter 132 mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und 43 mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn. Viele Patienten erhielten außerdem weiterführende Testungen wie z.B. Depressions-Screeningtests (BDI, GDS), den Uhrentest, den DemTect, IQ-Tests (WST, MWT-B) und die WMS-R Zahlenspanne. Weitere Verlaufskontrollen des MMSE fanden nicht routinemäßig statt, erfolgten aber in der Regel bei jeder erneuten Vorstellung in der Gedächtnisambulanz. Da Wiedervorstellungen variabel gehandhabt wurden, teils gar nicht oder wiederholt stattfanden und nicht an feste Zeitintervalle gebunden waren, liegen nur bei einigen Patienten mehrere MMSE-Ergebnisse vor, die Rückschlüsse auf den zeitlichen Verlauf der Krankheit erlauben. Der SIDAM-Score wurde bei 91 Patienten bestimmt. Eine deskriptive Aufschlüsselung der beiden Gruppen und einiger der erhobenen Tests ist der folgenden Tabelle zu entnehmen (Tab. 2).

Tab. 2: Patientencharakteristika. EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease, MMSE = Mini-Mental-State-Examination, CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, IQ = Intelligenzquotient, SIDAM = Structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, Multiinfarct dementia and dementias of other etiology, APO E = Apolipoprotein E

	EOAD	LOAD
Anzahl (n)	50	153
Estimated Age at Onset (in Jahren)	59,1 ± 4,9	72,6 ± 4,7
Geschlecht (männlich)	25 (50 %)	75 (49 %)
MMSE bei Erstvorstellung (Punktzahl)	20,3 ± 5,6	21,6 ± 5,1
MMSE im Rahmen der CERAD-Testung (Punktzahl)	22,9 ± 5,9	22,6 ± 5,1
IQ (Punktzahl)	103,2 ± 15,9	102,5 ± 16,6
SIDAM (Punktzahl)	37,0 ± 10,7	37,0 ± 9,1
Anzahl Patienten mit positiver Familienanamnese (n)	28 (56 %)	79 (51,6 %)
Anzahl APO E4-Allelträger (n)	28 (59,6 %)	95 (66,4 %)

Die Altersverteilung in beiden Patientengruppen kann der folgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 3).

Tab. 3: Altersverteilung. EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease

	Minimum in Jahren	Maximum in Jahren	Mittelwert	Std.-Abweichung
EOAD	47	64	59,1	4,9
LOAD	65	89	72,49	4,791

3.2 Neuropsychologische Testungen

Der Inhalt der genannten neuropsychologischen Testverfahren wird im Folgenden näher beschrieben.

3.2.1 MMSE

Die Mini Mental State Examination (MMSE) ist das gängigste Screeninginstrument für dementielle Erkrankungen. Der Test wurde 1975 von Folstein, Folstein und McHugh entwickelt, eine deutsche Fassung liegt seit 1990 vor (Kessler, Denzler und Markowitsch). Durch die schnelle und einfache Durchführbarkeit bietet sich der Test auch zur regelmäßigen Verlaufskontrolle bei Demenzpatienten an. Er ist darüber hinaus Bestandteil der CERAD-Testbatterie. Der Mini-Mental-Status gibt Aufschluss über zahlreiche Qualitäten der Hirnleistungen, darunter Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Die 22 Aufgaben des Testes umfassen Fragen zu zeitlicher und räumlicher Orientierung, das Wiederholen dreier zuvor vorgelesener Wörter, das Herunterrechnen von 100 in Siebener-Schritten oder alternativ das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes Stuhl oder Preis, den verzögerten Abruf der drei bereits bekannten Wörter, das Benennen zweier Gegenstände, das Nachsprechen eines Satzes, die Ausführung einer schriftlichen und einer verbalen Handlungsanweisung, das Schreiben eines vollständigen Satzes sowie das Abzeichnen einer geometrischen Figur. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden. Bei einem Ergebnis von 20-26 Punkten liegt eine leichte Demenz vor, 10-19 Punkte sprechen für eine mittelschwere Demenz und ein Ergebnis von 9 Punkten oder weniger deutet auf eine schwere Demenz hin. Kritisiert wurde der MMSE dafür, dass beruflicher Hintergrund, Alter und Ausbildung vernachlässigt werden (Frisoni et al., 1993) und die Sensitivität bezüglich leichter kognitiver Beeinträchtigungen, aphasischer und fokaler Störungen gering ist (Suhr und Grace, 1999).

3.2.2 Uhrentest

Der Uhrentest ist ein weiteres beliebtes Screening-Verfahren für Demenzerkrankungen. Im angloamerikanischen Raum wurden verschiedene Tests entwickelt, die nach ähnlichem Prinzip aufgebaut sind, sich in der Bewertung aber unterscheiden (Shulman et al. 1986; Sunderland et al 1989). Das hier untersuchte Patientenkollektiv wurde nach der Methode nach Sunderland untersucht und bewertet. Die Testperson erhält einen Stift und ein Blatt Papier, auf dem ein Kreis vorgegeben ist, und wird instruiert, eine Uhr zu zeichnen, deren Ziffernblatt die Uhrzeit 11:10 Uhr anzeigen soll. In die Bewertung fließen unter anderem die Stellung der Zeiger und die Positionierung der Ziffern ein. Anhand des Bewertungsbogens können 1-10 Punkte vergeben werden. Das Erreichen von 10 Punkten

spricht für eine uneingeschränkte Darstellung von Ziffernblatt und Uhrzeit, bei 0 Punkten ist keine Uhr erkennbar. Überprüft werden in diesem Test visuokonstruktive und exekutive Fähigkeiten.

3.2.3 SIDAM

Das „Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulärer) Demenz und Demenz anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10“ wurde 1990 von Zaudig, Mittelhammer und Hiller entwickelt. Es eignet sich als Screeninginstrument kognitiver Störungen und erlaubt eine Quantifizierung der Funktionseinschränkungen unter Verwendung verschiedener Scores. Anhand des MMSE, des SIDAM-Scores SISCO und des Hachinski- bzw. dem modifizierten Ischemic-Scores werden folgende Domänen getestet: Orientiertheit, unmittelbare Wiedergabe, Kurz- und Langzeitgedächtnis, globales Gedächtnis, intellektuelle Fähigkeiten, verbale/rechnerische Fähigkeiten, optisch-räumliche Konstruktionsfähigkeiten, Aphasie, Apraxie und höhere kortikale Funktionen. Außerdem werden psychosoziale Leistungen im Alltag mithilfe der IADL-Skala beurteilt. Eine Einschränkung besteht in der Altersbegrenzung der Testdurchführung auf die Altersgruppe 60- bis 90-Jähriger. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 55 Punkte. Bei einem erzielten Punktwert von 47-55 Punkten liegt keine kognitive Störung vor, ein Ergebnis zwischen 34-46 Punkten spricht für eine leichte kognitive Störung und ein Ergebnis von 33 Punkten oder weniger für eine Demenz.

3.2.4 WMS-R Zahlenspanne

Der Untertest „Zahlenspanne“ ist der revidierten Fassung des Wechsler-Gedächtnistests entnommen (WMS-R; Härtig et al., 2000). Die „Zahlenspanne vorwärts“ erfasst das Kurzzeitgedächtnis, während die „Zahlenspanne rückwärts“ als Maß für das verbale Arbeitsgedächtnis verstanden werden kann. Somit messen beide Tests unterschiedliche Gedächtnisfunktionen (Lezak et al., 2004). Zusammengenommen handelt es sich um die verbale Merkspanne; ein unterdurchschnittliches Abschneiden kann Hinweise auf Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite geben. Bei beiden Aufgabentypen werden der Testperson Ziffernfolgen in ansteigender Länge vorgesprochen. Bei der „Zahlenspanne vorwärts“ wird die Testperson dazu angehalten, die Ziffern unmittelbar nachdem sie

gehört wurden in gleicher Reihenfolge wiederzugeben. Die kürzeste Zahlenspanne umfasst drei Ziffern, die längste acht. Bei falscher Wiedergabe einer Zahlenfolge wird eine alternative Folge des gleichen Schwierigkeitsgrades, d.h. der gleichen Länge, vorgelesen. Wenn beide Zahlenfolgen fehlerhaft wiederholt wurden, wird der Test abgebrochen. Für jede korrekt wiedergegebene Zahlenfolge wird ein Punkt vergeben. Die „Zahlenspanne rückwärts“ beginnt mit dem Vorsprechen einer Zahlenfolge mit zwei Ziffern. Aufgabe ist es, die Ziffern in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Analog zur „Zahlenspanne vorwärts“ gibt es sechs Schwierigkeitsgrade; auch die Abbruchkriterien und die Punktevergabe entsprechen der „Zahlenspanne vorwärts“. Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 12 Punkten. Der erzielte Rohwert wird anhand von Normwerttabellen in einen Prozentrang umgewandelt. Zur Vereinfachung der statischen Auswertung werden diese Prozenträge anschließend noch unter Annahme einer Normalverteilung in Z-Werte transformiert.

3.2.5 Depressionsskalen

Die Geriatrische Depressions-Skala (GDS) wurde 1983 zur Erfassung einer Depression speziell bei älteren Probanden von Yesavage et al. entwickelt. 1986 folgte in Zusammenarbeit mit Sheikh eine gekürzte Fassung, die 15 Ja/Nein-Fragen umfasst. Im Hinblick auf die Zielgruppe bezieht die GDS depressive Symptome wie somatische Beschwerden, Libidoverlust und Beschäftigung mit dem Tod weniger ein als andere Depressionsskalen. Ab einem Punktwert von 6 gilt eine klinisch relevante Depression als wahrscheinlich.

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) geht zurück auf den US-amerikanischen Psychiater Aaron T. Beck und wurde von diesem in seiner ursprünglichen Form 1961 entwickelt. Es handelt sich um einen Fragebogen mit 21 Fragen, auf die der Proband diejenige von vier Aussagen wählen soll, die in Bezug auf die Stimmung in den vergangenen zwei Wochen die zutreffendste ist. Mit dem Ergebnis (ein Punktwert zwischen 0 und 63) wird die Schwere depressiver Symptomatik erfasst. Am Einsatz des BDI bei Alzheimer-Patienten gibt es Kritik, da Unterdiagnosen depressiver Störungen bei komorbider Alzheimer-Krankheit beschrieben wurden (Wagle et al., 2000).

Neuropsychologische Untersuchungen auf Depressivität sind in der Demenzdiagnostik zur Abgrenzung echter Demenzen von depressiver Pseudodemenz von Relevanz. Zudem handelt es sich bei Depressionen um eine häufige Komorbidität bei Alzheimer-Patienten,

die aufgrund der guten Behandlungsmöglichkeiten frühzeitig erkannt und ggf. einer Therapie zugeführt werden sollten.

3.2.6 Intelligenztests

Bei den meisten Patienten wurde ein Intelligenztest in Form eines Wortschatztests oder eines Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests durchgeführt (WST nach Schmidt und Metzler, 1992; MWT-B nach Lehrl, 1995). In beiden Tests werden der Testperson Wortreihen vorgelegt, in denen ein Zielwort neben vier oder fünf Distraktoren steht. Die Distraktoren sind Kunstwörter, die dem gesuchten realen Wort ähneln. Ein Beispiel: Bien – Bonu – Beni – Bein – Beinil. Der Proband hat die Aufgabe, das Zielwort herauszufinden und durchzustreichen. Die Gesamtzahl der richtig angekreuzten Wörter wird mit den Leistungen einer repräsentativen Stichprobe verglichen. So lässt sich aus den Rohwerten ein Intelligenzquotient ermitteln. In der Alzheimer-Diagnostik hat dieser einen Stellenwert für die Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus.

3.2.7 DemTect

Der Demenz-Detektions-Test, der 2000 von Kessler et al. entwickelt wurde, wird als Demenz-Screening-Verfahren eingesetzt. Die kurze Bearbeitungsdauer von 8-10 Minuten erlaubt einen unkomplizierten Einsatz im klinischen Alltag. In fünf Subtests werden verbales Sofortgedächtnis, intellektuelle Flexibilität, Aufmerksamkeit, Konzentration und Kurzzeitgedächtnis überprüft. Dabei handelt es sich um die Aufgaben Wortliste, Zahlen-Umwandeln, Supermarktaufgabe, Zahlenfolge rückwärts, erneute Abfrage der Wortliste. Die Auswertung erfolgt anhand von Scores nach altersnormierten Gruppen (Testpersonen > 60 Jahre bzw. < 60 Jahre). Bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 18 sprechen Ergebnisse von 13-18 Punkten für altersgemäße kognitive Leistungen, 9-12 Punkte für eine milde kognitive Einschränkung. Ein erzielter Punktwert < 9 deutet auf eine Demenz hin. Ein Kritikpunkt ist die fehlende Testung der Visuokonstruktion.

3.2.8 CERAD

Das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease entwickelte in den 1980er Jahren eine neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung der kognitiven Funktionen, die bereits in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit betroffen sind. Diese CERAD-

Testbatterie ist seitdem zu einem etablierten Verfahren in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz geworden. Sie umfasst acht Tests, welche im Folgenden vorgestellt werden. In der erweiterten Fassung CERAD-Plus wird die neuropsychologische Testung um den Trail Making Test A, B sowie die Testung phonematischer Flüssigkeit (S-Wörter) ergänzt.

Verbale Flüssigkeit

Die Testperson soll innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich nennen. Die Anzahl genannter verschiedener Tiere lässt Rückschlüsse auf Störungen der verbalen Produktion sowie des semantischen Gedächtnisses und der kognitiven Flexibilität zu.

Boston Naming Test

Die Testperson wird aufgefordert, 15 Objekte, die als Strichzeichnungen vorliegen, zu benennen. Bei den Objekten handelt es sich um fünf häufige, fünf mittelhäufige und fünf seltene Items. Jedes Item wird der Testperson einzeln präsentiert und soll innerhalb von 10 Sekunden benannt werden. Mit dieser Aufgabe werden visuelle Wahrnehmung und Wortfindung getestet.

Mini-Mental-Status-Test

Die Mini Mental State Examination (MMSE) ist ein Standard-Screeninginstrument in der Demenzdiagnostik, welches bereits näher erläutert wurde. Es gilt als Maß für das allgemeine kognitive Funktionsniveau. Kognitive Parameter, die auf den MMSE Einfluss nehmen, sind Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache sowie ideatorische und konstruktive Praxis.

Wortliste Lernen

Die Testperson wird angehalten, zehn Wörter aus dem Testheft vorzulesen. Im Anschluss sollen die Wörter aus dem Gedächtnis abgerufen werden. Die Reihenfolge der Wiedergabe spielt dabei keine Rolle. Es folgen zwei weitere Wiederholungen mit denselben Wörtern in abweichender Reihenfolge, es finden also insgesamt drei Lerndurchgänge statt. Der Test ermittelt die verbale episodische Gedächtnisleistung.

Figuren Abzeichnen (konstruktive Praxis)

Der Testperson werden vier geometrische Figuren vorgelegt, die sie abzeichnen soll. Es handelt sich um einen Kreis, einen Rhombus, zwei sich überlappende Rechtecke und einen Würfel. Insgesamt können 11 Punkte erreicht werden. Defizite in der Ausführung dieser Aufgabe deuten auf eine Störung der räumlich-visuellen Wahrnehmung und der konstruktiven Praxis hin (Rosen, 1984).

Wortliste Abrufen

Möglichst viele der Wörter aus Aufgabe 4 („Wortliste Lernen“) sollen wiederholt werden. Intrusionen, d.h. fälschlich genannte Wörter, die nicht in der Wortliste vorkamen, werden festgehalten. Es handelt sich um einen Test der verzögerten verbalen Merkfähigkeit und der freien Reproduktion.

Wortliste Wiedererkennen

Der Testperson wird eine Liste mit 20 Wörtern vorgelegt; zehn davon sind der zuvor gelernten Wortliste entnommen, zehn sind Distraktoren. Bei jedem dargebotenen Wort muss die Testperson entscheiden, ob es aus den Lerndurchgängen bekannt ist oder ob das Wort neu ist. Auch dieser Test überprüft die verzögerte verbale Merkfähigkeit. In Zusammenschau mit der vorherigen Aufgabe lässt sich außerdem eine Differenzierung von Abruf- und Speicherdefizit vornehmen. Berechnet wird hierzu die sogenannte Diskriminabilität. Außerdem kann die „Wortliste Savings“ ermittelt werden: der Quotient aus dem Ergebnis der Wortliste Abrufen zu dem Ergebnis des 3. Lerndurchgangs multipliziert mal 100. Auf diese Weise erhält man eine Prozentzahl, die wiedergibt, wie hoch die verbale Behaltensleistung ist.

Figuren Abrufen

Analog zum Abruf der Wortliste ermöglicht dieser Test, bei dem die bereits bekannten Figuren erneut, aber ohne Vorlage, gezeichnet werden sollen, eine Beurteilung des nonverbalen episodischen Gedächtnisses. Auch hier lässt sich wie bei der Wortliste in Kombination mit dem Ergebnis im Untertest Figuren Abzeichnen die „Figuren Savings“ ermitteln; die errechnete Prozentzahl stellt in diesem Fall einen Wert der nonverbalen Behaltensleistung dar.

Trail Making Test A

Im Trail Making Test A soll die Testperson so schnell wie möglich die Zahlen von 1 bis 25 auf einem Blatt Papier verbinden, ohne dabei den Stift abzusetzen. Der Versuchsleiter misst die Zeit. Das Ergebnis gilt als Maß für die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit. Falls der Patient die Aufgabe nach drei Minuten noch nicht beendet hat, wird der Test abgebrochen.

Trail Making Test B

Im Trail Making Test B wird der Testperson ein Blatt vorgelegt, auf dem die Zahlen 1 bis 13 sowie die Buchstaben A bis L in Kreisen verteilt sind. Der Proband soll alternierend Zahlen und Buchstaben in der richtigen Reihenfolge miteinander verbinden, z.B. 1-A-2-B-3-C. Die Bewertung erfolgt anhand der benötigten Zeit in Sekunden. Der Trail Making Test B überprüft höhere kortikale Funktionen wie mentale Flexibilität.

Aus den Ergebnissen des TMT-A und -B in Sekunden kann ein Quotient gebildet werden (B/A), der die kognitiven Leistungen miteinander in Verbindung setzt und unbeeinflusst ist von einer etwaigen Verlangsamung.

Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)

Die Testperson soll innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ nennen. Nicht berücksichtigt werden Eigennamen, geographische Bezeichnungen, Nummern und verschiedene Formen desselben Wortes. Der Test gilt als Maß für das phonematische Gedächtnis sowie die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Auswertung

Die Auswertung der CERAD-Testung erfolgt nach dem CERAD-Diagnosemanual. Aus den Rohwerten werden mittels z-Transformation alters-, ausbildungs- und geschlechts-korrigierte z-Werte ermittelt, die der statistischen Auswertung dieser Arbeit zugrunde liegen.

3.3 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde die Software IBM SPSS Statistics, Version 29 genutzt. Bei Normalverteilung nach Gauß wird zur Beschreibung der Daten der Mittelwert \pm Standardabweichung verwendet. Wenn keine Normalverteilung vorliegt, wird der Median und Interquartilsabstand (Differenz zwischen dem ersten und dritten Quartil) angegeben. In Abhängigkeit der Skalierung der erhobenen Daten werden verschiedene Testmethoden angewandt, um die Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erheben. Diese werden im Folgenden kurz umrissen. Die jeweilige Nullhypothese besagt, dass zwischen den Gruppen kein Unterschied bezüglich der Verteilung besteht. Falls die Nullhypothese verworfen wird, wird die Alternativhypothese angenommen, woraus dann eine unterschiedliche Verteilung geschlossen wird. Für alle Analysen wird ein zweiseitiger p-Wert genutzt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wird als statistisch signifikant definiert.

Um signifikante Häufigkeitsunterschiede kategorialer Variablen (z.B. die subjektiv führende Symptomatik bei Erstvorstellung) nachzuweisen, werden Kreuztabellen erstellt und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Im Fall von ordinal skalierten Daten ohne Normalverteilung wie den Ergebnissen des DemTects, der Screeninguntersuchungen auf Depression und des Uhrentests erfolgt eine statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test. Dies gilt auch für die Subtests der CERAD-Testbatterie, nachdem eine Normalverteilung der Daten mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests ausgeschlossen wurde. Auch die Liquorwerte als metrische Variablen werden als nicht-normalverteilte Daten mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert.

Zur Auswertung der Korrelation zwischen Erkrankungsalter und APO E-Status und eines möglichen Zusammenhangs zwischen APO E-Status und dem Abschneiden in den neuropsychologischen Tests werden die Daten mittels Kruskal-Wallis-Test analysiert. Dieser nichtparametrische Test eignet sich für kategorial skalierte Daten bei Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen und ordinal skalierte Daten ohne Normalverteilung. Anschließend erfolgt bei statistischer Signifikanz ein Post-hoc-Test, die Dunn-Bonferroni-Korrektur, um zu prüfen, welche Gruppen sich signifikant unterscheiden.

Um den Einfluss des Vorliegens eines APO E4 Allels als unabhängige Variable auf das Erkrankungsalter als abhängige Variable zu untersuchen, werden lineare

Regressionsanalysen durchgeführt. Das gleiche Vorgehen wird zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs des Abschneidens im MMSE gewählt.

Wenn nicht anders angegeben, wird als Mittelwert bzw. Durchschnitt das arithmetische Mittel festgelegt. Die Patientenzahl, die für die jeweilige Angabe eingeschlossen wurde, wird im Folgenden mit 'n' bezeichnet.

Der Boxplot ist eine Graphik, die dazu verwendet werden kann, Ausreißer zu identifizieren. Der breite Strich in der Mitte der Box stellt den Median der untersuchten Variable dar, während die Box den Bereich markiert, in dem die mittleren 50 % der Datenpunkte liegen. Die Antennen bilden den Minimal- und Maximalwert ab, wovon Ausreißer jedoch ausgeschlossen sind. Die Punkte, die separat als Kreis dargestellt sind, liegen mehr als den anderthalbfachen Interquartilsabstand vom Median entfernt und können somit als Ausreißer angesehen werden. Extremausreißer werden mit einem Stern gekennzeichnet und liegen mindestens zweieinhalb Interquartilsabstände über- bzw. unterhalb der Quartile. Den Boxplots können weder Häufigkeiten entnommen werden noch lassen sie Rückschlüsse darauf zu, ob die Daten normalverteilt sind.

4. Ergebnisse

4.1 Genetik

Neben der humangenetischen Testung auf das Vorliegen bestimmter Genotypen den APO E-Status betreffend wurde zusätzlich anamnestisch erhoben, inwieweit eine familiäre Vorbelastung für Demenzen vorlag.

4.1.1 APO E

Bei 190 Probanden wurde der APO E-Status bestimmt. Hierbei zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn eine Verteilung zugunsten des Genotyps 33 (36,2 %), gefolgt von 34 (31,9 %). Der Genotyp 44 findet sich bei 25,5 % der Probanden. An vierter Stelle folgt mit 4,3 % der Genotyp 23, zuletzt mit 2,1 % der Genotyp 24. In der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn sind mit 49 % die meisten Probanden Träger des Genotyps 34. Bei 31,5 % lässt sich der Genotyp 33 nachweisen. Mit 16,8 % ist der Genotyp 44 der dritthäufigste, während 23 (2,1 %) und 24 (0,7 %) nur bei einer sehr geringen Patientenzahl vorliegen. Der Genotyp 22 kommt in keiner der beiden Kohorten vor. Das folgende Balkendiagramm veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Genotypen getrennt nach dem Erkrankungsbeginn (Abb. 1).

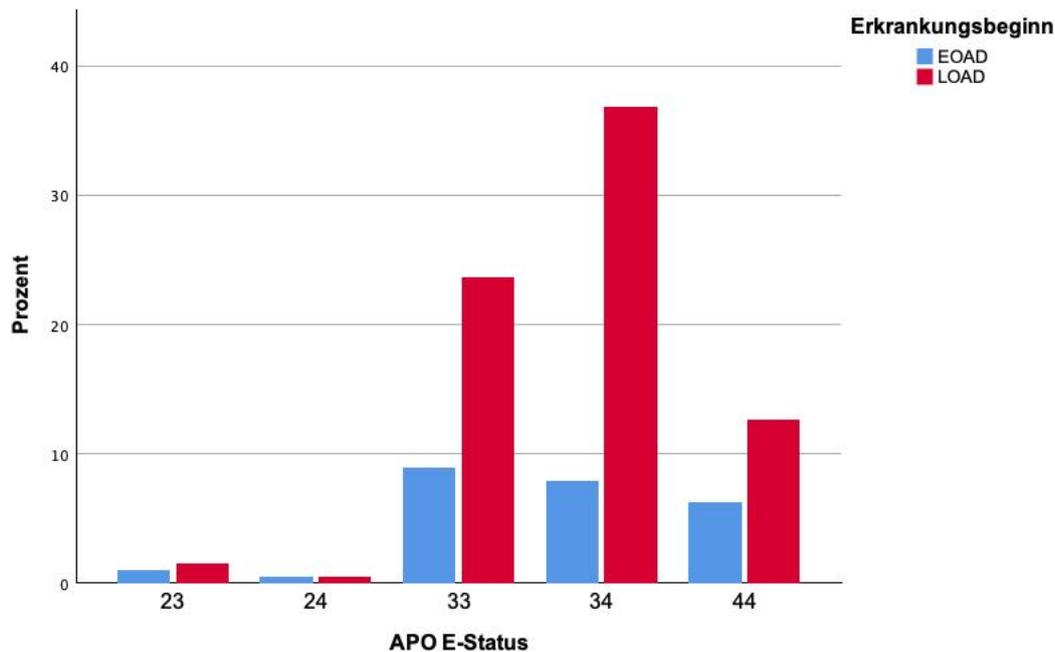


Abb. 1: APO E-Genotyp, prozentuale Aufteilung nach Erkrankungsbeginn. EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease, APO E = Apolipoprotein E

Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der verschiedenen APO E-Genotypen zwischen den beiden Gruppen. Dies basiert auf dem Chi-Quadrat-Test. Das mit einem hohen Erkrankungsrisiko assoziierte Allel APO E4 ist in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn häufiger vertreten. Homozygotie für das Allel APO E4 ist häufiger in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn. Die Verteilung sowie die p-Werte der durchgeführten Chi-Quadrat-Tests sind der folgenden Tabelle zu entnehmen (Tab. 4). Außerdem sind die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Allele E2, E3 und E4 dargestellt. Betrachtet man diese, stellt man fest, dass E2 prozentual häufiger bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn vorliegt, während E3 und E4 prozentual bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn häufiger sind.

Tab. 4: APO E-Genotyp nach Erkrankungsbeginn mit p-Werten der Chi-Quadrat-Tests. APO E = Apolipoprotein E, EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease

Genotyp	EOAD	LOAD	p
Typ E2/E3	2 (4,3 %)	3 (2,1 %)	0,260
Typ E2/E4	1 (2,1 %)	1 (0,7 %)	
Typ E3/E3	17 (36,2 %)	45 (31,5 %)	
Typ E3/E4	15 (31,9 %)	70 (49,0 %)	
Typ E4/E4	12 (25,5 %)	24 (16,8 %)	
E2 nicht vorhanden	44 (93,6 %)	139 (97,2 %)	0,493
E2 vorhanden	3 (6,4 %)	4 (2,8 %)	
E3 nicht vorhanden	13 (27,7 %)	25 (17,5 %)	0,193
E3 vorhanden	34 (72,3 %)	118 (82,5 %)	
E4 nicht vorhanden	19 (40,4 %)	48 (33,6 %)	0,498
E4 vorhanden	28 (59,6 %)	95 (66,4 %)	

Um die Fragestellung weiter zu verfolgen, ob der APO E-Status mit dem Erkrankungsalter zusammenhängt, erfolgte die Analyse des Datensatzes mittels des Kruskal-Wallis-Tests. Dieser zeigt, dass das Erkrankungsalter vom APO E-Status beeinflusst wird ($p = 0,04$). Anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) ergaben, dass signifikante Unterschiede des Erkrankungsalters lediglich zwischen den Genotypen 33 und 44 sowie 34 und 44 bestehen. So kann man schlussfolgern, dass bei Patienten mit diesen Genotypen das genetische Profil Auswirkungen auf das Erkrankungsalter hat. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Ermittlung der angepassten Signifikanz zur Vermeidung eines Fehlers erster Art das Signifikanzniveau nicht mehr erreicht wird. Die Auswertung des Kruskal-Wallis-Tests und der paarweise Vergleich können den folgenden Tabellen entnommen werden (Tab. 5 und 6).

Tab. 5: Einfluss des APO E-Status auf das Erkrankungsalter in der Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test. APO E = Apolipoprotein E

Gesamtzahl	190
Teststatistik	10,003 ^a
Freiheitsgrad	4
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,040

a. Die Teststatistik wird für Bindungen angepasst.

Tab. 6: Paarweise Vergleiche der APO E-Genotypen. APO E = Apolipoprotein E

	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Anp. Sig. ^a
24-23	14,950	45,951	,325	,745	1,000
24-44	-27,111	39,900	-,679	,497	1,000
24-33	-50,911	39,458	-1,290	,197	1,000
24-34	-55,003	39,290	-1,400	,162	1,000
23-44	-12,161	26,212	-,464	,643	1,000
23-33	-35,961	25,533	-1,408	,159	1,000
23-34	-40,053	25,274	-1,585	,113	1,000
44-33	23,800	11,508	2,068	,039	,386
44-34	27,892	10,922	2,554	,011	,107
33-34	-4,092	9,173	-,446	,656	1,000

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind.

Asymptotische Signifikanzen (2-seitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

In der folgenden Abbildung und Tabelle wird die Verteilung der Genotypen in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter dargestellt (Abb. 2 und Tab. 7). Bei der Betrachtung des Boxplots erkennt man, dass die Patienten mit den Genotypen 23 und 24 im Mittel ein jüngeres Erkrankungsalter aufweisen als Patienten mit den Genotypen 33, 34 und 44. Einschränkend ist hierbei zu bemerken, dass nur bei sehr wenigen Patienten aus dem untersuchten

Kollektiv ein Allel E2 vorliegt ($n = 7$). Mittelwert und Median des Erkrankungsalters sind von den drei quantitativ häufigen Genotypen 33, 34 und 44 am niedrigsten bei Patienten mit dem Genotyp 44 (Mittelwert = 67,28, Median = 68). Interessanterweise ist jedoch das Minimum des Erkrankungsalters höher als bei allen anderen Genotypen: der jüngste Patient mit dem Genotyp 44 war zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits 55 Jahre alt, während die anderen vertretenen Genotypen auch bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn auftraten, die schon im Alter von 47 (Genotyp 24), 48 (Genotyp 33), 49 (Genotyp 43) und 51 (Genotyp 23) Jahren erkrankten.

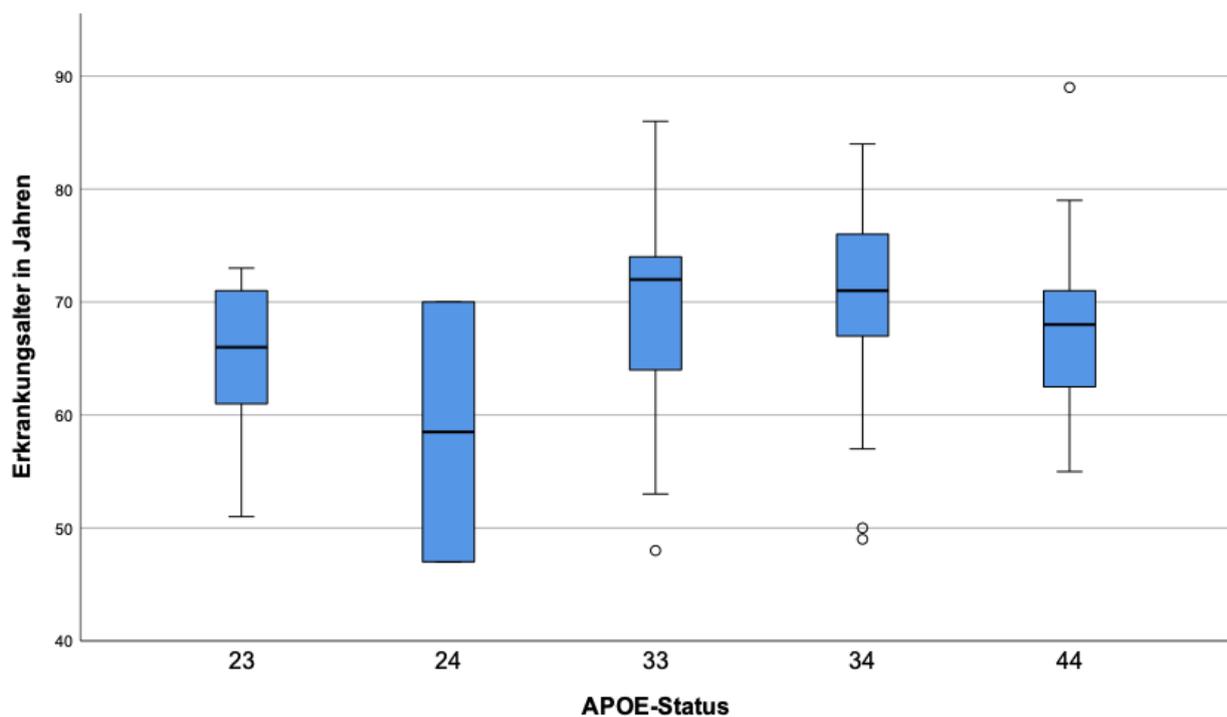


Abb. 2: APO E-Status in Abhängigkeit vom geschätzten Erkrankungsalter in Jahren. APO E = Apolipoprotein E

Tab. 7: Deskriptive Darstellung des Erkrankungsalters aufgeteilt nach APO E-Genotyp. APO E = Apolipoprotein E

APO E-Status	Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Median	Min.	Max.	Varianz
23	64,40	5	8,820	66,00	51	73	77,800
24	58,50	2	16,263	58,50	47	70	264,500
33	69,40	62	7,898	72,00	48	86	62,376
34	70,44	85	6,741	71,00	49	84	45,439
44	67,28	36	6,856	68,00	55	89	47,006
Gesamt	69,22	190	7,437	70,00	47	89	55,302

Zusätzlich wurde der Datensatz getrennt nach Erkrankungsbeginn dahingehend untersucht, ob das Erkrankungsalter abhängig vom Vorliegen eines APO E4 Allels ist. In der linearen Regression lässt sich feststellen, dass in der Gruppe der Alzheimer-Patienten mit frühem Beginn das durchschnittliche Alter der Patienten 58,579 Jahre beträgt. Nach dieser Regression sind die Patienten, die APO E4 Allelträger sind, bei Erkrankungsbeginn 1,207 Jahre älter als diejenigen, bei denen kein APO E4 Allel vorhanden ist. Der Regressionskoeffizient ist positiv, so dass das Vorliegen eines APO E4 Allels innerhalb der Kohorte der Patienten mit frühem Krankheitsbeginn zu einem späteren Erkrankungsbeginn führt. Die lineare Regressionsanalyse für die Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn ergibt ein durchschnittliches Alter von 73,167 Jahren. Hier ist der Regressionskoeffizient negativ und die Patienten, bei denen ein APO E4 Allel vorliegt, erkranken 1,040 Jahre früher als diejenigen, die über kein APO E4 Allel verfügen. Aus den dargelegten Ergebnissen kann man den Schluss ziehen, dass das Vorliegen eines APO E4 Allels in Abhängigkeit vom Erkrankungsbeginn einen gegenteiligen Effekt bewirkt. Die niedrige Varianz R-Quadrat indiziert jedoch, dass hier weitere Faktoren eine Rolle spielen und nicht das Vorliegen eines APO E4 Allels allein das Erkrankungsalter determiniert. Die adverse Entwicklung des Erkrankungsalters erweist sich in der ANOVA-Tabelle als statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 8).

Tab. 8: Lineare Regressionsanalysen des Erkrankungsalters in Zusammenhang mit dem Vorliegen eines APO E4 Allels. APO E = Apolipoprotein E, EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease

	EOAD	LOAD
Varianz R-Quadrat	0,016	0,011
F-Wert	0,710	1,515
Regressionskoeffizient B	1,207	-1,040
Signifikanz von B	0,404	0,220
Standardfehler	1,433	0,845
Konstante	58,579	73,167

4.1.2 Familiäre Vorbelastung

Anamnestisch wurde eruiert, ob weitere Familienmitglieder an Demenzen erkrankt sind oder waren. Dabei wurde zwischen engen Angehörigen und entfernter Verwandtschaft unterschieden. Als enge Angehörige wurden Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) bezeichnet, der erweiterten Verwandtschaft zugerechnet wurden Verwandte zweiten und dritten Grades, d.h. Großeltern, Tanten, Onkel, Großtanten/-onkel und Cousins/Cousinen. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn lag in 56 % der Fälle eine familiäre Prädisposition vor (n = 28). Davon waren 20 Angehörige ersten Grades und 8 Angehörige entfernteren Verwandtschaftsgrades. In der Kohorte der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn gaben 51,6 % (n = 79) der Betroffenen an, dass Angehörige ebenfalls an Demenzen erkrankt seien. Hiervon waren 56 Angehörige ersten Grades und 23 Angehörige zweiten oder dritten Grades. In der Auswertung mittels Chi-Quadrat-Tests werden keine signifikanten Unterschiede in der familiären Vorbelastung festgestellt (p = 0,731 für engere Verwandtschaft, p = 0,910 für erweiterte Verwandtschaft).

4.2 Neuropsychologische Testungen

Im Folgenden werden die statistischen Analysen der neuropsychologischen Testungen dargestellt.

4.2.1 MMSE

Der MMSE wurde bei den meisten Patienten mehrfach erhoben. Die Anzahl der erfolgten Testungen sowie weitere deskriptive Parameter können der folgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 9). Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Diese Ergebnisse sind ebenfalls in einer Tabelle zusammengefasst (Tab. 10). Zusätzlich zu den einzeln erfolgten MMSE-Testungen ist auch das Ergebnis des Untertests aus der CERAD-Testbatterie aufgeführt. Die erzielte Punktzahl im MMSE wich zu keinem der Testzeitpunkte signifikant zwischen Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn und spätem Beginn ab. Die Tatsache, dass die erreichte Punktzahl im MMSE im Rahmen der CERAD-Testbatterie bei beiden Gruppen höher ist als in den Einzeltestungen, ist womöglich auf einen Lerneffekt zurückzuführen, da die CERAD-Testung in den meisten Fällen zeitnah nach der Ersttestung stattfand. Da zum Teil bis zu sechs MMSE-Testungen beim gleichen Patienten durchgeführt wurden, konnte der zeitliche Verlauf beurteilt werden. Ob ein rascherer kognitiver Abbau vorlag, wurde zunächst mittels eines Signifikanztests zwischen der ersten und der vierten MMSE-Testung überprüft. Es zeigte sich das folgende Ergebnis: In der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn sank die erreichte Punktzahl im MMSE im Median um -6,50 (-7,00 - -5,25) und in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn um -8,00 (-9,00 - -6,75) Punkte. Der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der beiden Gruppen ergibt $p = 0,072$; es besteht somit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Verkompliziert wurde die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs durch die teils stark variablen Zeitabstände, in denen die einzelnen Testungen bei verschiedenen Patienten durchgeführt wurden. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde aus den Zeitpunkten der ersten, der zweiten und der Testung im Rahmen der CERAD-Testbatterie der größtmögliche Zeitabstand ermittelt. Diese zeitliche Differenz fungierte als unabhängige Variable bei der Berechnung einer linearen Regressionsanalyse. Regressionsanalysen zur Beurteilung der Entwicklung der Ergebnisse im MMSE wurden für Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn und für Alzheimer-Patienten mit spätem Beginn getrennt voneinander durchgeführt. Für die Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn ergab sich ein Regressionskoeffizient von $B = -0,82$, d.h. dass mit jedem zusätzlichen Krankheitsjahr der MMSE um durchschnittlich 0,82 Punkte absank. In der Gruppe der Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn ergab sich

ein Regressionskoeffizient von $B = -1,14$, d.h. dass in dieser Gruppe mit jedem zusätzlichen Krankheitsjahr der MMSE um 1,14 Punkte abfiel. Der MMSE fällt also in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn im Zeitverlauf stärker ab als in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn. Um zu prüfen, ob sich der zeitliche Verlauf signifikant zwischen den beiden Gruppen unterscheidet, wurde zusätzlich eine Interaktion zwischen Erkrankungsbeginn und Zeit erstellt. Die Interaktion ergab einen p-Wert von $p = 0,489$, so dass die Nullhypothese, dass sich der zeitliche Verlauf zwischen den beiden Patientengruppen nicht voneinander unterscheidet, beibehalten wird. Zur Veranschaulichung dieser Ergebnisse dient folgende Graphik (Abb. 3). Im Streudiagramm ist für beide Gruppen getrennt voneinander ersichtlich, dass die Regressionsgerade eine negative Steigung hat und somit unabhängig vom Erkrankungsbeginn im Verlauf eine Verschlechterung der kognitiven Leistung im MMSE auftritt. Im Falle der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn verläuft diese Regressionsgerade etwas steiler als in der Vergleichsgruppe.

Tab. 9: Mittelwerte der erzielten Punktzahl im MMSE zu verschiedenen Zeitpunkten mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum nach Erkrankungsbeginn. MMSE = Mini-Mental-State-Examination, EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease

Erkrankungsbeginn		MMSE 1	MMSE 2	MMSE 3	MMSE 4	MMSE 5
EOAD	Mittelwert	20,28	21,26	20,83	16,50	12,00
	N	39	19	12	6	2
	Std.-Abwei- chung	5,717	5,465	4,509	8,313	8,485
	Minimum	11	8	10	5	6
	Maximum	30	30	26	28	18
LOAD	Mittelwert	21,59	20,19	18,83	14,25	10,00
	N	107	52	24	12	1
	Std.-Abwei- chung	5,104	5,176	5,530	5,083	.
	Minimum	5	3	2	6	10
	Maximum	30	28	27	26	10
Insgesamt	Mittelwert	21,24	20,48	19,50	15,00	11,33
	N	146	71	36	18	3
	Std.-Abwei- chung	5,287	5,237	5,235	6,183	6,110
	Minimum	5	3	2	5	6
	Maximum	30	30	27	28	18

Tab. 10: Ergebnisse im MMSE nach Erkrankungsbeginn. MMSE = Mini-Mental-State-Examination, EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease, CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

MMSE	EOAD	LOAD	p
1	21 (15,00-25,00)	22 (18,00-25,00)	0,193
2	22 (20,00-24,50)	20,5 (17,00-24,00)	0,329
3	21 (18,50-24,75)	19 (16,00-23,00)	0,212
4	16 (9,50-24,25)	14,5 (11,25-16,75)	0,616
5	12 (6,00-NA)	10 (10,00-10,00)	1
CERAD	23 (20,00-28,00)	24 (20,25-26,00)	0,772

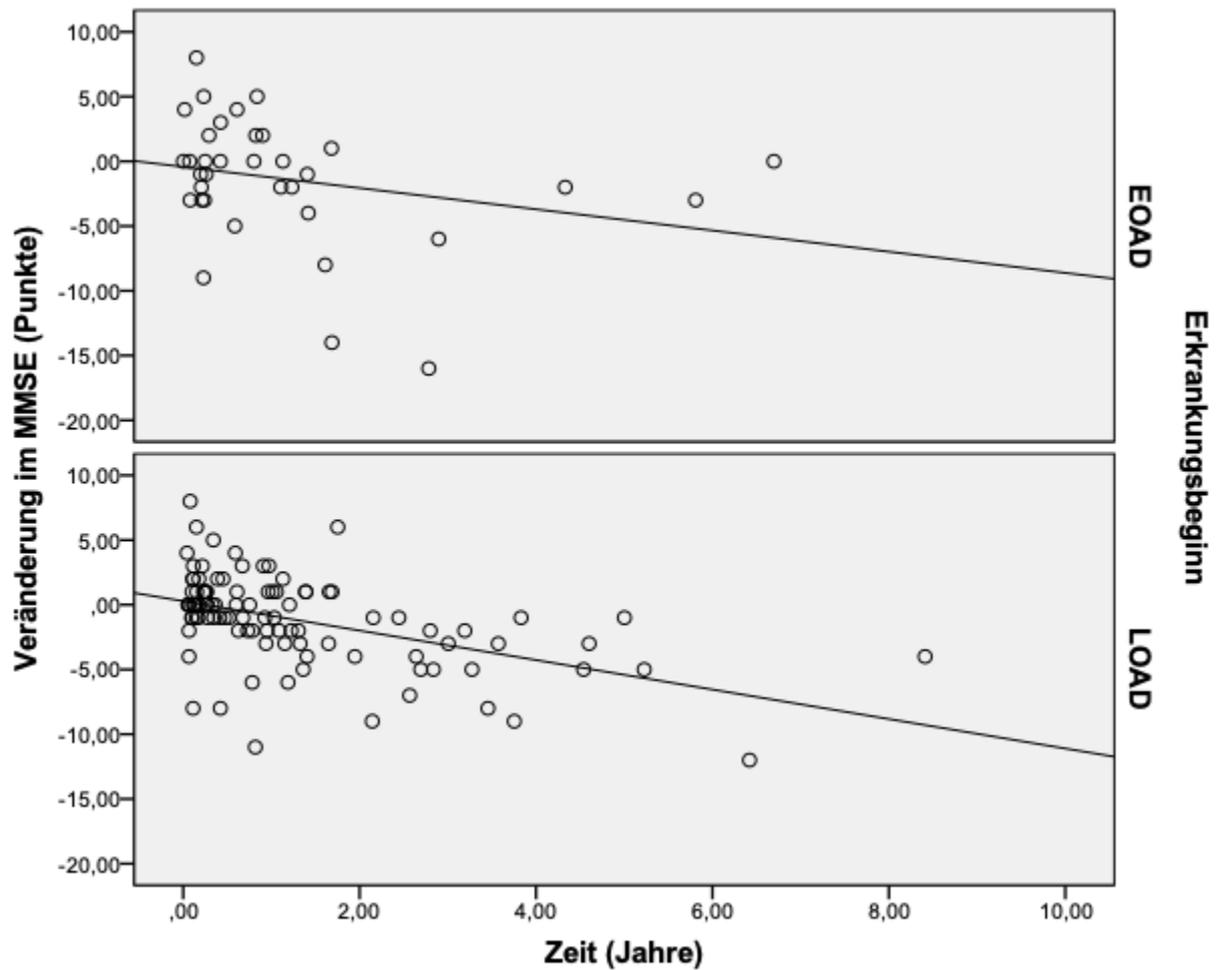


Abb. 3: Streudiagramm des zeitlichen Verlaufs der Ergebnisse im MMSE nach Erkrankungsbeginn. MMSE = Mini-Mental-State-Examination, EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease. Regressionskoeffizient B: EOAD = -0,82, LOAD = -1,14

4.2.2 Uhrentest

Der Uhrentest wurde bei 21 Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn durchgeführt (42 %). Von den Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn wurden 48 getestet (31,4 %). Der Mann-Whitney-U-Test zeigt mit einem p-Wert von 0,152 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tab. 11).

Tab. 11: Ergebnisse im Uhrentest nach Erkrankungsbeginn. EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease

	EOAD	LOAD	p
Anzahl n (%)	21 (42%)	48 (31,4%)	
Median	7,00 (4,00-10,00)	5,00 (3,00-9,00)	0,152

4.2.3 SIDAM

Im SIDAM-Score wurde eine Differenzierung in die drei Schweregrade keine kognitive Störung, leichte kognitive Störung und Demenz vorgenommen. Diese wurden in einer Kreuztabelle für die beiden Altersgruppen miteinander verglichen (Tab. 12). Mittels Chi-Quadrat-Tests konnten bei einem p-Wert von 0,206 keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem und spätem Beginn nachgewiesen werden. Auch in der Betrachtung der erreichten Punktzahl mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests bei ordinalem Skalenniveau wies ein p-Wert von 0,941 keine Unterschiede von statistischer Bedeutung nach.

Tab. 12: Schweregradeinteilung der kognitiven Einschränkungen im SIDAM-Score nach Erkrankungsbeginn. SIDAM = Structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, Multiinfarct dementia and dementias of other etiology, EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease

			EOAD	LOAD	Gesamt
Schweregrad	Demenz	Anzahl	8	20	28
		Erwartete Anzahl	6,8	21,2	28,0
		% innerhalb von Erkrankungsbeginn	36,4 %	29,0 %	30,8 %
	leichte kognitive Störung	Anzahl	8	39	47
		Erwartete Anzahl	11,4	35,6	47,0
		% innerhalb von Erkrankungsbeginn	36,4 %	56,5 %	51,6 %
	keine kognitive Störung	Anzahl	6	10	16
		Erwartete Anzahl	3,9	12,1	16,0
		% innerhalb von Erkrankungsbeginn	27,3 %	14,5 %	17,6 %
Gesamt	Anzahl		22	69	91
	Erwartete Anzahl		22,0	69,0	91,0
	% innerhalb von Erkrankungsbeginn		100,0 %	100,0 %	100,0 %

4.2.4 WMS-R Zahlenspanne

Die Ergebnisse der Untertests der Wechsler-Memory-Scale Zahlenspanne vorwärts und rückwärts lagen als Rohwerte und Prozentränge vor und wurden zur Vereinfachung der statistischen Auswertung anhand einer Normalverteilung in z-Werte transformiert. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Sowohl die Ergebnisse in der Zahlenspanne vorwärts als auch der Zahlenspanne rückwärts unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Altersgruppen. Die p-Werte können der folgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 13). Zur Veranschaulichung dienen zwei Boxplots (Abb. 4 und 5). Die Streuung der Ergebnisse ist sowohl in der Zahlenspanne vorwärts als auch in der Zahlenspanne rückwärts in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn geringer als in der Vergleichsgruppe.

Tab. 13: Ergebnisse in der WMS-R nach Erkrankungsbeginn. WMS-R = Wechsler Memory Scale Revised Edition, EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease

WMS-R	EOAD	LOAD	p
Zahlenspanne vorwärts	-0,58 (-1,32-0,71)	-0,58 (1,04-0,08)	0,658
Zahlenspanne rückwärts	-1,17 (-1,64-0,08)	-1,13 (-1,64-0,08)	0,700

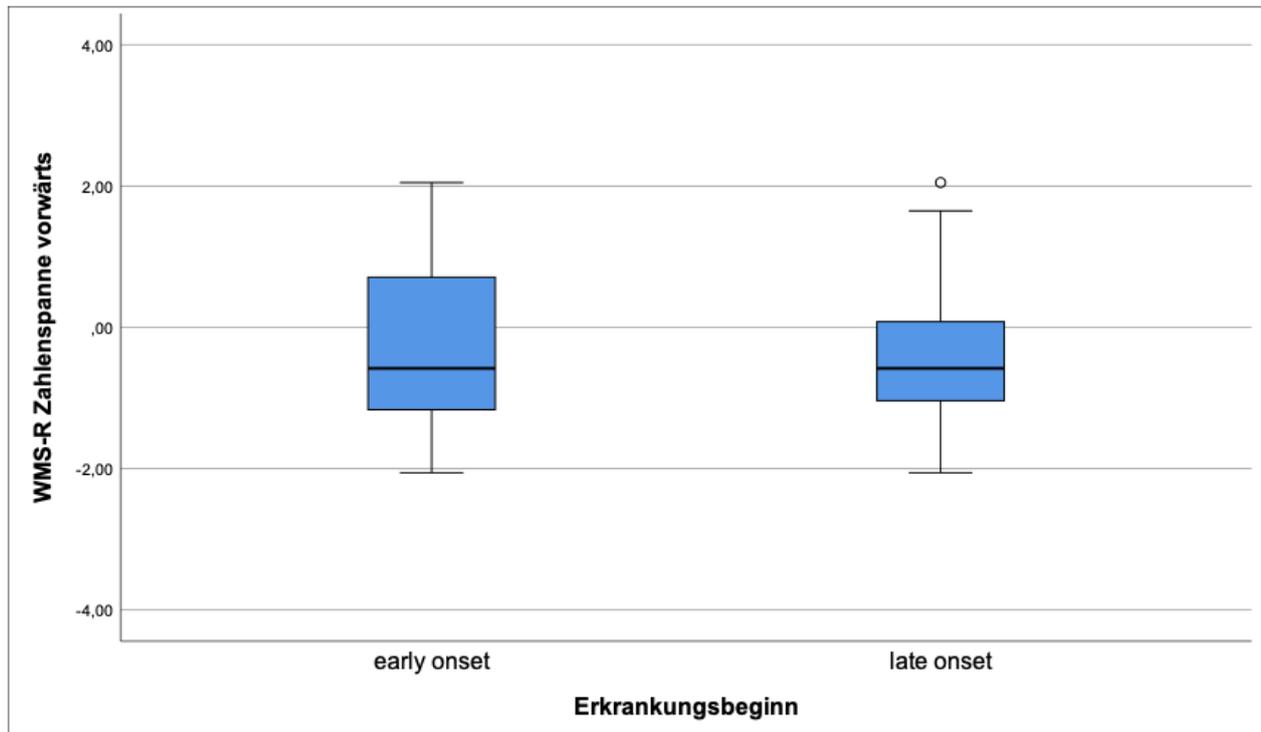


Abb. 4: z-Werte der WMS-R Zahlenspanne vorwärts aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot. WMS-R = Wechsler Memory Scale Revised Edition. Stichprobengröße n: early onset = 36, late onset = 112. Median: early onset = -0,58, late onset = -0,58. Mittelwert: early onset = -0,42, late onset = -0,48. Standardabweichung: early onset = 1,1, late onset = 0,9. Interquartilbereich: early onset = 2, late onset = 1,1

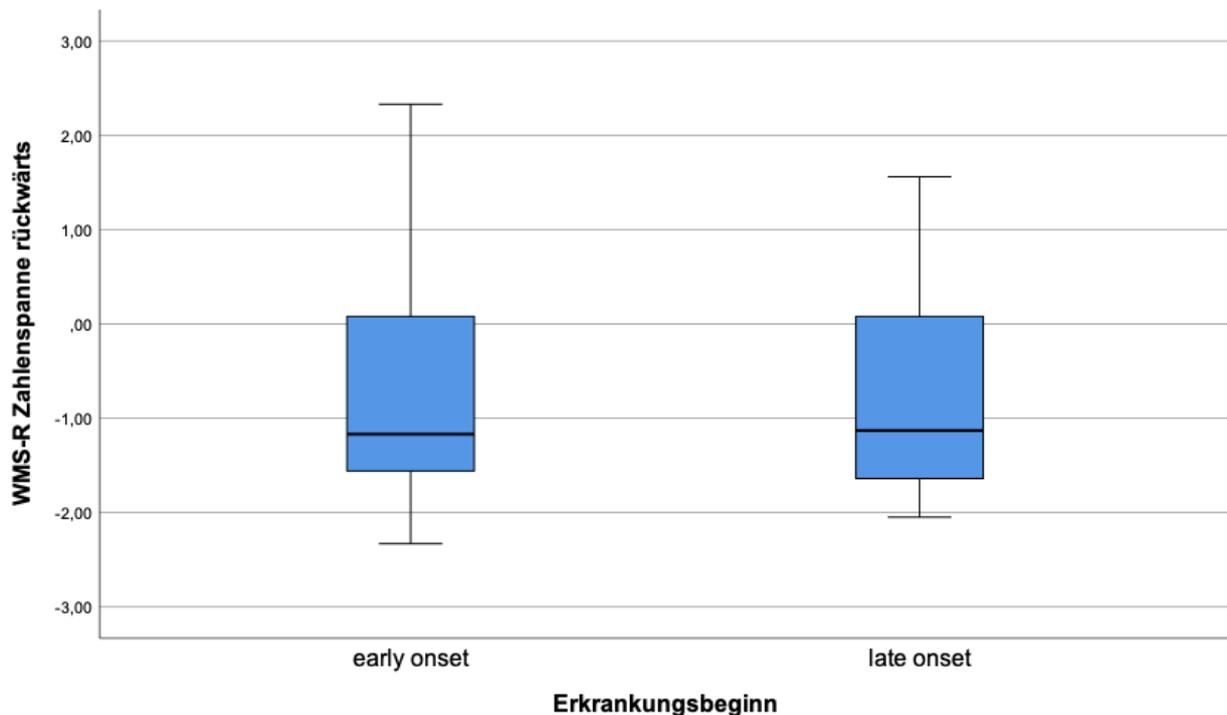


Abb. 5: z-Werte der WMS-R Zahlenspanne rückwärts aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot. WMS-R = Wechsler Memory Scale Revised Edition. Stichprobengröße n: early onset = 35, late onset = 108. Median: early onset = -1,17, late onset = -1,13. Mittelwert: early onset = -0,7, late onset = -0,8. Standardabweichung: early onset = 1,2, late onset = 0,84. Interquartilbereich: early onset = 1,72, late onset = 1,72

4.2.5 Depressionsskalen

118 Probanden erhielten eine Screeninguntersuchung auf depressive Symptomatik. Hierzu wurde bei 79 Patienten die Geriatrische Depressionsskala nach Yesavage verwendet, davon 20 Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn und 59 Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Bei 39 Patienten erfolgte die Testung auf depressive Symptomatik mithilfe des Beck-Depressions-Inventars. Davon waren 15 Patienten betroffen von Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn, 24 Patienten von Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Im Mann-Whitney-U-Test war die Verteilung in beiden Testverfahren identisch. Für das Beck-Depressions-Inventar wurde ein p-Wert von 0,921 ermittelt, für die Geriatrische Depressionsskala betrug der p-Wert 0,452. Die Aufteilung kann den folgenden beiden Boxplots entnommen werden und wird anschließend in einer Tabelle zusammengefasst (Abb. 6 und 7, Tab. 14).

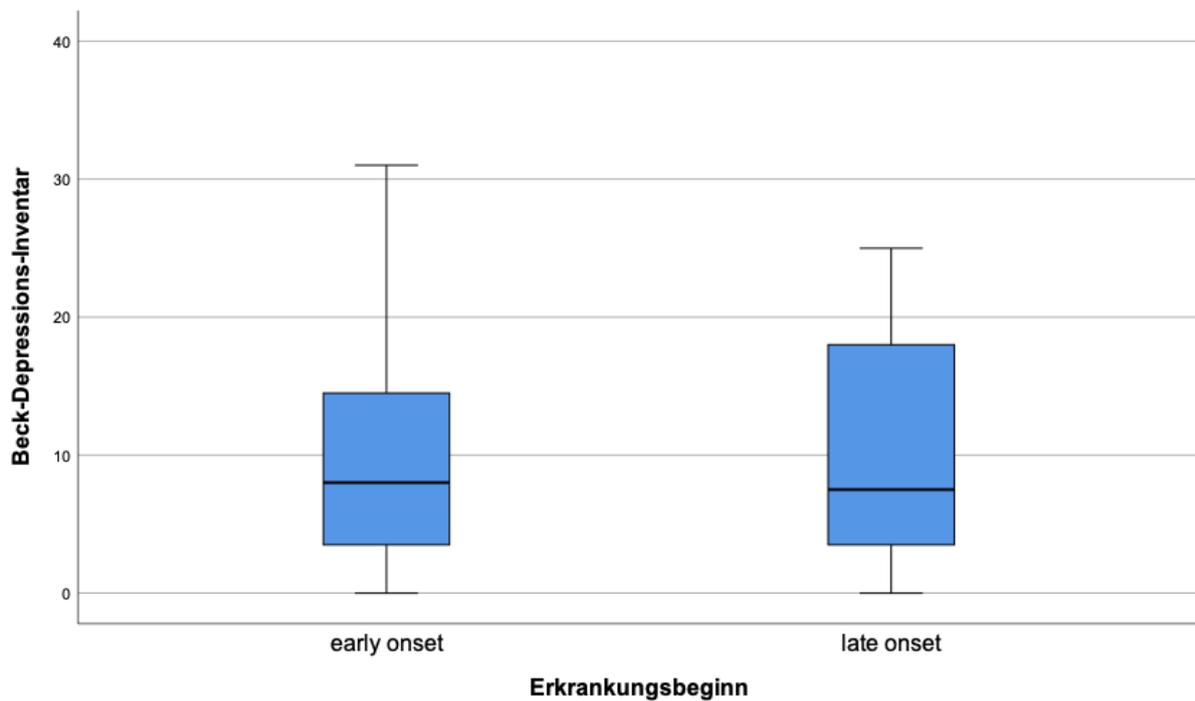


Abb. 6: Boxplot der Verteilung der Ergebnisse im Beck-Depressions-Inventar in Punkten nach Erkrankungsbeginn. Stichprobengröße n : early onset = 15, late onset = 24. Median: early onset = 8, late onset = 7,5. Mittelwert: early onset = 10,1, late onset = 9,9. Standardabweichung: early onset = 8,5, late onset = 8,2. Interquartilbereich: early onset = 15, late onset = 15

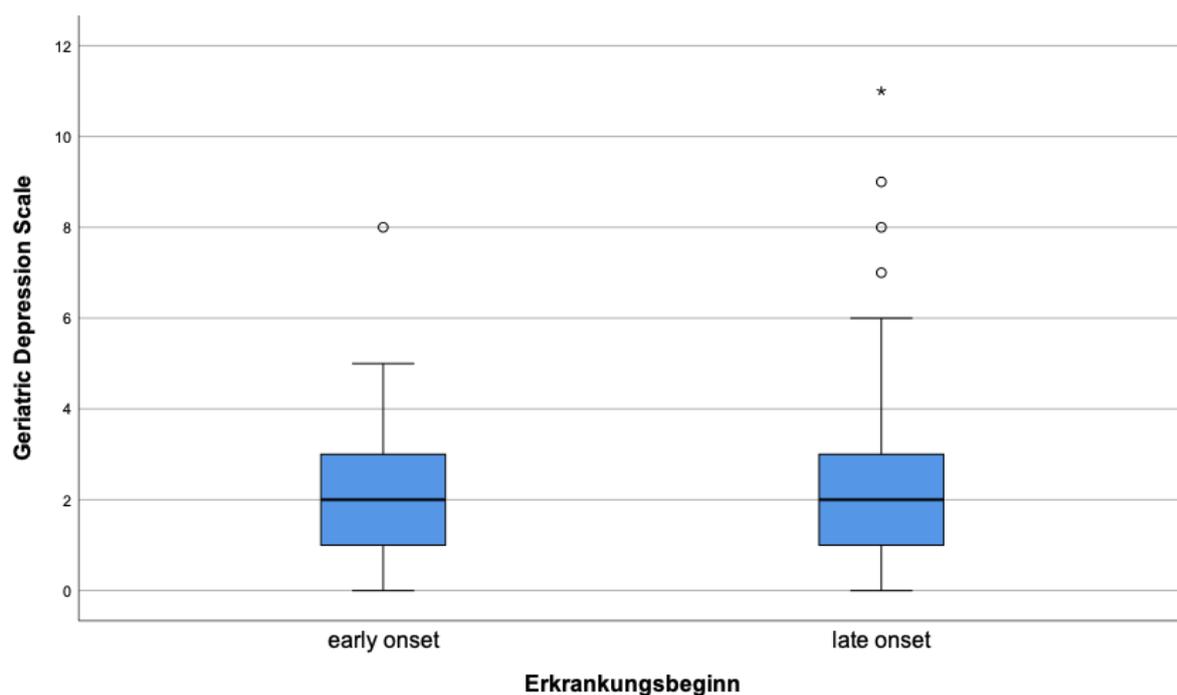


Abb. 7: Boxplot der Verteilung der Ergebnisse in der Geriatrischen Depressionsskala in Punkten nach Erkrankungsbeginn. Stichprobengröße n: early onset = 20, late onset = 59. Median: early onset = 2, late onset = 2. Mittelwert: early onset = 2,5, late onset = 2,3. Standardabweichung: early onset = 1,9, late onset = 2,3. Interquartilbereich: early onset = 2, late onset = 2

Tab. 14: Ergebnisse der Depressionsskalen nach Erkrankungsbeginn. EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease, BDI = Beck-Depressions-Inventar, GDS = Geriatric Depression Scale

Depressionsskala	EOAD	LOAD	p
BDI	8,00 (3,00-18,00)	7,50 (3,25-18,50)	0,921
GDS	2,00 (1,00-3,00)	2,00 (1,00-3,00)	0,452

4.2.6 Intelligenztests

Bei insgesamt 147 Probanden wurde der Intelligenzquotient ermittelt. Der Mittelwert der EOAD-Kohorte lag bei $103,2 \pm 15,96$, der der LOAD-Kohorte bei $102,5 \pm 16,68$. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des prämorbidem Intelligenzniveaus. Der p-Wert des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests lag bei 0,813. Im Einzelnen wurden die Ergebnisse im MWT-B und im WST miteinander verglichen. Diese können der folgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 15).

Tab. 15: Ergebnisse der Intelligenztests nach Erkrankungsbeginn. EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease, MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, WST = Wortschatztest

Intelligenztest	EOAD	LOAD	p
MWT-B	29,00 (23,75 – 33,00)	30,00 (26,00 – 32,00)	0,952
WST	31,00 (26,50 – 36,00)	31,00 (24,25 – 35,00)	0,959

4.2.7 DemTect

Der DemTect wurde lediglich bei 20 Patienten erhoben, davon 5 Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn (das entspricht 10 % der Kohorte) und 15 Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (9,8 % aller untersuchten LOAD-Patienten). Im Mann-Whitney-U-Test wurde ein p-Wert von 0,612 ermittelt, somit liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor. Im folgenden Boxplot lässt sich ablesen, dass in der Gruppe der Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn eine breitere Streuung der erreichten Punktzahl auftrat (Abb. 8). Der Median war niedriger als in der Vergleichsgruppe.

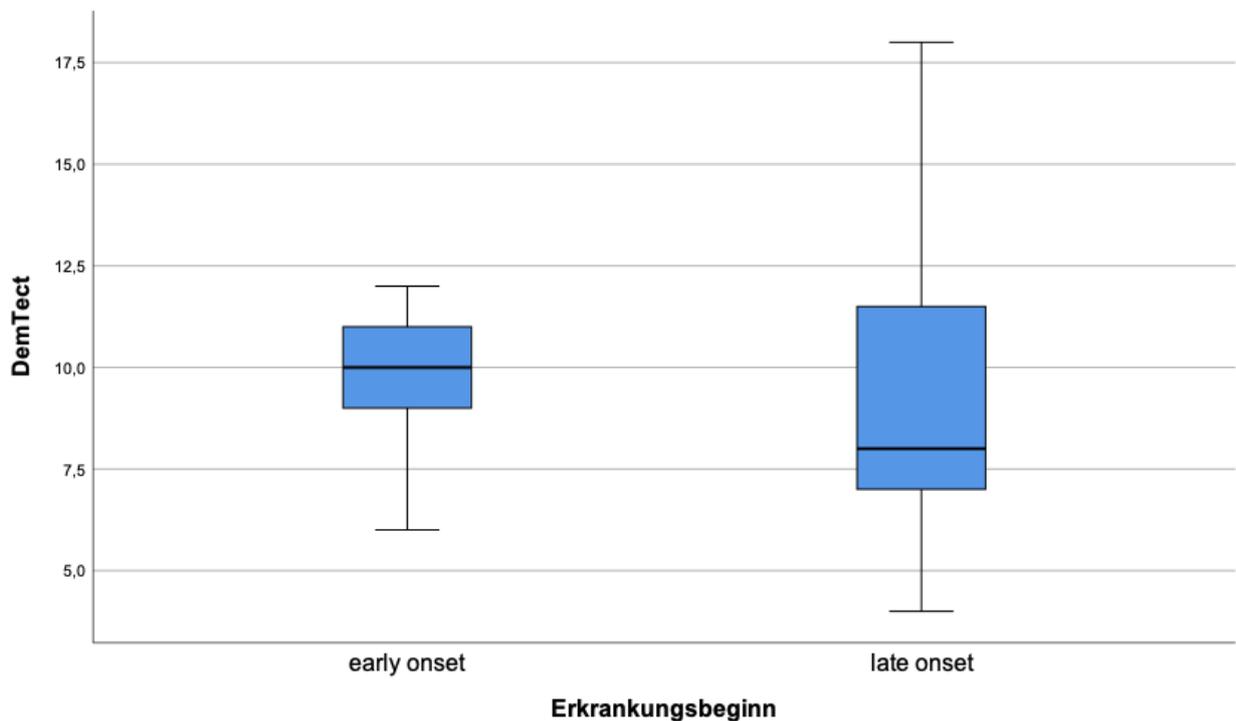


Abb. 8: Boxplot der Verteilung der Ergebnisse im DemTect in Punkten nach Erkrankungsbeginn. DemTect = Demenz-Detektions-Test. Stichprobengröße n: early onset = 5, late onset = 15. Median: early onset = 10, late onset = 8. Mittelwert: early onset = 9,6, late onset = 9,2. Standardabweichung: early onset = 2,3, late onset = 3,5. Interquartilbereich: early onset = 4, late onset = 5

4.2.8 CERAD

Um zu untersuchen, ob sich die Gruppen der Alzheimer-Patienten mit frühem und mit spätem Krankheitsbeginn hinsichtlich der CERAD-Subtests unterscheiden, wurden die CERAD-Subtests zunächst auf eine Normalverteilung geprüft. Hierzu wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Es ergab sich, dass die CERAD-Subtests keine Normalverteilung aufwiesen. Daher wurde ein Mann-Whitney-U-Test berechnet, um zu prüfen, ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Subtests voneinander unterscheiden. Die folgende Tabelle zeigt für jeden der CERAD-Subtests den Median und die Interquartilsspanne getrennt für die beiden Gruppen (Tab. 16). Zusätzlich ist der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests dargestellt.

Tab. 16: Ergebnisse in den Subtests der CERAD-Testbatterie nach Erkrankungsbeginn mit p-Werten der Mann-Whitney-U-Tests. CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease, MMSE = Mini-Mental-State-Examination

Subtest	EOAD	LOAD	p
Semantische Flüssigkeit	-2,10 (-2,70 - -0,58)	-1,40 (-2,20 - -0,70)	0,115
Boston Naming Test	-0,75 (-1,52 - 0,62)	-0,90 (-1,80 - -0,10)	0,753
MMSE	-4,10 (-5,38 - -1,43)	-3,30 (-4,60 - -2,15)	0,378
Wortliste Lernen	-2,60 (-4,18 - -1,33)	-2,40 (-3,38 - -1,50)	0,392
Wortliste Lerndurchgang 1	-1,65 (-3,00 - -0,70)	-1,30 (-2,10 - -0,72)	0,327
Wortliste Lerndurchgang 2	-2,25 (-3,27 - -1,07)	-1,80 (-2,80 - -1,20)	0,360
Wortliste Lerndurchgang 3	-2,40 (-3,88 - -1,35)	-2,35 (-3,30 - -1,40)	0,792
Wortliste Abrufen	-3,10 (-3,50 - -1,40)	-2,40 (-3,10 - -1,42)	0,097
Wortliste Intrusionen	-1,15 (-2,08 - 0,60)	-0,80 (-1,67 - 0,70)	0,048
Savings Wortliste	-3,00 (-4,20 - -1,65)	-2,30 (-3,10 - -0,90)	0,014
Diskriminabilität	-1,60 (-3,00 - -0,80)	-2,20 (-3,00 - -0,90)	0,470
Figuren Abzeichnen	-0,05 (-2,85 - 0,70)	-1,00 (-1,90 - 0,70)	0,693
Figuren Abrufen	-2,45 (-3,95 - -1,18)	-2,30 (-2,90 - -1,70)	0,301
Savings Figuren	-2,00 (-2,90 - -1,00)	-2,10 (-2,60 - -1,20)	0,977
S-Wörter	-0,80 (-1,70 - 0,30)	-0,50 (-1,15 - 0,35)	0,083
Trail Making Test A	-1,70 (-2,90 - 0,00)	-1,20 (-2,30 - -0,30)	0,481
Trail Making Test B	-2,10 (-2,90 - -0,35)	-1,60 (-2,20 - -0,70)	0,258
Trail Making Test B/A	-0,70 (-1,30 - 0,30)	-0,60 (-1,40 - 0,58)	0,965

Von den Untertests der CERAD-Testbatterie lassen sich wie in der Tabelle dargestellt in zwei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen: in der Wortliste Intrusionen ($p = 0,048$) sowie den Savings Wortliste ($p = 0,014$). Dies spricht für eine schlechtere Leistung der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn im Bereich der freien Reproduktion sowie für ein Abrufdefizit aus dem verbalen Arbeitsgedächtnis. In den übrigen Untertests muss die Nullhypothese akzeptiert werden. Die Mediane, die Interquartilsspannen und die p-Werte der einzelnen Tests können der Tabelle entnommen werden. Zu bemerken ist, dass der Abruf aus dem konstruktiven Gedächtnis (Savings Figuren) einen besonders hohen p-Wert von 0,977 liefert und somit auf keinen

Zusammenhang zwischen Erkrankungsalter und erzieltm Ergebnis schließen lässt. Dies deutet darauf hin, dass der Abruf verbaler Inhalte Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn wesentlich schwerer fällt als der Abruf nonverbaler visuokonstruktiver Inhalte. Auch im dritten Lerndurchgang der Wortliste zeigt ein hoher p-Wert von 0,792 an, dass sich die Ergebnisse von Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn nicht signifikant von denen der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn unterscheiden. Erst im zeitverzögerten Abruf werden Unterschiede offensichtlich.

4.3 Anamnestische Defizite

Die subjektiv führenden klinischen Defizite wurden in Kreuztabellen miteinander verglichen. Auffällig war ein prozentual häufigeres Auftreten von Defiziten in den Domänen Wortfindung, Sprachverständnis und sozialem Verhalten in der Gruppe der präsenilen Probanden. Auch Orientierungsstörungen wurden in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn häufiger angegeben. Die Planung und Durchführung komplexer Aufgaben (z.B. Bankgeschäfte) wurde von jüngeren Patienten bei Erstvorstellung eher als beeinträchtigt empfunden als von älteren. Wesensveränderungen wurden vermehrt von Patienten unter 65 Jahren und deren Angehörigen berichtet. In den Bereichen Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie Einschränkung in der Ausführung von Alltagsaktivitäten waren die Häufigkeitsangaben in beiden Patientengruppen sehr ähnlich. Auch eine Beeinträchtigung der Urteilsfähigkeit wurde von Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn ähnlich oft beklagt wie von Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Über Wahnerleben und Halluzinationen berichteten prozentual ähnliche viele Patienten beider Gruppen. Gleiches galt für motorische Auffälligkeiten bzw. Bewegungsstörungen. Die genauen Ergebnisse einschließlich der p-Werte der durchgeführten Chi-Quadrat-Tests können der folgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 17). Für jeden Bereich ist getrennt für früh und spät erkrankte Patienten mit Alzheimer-Krankheit die absolute und prozentuelle Häufigkeitsverteilung der Personen dargestellt, die in diesem Bereich Probleme aufweisen. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen nicht.

Tab. 17: Führende Symptomatik bei Erstvorstellung nach Erkrankungsbeginn mit p-Werten des Chi-Quadrat-Tests. EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease, KZG = Kurzzeitgedächtnis, LZG = Langzeitgedächtnis

Einschränkungen bei		EOAD	LOAD	p
KZG	Nein	3 (6,0 %)	4 (2,6 %)	0,489
	Ja	47 (94,0 %)	149 (97,4 %)	
LZG	Nein	32 (64,0 %)	99 (64,7 %)	1,000
	Ja	18 (36,0 %)	54 (35,3 %)	
Orientierung	Nein	15 (30,0 %)	68 (44,4 %)	0,101
	Ja	35 (70,0 %)	85 (55,6 %)	
Alltagstätigkeiten	Nein	37 (74,0 %)	119 (77,8 %)	0,721
	Ja	13 (26,0 %)	34 (22,2 %)	
soziales Verhalten	Nein	30 (60,0 %)	102 (66,7 %)	0,492
	Ja	20 (40,0 %)	51 (33,3 %)	
Wesensveränderung	Nein	26 (52,0 %)	99 (64,7 %)	0,151
	Ja	24 (48,0 %)	54 (35,3 %)	
Wortfindung	Nein	16 (32,0 %)	64 (41,8 %)	0,285
	Ja	34 (68,0 %)	89 (58,2 %)	
Sprachverständnis	Nein	39 (78,0 %)	127 (83,0 %)	0,558
	Ja	11 (22,0 %)	26 (17,0 %)	
Urteilsfähigkeit	Nein	45 (91,8 %)	140 (91,5 %)	1,000
	Ja	4 (8,2 %)	13 (8,5 %)	
Ausführung komplexer Aufgaben	Nein	17 (34,0 %)	70 (45,8 %)	0,196
	Ja	33 (66,0 %)	83 (54,2 %)	
Wahn / Halluzinationen	Nein	45 (91,8 %)	143 (93,5 %)	0,946
	Ja	4 (8,2 %)	10 (6,5 %)	
Bewegungsstörungen	Nein	44 (88,0 %)	137 (89,5 %)	0,966
	Ja	6 (12,0 %)	16 (10,5 %)	

4.4 Einfluss des APO E-Status auf neuropsychologische Testungen

Ergänzend zur isolierten Betrachtung eines Zusammenhangs zwischen der Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem oder spätem Beginn und den Ergebnissen in den o.g. Testungen wurde untersucht, ob der APO E-Status unabhängig vom Erkrankungsalter Einfluss auf das Abschneiden in den neuropsychologischen Tests hat. Hierzu wurden die CERAD-Subtests und der MMSE herangezogen. Es zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Genotyp und den erzielten Ergebnissen. Die durchgeführte Analyse kann der folgenden Tabelle entnommen werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind lediglich die Mediane und die p-Werte angeführt; auf die Abbildung der Interquartilsspanne wurde verzichtet. Homozygote APO E4-Träger schneiden im Vergleich zu den anderen Genotypen in den Subtests semantische Flüssigkeit, Wortliste Intrusionen, Figuren Abrufen und Savings Figuren am schlechtesten ab. Die teils gravierend unterdurchschnittlichen Ergebnisse der Patienten mit dem Genotyp 23 sind in Hinblick auf die lediglich fünf Patienten umfassende Gruppe kritisch zu hinterfragen und können nicht als repräsentativ gewertet werden. Auch der Genotyp 24 ist mit $n = 2$ sehr selten vertreten. Wenn man diese beiden Genotypen ausschließt, sind auch die Ergebnisse im MMSE (sowohl in der CERAD-Testung als auch als Einzeltestung), der Wortliste Lernen und in den drei Lerndurchgängen sowie in den Subtests Wortliste Intrusionen, Figuren Abrufen und S-Wörter am niedrigsten bei Patienten mit dem Genotyp 44. In den Savings Wortliste und der Diskriminabilität erzielten Patienten mit den Genotypen 33 und 34 schlechtere Ergebnisse. In der Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test unter Ausschluss der Genotypen 23 und 24 treten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Tab. 18: Ergebnisse in den Subtests der CERAD-Testbatterie (z-Werte) und dem MMSE (Punktzahl) nach APO E-Status mit p-Werten des Kruskal-Wallis-Tests. CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, MMSE = Mini-Mental-State-Examination, APO E = Apolipoprotein E, TMT = Trail Making Test

Variable	23	24	33	34	44	p
Semantische Flüssigkeit	-1,95	-1,95	-1,30	-1,35	-2,00	0,256
Boston Naming Test	-1,45	-1,50	-0,90	-0,80	-0,80	0,645
MMSE	-6,20	-3,10	-3,20	-3,00	-3,90	0,190
Wortliste Lernen	-3,70	-2,30	-2,10	-2,50	-2,95	0,403
Wortliste Lerndurchgang 1	-1,70	-0,70	-1,30	-1,30	-1,70	0,831
Wortliste Lerndurchgang 2	-3,10	-2,80	-1,50	-2,00	-2,30	0,146
Wortliste Lerndurchgang 3	-4,30	-2,20	-2,20	-2,30	-2,70	0,308
Wortliste Abrufen	-3,50	-2,20	-2,30	-2,50	-2,40	0,451
Wortliste Intrusionen	-1,20	0,70	-0,70	-0,65	-1,30	0,482
Savings Wortliste	-4,00	-2,60	-2,30	-2,50	-2,15	0,774
Diskriminabilität	-2,50	-0,70	-2,30	-2,20	-1,70	0,840
Figuren Abzeichnen	-0,90	-1,10	-1,20	-0,65	-0,80	0,919
Figuren Abrufen	-0,40	-1,00	-2,10	-2,45	-2,60	0,274
Savings Figuren	-0,50	-0,90	-1,80	-2,30	-1,95	0,293
S-Wörter	-1,10	-1,30	-0,50	-0,40	-0,70	0,689
TMT A	-3,00	-2,70	-1,35	-1,00	-1,45	0,112
TMT B	-2,40	-1,50	-1,70	-1,40	-1,85	0,693
TMT BA	-1,20	1,80	-0,40	-0,85	-0,20	0,443
MMSE	18,50	NA	22,00	23,00	21,00	0,685

4.5 Liquorprofile

Die im Liquor erhobenen Biomarker waren ausschlaggebend für die Patientenauswahl dieser Studie mit identischen Grenzwerten für beide Kohorten. Die folgende statistische Auswertung zeigt den Vergleich zwischen den beiden Gruppen, wobei berücksichtigt werden muss, dass alle Teilnehmenden die Grenzwerte bereits überschritten hatten und die Aussagekraft der statistischen Auswertung daher eingeschränkt ist. Limitierend kommt hinzu, dass das Messverfahren, das zur Auswertung der Liquorproben herangezogen wurde, im Zeitraum der Datenerhebung geändert wurde. In den Liquormarkern trat lediglich im Quotienten aus pTau und A β 42 ein statistisch relevanter Unterschied zwischen beiden Kohorten auf. Um zu untersuchen, ob die genannten Variablen in einer Gruppe stärkere Ausreißer aufweisen, wurde für die Variablen A β 40, A β 42, den Quotienten aus A β 40 und A β 42, Tau, pTau und den Quotienten aus pTau und A β 42 jeweils ein Boxplot getrennt für die beiden Gruppen erstellt (Abb. 9-14).

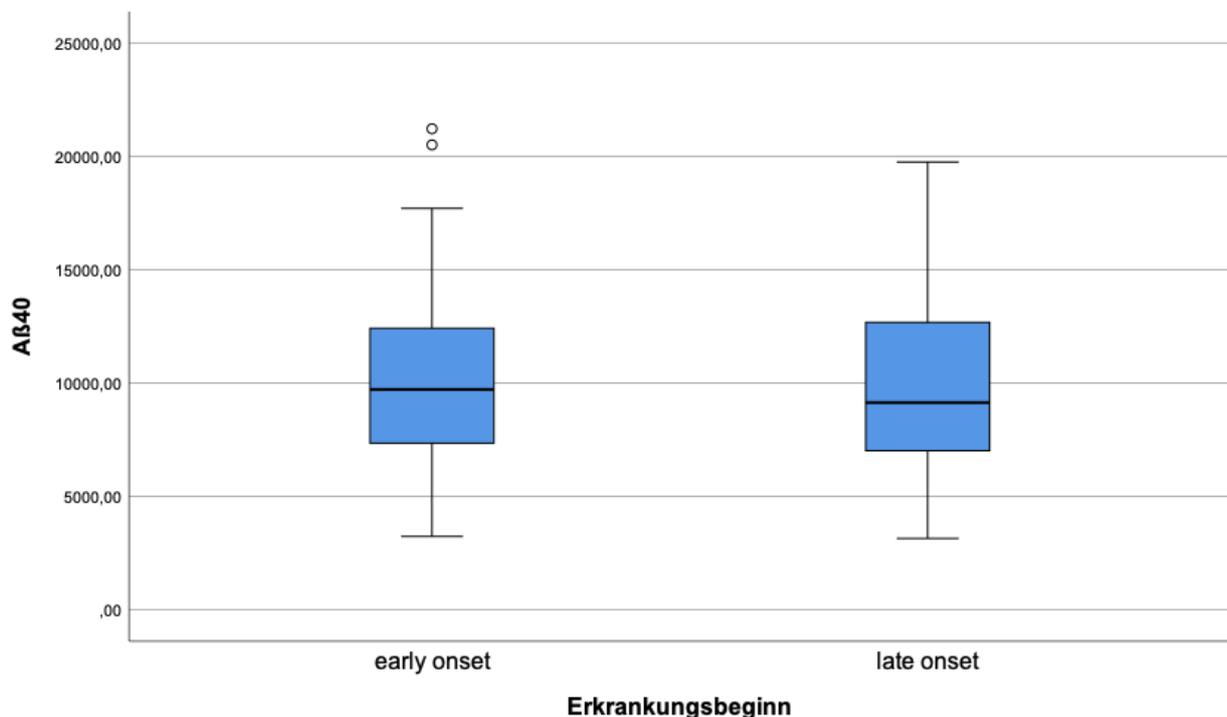


Abb. 9: A β 40 in pg/ml aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot. A β 40 = β -Amyloid 40. Stichprobengröße n: early onset n = 50, late onset = 153. Median: early onset = 9715,26, late onset = 9141,2. Mittelwert: early onset = 10284,15, late onset = 9777,38. Standardabweichung: early onset = 4065,48, late onset = 3729,1. Interquartilbereich: early onset = 5085,51, late onset = 5703,69

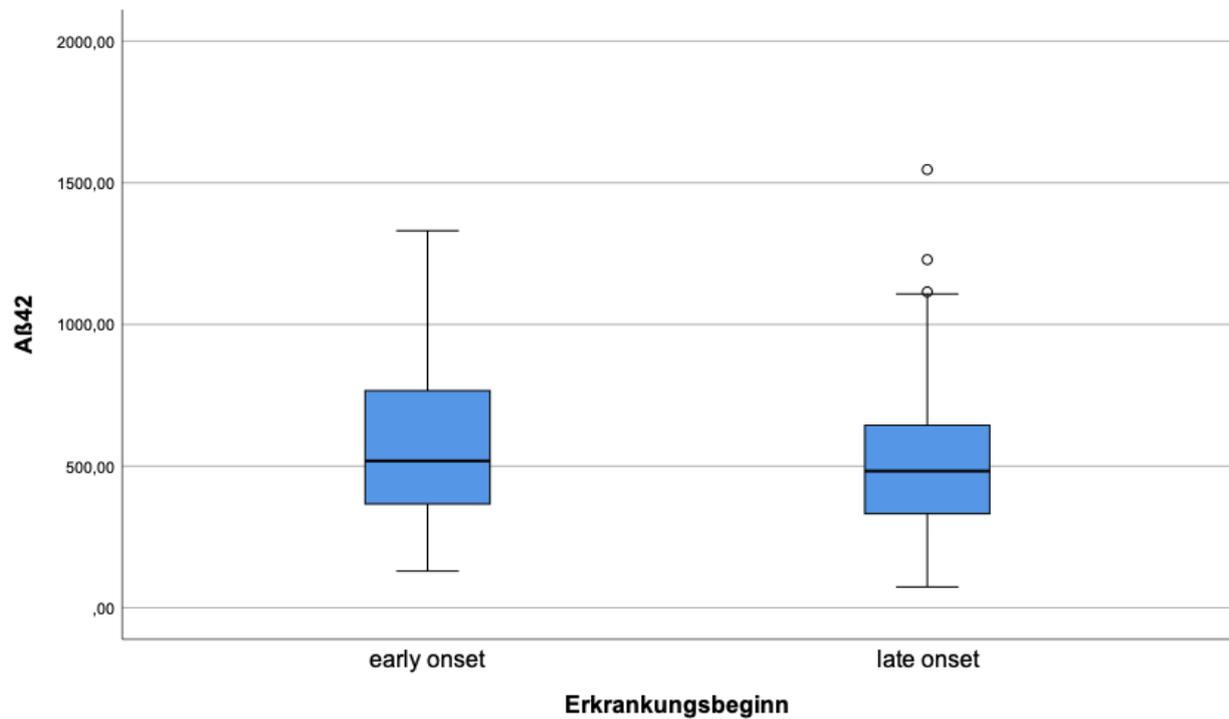


Abb. 10: A β 42 in pg/ml aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot. A β 42 = β -Amyloid 42. Stichprobengröße n: early onset = 50, late onset = 153. Median: early onset = 518,55, late onset = 482,4. Mittelwert: early onset = 596,12, late onset = 509,58. Standardabweichung: early onset = 287,59, late onset = 242,03. Interquartilbereich: early onset = 415,4, late onset = 317,7

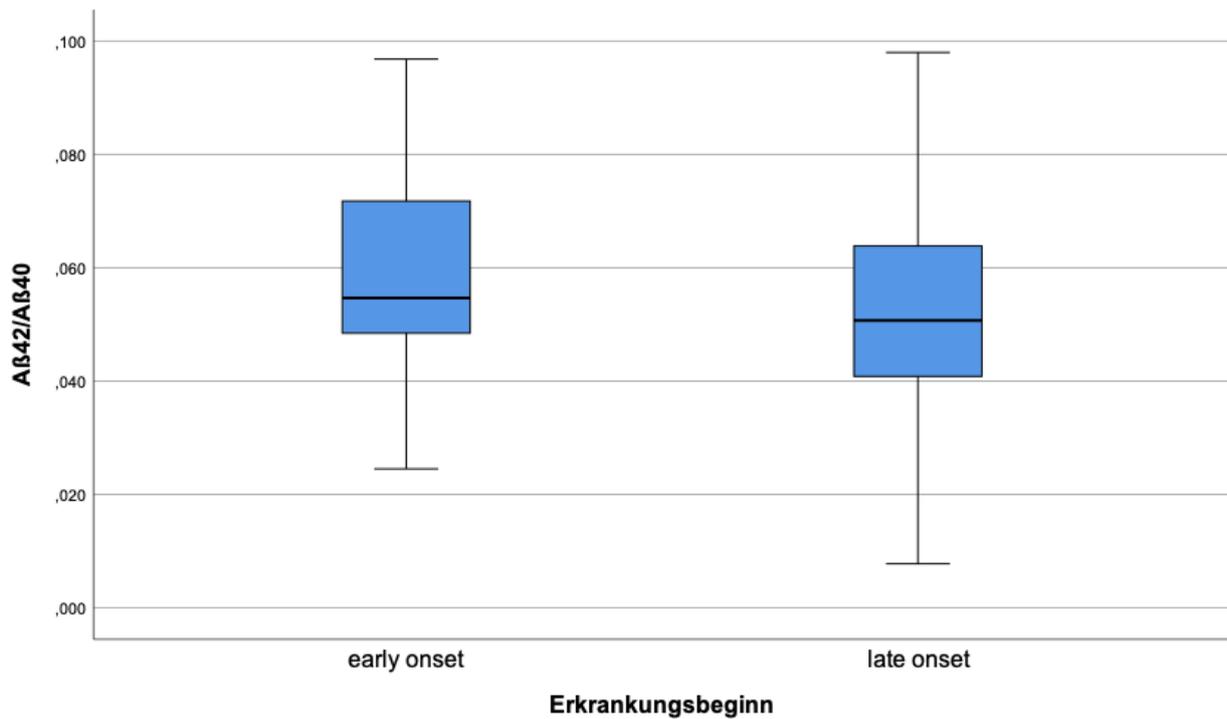


Abb. 11: Aβ42/ Aβ40 aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot. Aβ40 = β-Amyloid 40, Aβ42 = β-Amyloid 42. Stichprobengröße n: early onset = 50, late onset = 153. Median: early onset = 0,0546, late onset = 0,0507. Mittelwert: early onset = 0,0587, late onset = 0,0529. Standardabweichung: early onset = 0,0197, late onset = 0,016. Interquartilbereich: early onset = 0,0245, late onset = 0,02339

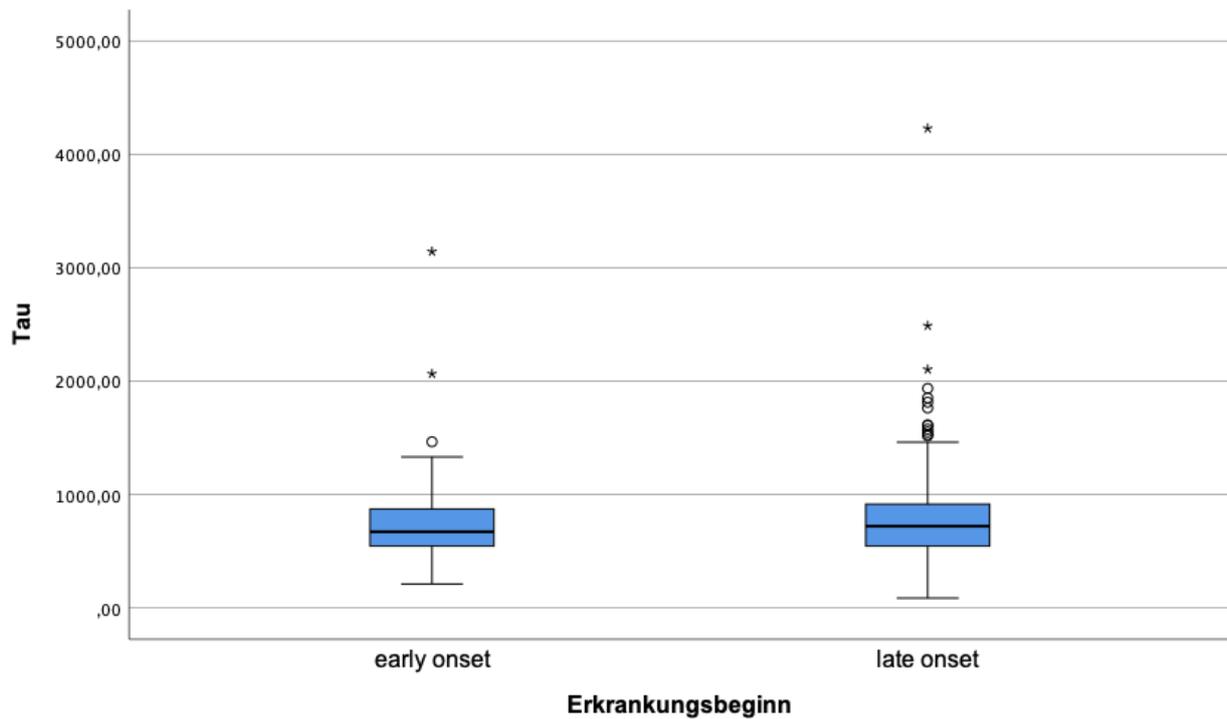


Abb. 12: Tau in pg/ml aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot. Stichprobengröße n: early onset = 49, late onset = 153. Median: early onset = 671,2, late onset = 719,6. Mittelwert: early onset = 798,54, late onset = 819,43. Standardabweichung: early onset = 472,55, late onset = 478,76. Interquartilbereich: early onset = 358,1, late onset = 378,7

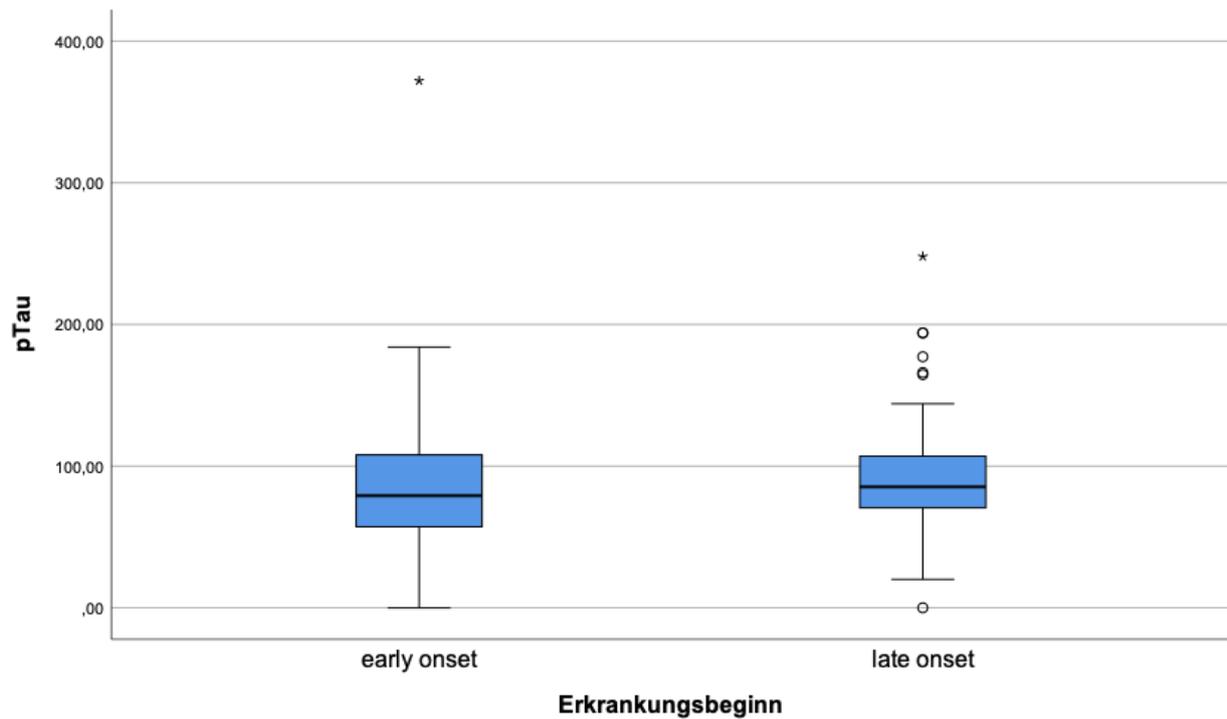


Abb. 13: pTau in pg/ml aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot. pTau = Phosphoryliertes Tau-Protein. Stichprobengröße n: early onset = 50, late onset = 153. Median: early onset = 79,1, late onset = 85,3. Mittelwert: early onset = 88,42, late onset = 90,66. Standardabweichung: early onset = 55,75, late onset = 31,66. Interquartilbereich: early onset = 52,2, late onset = 36,5

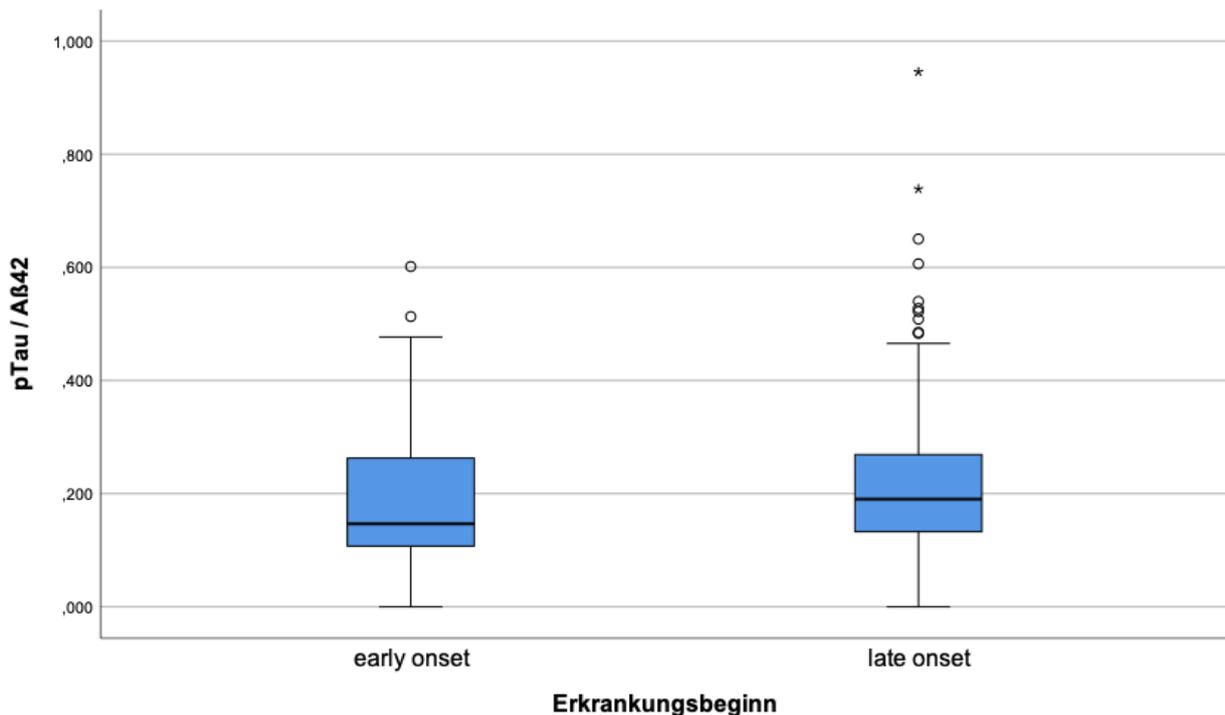


Abb. 14: pTau/ Aβ42 aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot. pTau = Phosphoryliertes Tau-Protein, Aβ42 = β-Amyloid 42. Stichprobengröße n: early onset = 50, late onset = 153. Median: early onset = 0,1467, late onset = 0,1901. Mittelwert: early onset = 0,1848, late onset = 0,2232. Standardabweichung: early onset = 0,1293, late onset = 0,1403. Interquartilbereich: early onset = 0,1595, late onset = 0,1392

Den Boxplots ist zu entnehmen, dass für Aβ40 nur in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn einige wenige Ausreißer vorliegen. Bei Aβ42 zeigen sich einzelne Ausreißer bei den Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Im Vergleich des Quotienten aus Aβ40 und Aβ42 treten in keiner der beiden Gruppe Ausreißer auf. Für die Variable Tau liegen in beiden Gruppen Ausreißer vor, jedoch deutlich mehr und größere Ausreißer in der Gruppe der Patienten mit spätem Krankheitsbeginn. Für pTau liegt in der Gruppe mit frühem Erkrankungsbeginn ein recht großer Ausreißer vor, während in der Gruppe mit spätem Erkrankungsbeginn einige kleinere Ausreißer zu beobachten sind. Aus dem Boxplot, der den Quotienten aus pTau und Aβ42 abbildet, kann man ablesen, dass dieser in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn einen höheren Median aufweist. Es treten mehrere Ausreißer auf, die teils Extremwerte annehmen.

Weiterhin wurde für die genannten Variablen untersucht, ob diese Variablen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zeigen. Hierzu wurden die

Variablen zunächst einer Prüfung auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests unterzogen, die ergab, dass die Variablen keine Normalverteilung aufweisen. Um zu prüfen, ob sich die Variablen signifikant zwischen den Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem und spätem Beginn unterscheiden, wurde daher der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die folgende Tabelle stellt für die Variablen jeweils den Median mit Interquartils-spanne getrennt für die beiden Gruppen dar sowie den p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests dar (Tab. 19).

Tab. 19: Mediane und Interquartilsspannen der Liquormarker in nach Erkrankungsbeginn mit p-Werten des Mann-Whitney-U-Tests. EOAD = Early onset Alzheimer's disease, LOAD = Late onset Alzheimer's disease, A β 40 = β -Amyloid 40, A β 42 = β -Amyloid 42, pTau = Phosphoryliertes Tau-Protein

Variable	EOAD	LOAD	p
A β 40	9715,26 (7342,60-12428,12)	9141,20 (6979,80-12683,49)	0,497
A β 42	518,55 (361,00-776,43)	482,40 (329,05-646,75)	0,074
A β 42/A β 40	0,05 (0,05-0,07)	0,05 (0,04-0,06)	0,117
Tau	671,20 (543,65-901,75)	719,60 (542,15-920,85)	0,551
pTau	79,1 (57,00-109,23)	85,30 (70,50-107,00)	0,166
pTau/A β 42	0,15 (0,11-0,27)	0,19 (0,13-0,27)	0,04

In der Tabelle ist Folgendes zu erkennen: A β 40 und A β 42 sind in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn etwas höher als in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, unterscheiden sich aber nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Der Quotient von A β 42 zu A β 40 zeigt anhand des Medians keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Tau als auch pTau ist bei den Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn höher als bei den Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn, ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht. Der Quotient von pTau zu A β 42 ist im Median in der Gruppe der Alzheimer-Patienten mit frühem Beginn niedriger und unterscheidet sich dabei signifikant von der Gruppe der Alzheimer-Patienten mit spätem Beginn ($p = 0,04$).

5. Diskussion

5.1 Studienlage

Die vorliegende Arbeit reiht sich ein in eine Vielzahl jüngerer Publikationen, die die unterschiedlichen Repräsentationen der Alzheimer-Krankheit in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter betrachten. Diverse Unterschiede in Klinik, Genetik und Neuropsychologie sind mittlerweile gut belegt. So postulieren beispielweise Koedam et al. und Mendez, dass Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn häufiger non-mnestische Defizite aufweisen, z.B. Sprachstörungen, eingeschränkte visuospatiale Fähigkeiten oder motorische Dysfunktionen (Koedam et al., 2010 und Mendez, 2019). In der umfangreichen neuropsychologischen Testung mittels der CERAD-Batterie ergeben sich im hier untersuchten Patientenkollektiv in den Untertests „Wortliste Abruf“ als Maß der verzögerten verbalen Merkfähigkeit und „Wortliste Intrusionen“, den fälschlicherweise im Wortabruf genannten Begriffen, signifikante Unterschiede zwischen der Kohorte der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem und mit spätem Beginn. Bei diesen Beeinträchtigungen handelt es sich um klassische Gedächtnisfunktionen und somit Ergebnisse, die sich nicht mit den Beobachtungen der eingangs genannten Arbeitsgruppen decken. Nichtsdestotrotz kann belegt werden, dass Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen. In der Selbsteinschätzung der vorliegenden Beeinträchtigungen wurden von Patienten, die jung erkranken, prozentual häufiger atypische Symptome angegeben wie Einschränkungen der Exekutivfunktionen, Orientierung und Wesensveränderungen. Diese beobachtete Häufung hält jedoch einer statistischen Überprüfung nicht stand; die Kohorten unterscheiden sich in diesen Domänen nicht signifikant voneinander, so dass die Hypothese, dass sich Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn häufiger mit non-mnestischen Defiziten präsentieren, hierdurch nicht gestützt werden kann. Koedam et al. stellen fest, dass sich unter den Patienten mit führend non-mnestischen Einschränkungen unabhängig vom Erkrankungsalter seltener APO E4-Allelträger fanden. Im Bereich der genetischen Prädisposition für früh und spät einsetzende Alzheimer-Krankheit gibt es zahlreiche Studien, die den APO E-Status in den Blick nehmen. Bei Smirnov et al. wird ebenfalls konstatiert, dass Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn häufiger atypische Symptome aufweisen, wenn bei ihnen kein APO E4-Allel vorliegt (Smirnov et al, 2021). Interessanterweise stellt diese Forschungsgruppe in dem von ihr untersuchten Patientenkollektiv fest,

dass die Kohorte der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn zwar häufiger von non-kognitiven (z.B. Verhaltensauffälligkeiten) und non-mnestischen (z.B. sprachlichen und exekutiven Funktionseinschränkungen) Defiziten berichtet, die objektive Auswertung neuropsychologischer Tests jedoch lediglich ein schlechteres Abschneiden der jüngeren Patienten in Exekutivfunktionen bestätigt, während sie im Vergleich der sprachlichen Domänen bessere Ergebnisse erzielen als Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn. Die o.g. Berichte von Forschungsgruppen, die bei Nichtvorhandensein des APO E 4 Allels häufiger ein atypisches Symptombild beobachten, können anhand des analysierten Datensatzes weder bestätigt noch widerlegt werden. Die Ergebnisse in der CERAD-Testbatterie und der MMSE-Testung unterscheiden sich zwischen APO E4-Trägern und Patienten ohne APO E4-Allel nicht signifikant voneinander. In der Auswertung des genetischen Profils der in dieser Arbeit untersuchten Patienten lässt sich feststellen, dass Homozygotie für das Allel APO E4 häufiger auf Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn zutrifft. Dies berichten auch Wattmo und Wallin, in deren Kollektiv 29 % der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn homozygote APO E4 Allel-Träger sind gegenüber 13 % der untersuchten Patienten mit spätem Krankheitsbeginn (Wattmo und Wallin, 2017). Smirnov et al. registrieren an dem von ihnen untersuchten großen Patientenkollektiv mit 1750 Probanden, dass Komorbiditäten wie vaskuläre Pathologien und Hippocampussklerose signifikant häufiger bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn bestehen. Aus der Beobachtung, dass atypische Symptome dennoch vermehrt Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn betreffen, wird geschlussfolgert, dass Komorbiditäten nicht für das Symptombild verantwortlich sind. Der Krankheitsprogress ist in dieser Studie rapider bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn; eine Beobachtung, die von anderen Autoren geteilt wird (Tort-Merino et al., 2022). In dieser Arbeit stellt sich dies anhand des zeitlichen Verlaufs im MMSE anders dar, die beiden Gruppen unterscheiden sich hier nicht signifikant voneinander. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn zeigt sich ein Punktabfall im MMSE pro Krankheitsjahr um 1,14 Punkte, bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn um 0,82 Punkte. Es ist jedoch auffällig, dass die Kohorte der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn einen niedrigeren Ausgangswert im MMSE aufwies. Möglicherweise spielt hier ein Selektionsfehler eine Rolle und Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn sind erst zu einem späteren Zeitpunkt in ihrem Krankheitsverlauf einer

entsprechenden Testung zugeführt worden. Eine andere Erklärung könnte die bei jungen Patienten allgemein höhere neuropathologische Last an Amyloidablagerungen und Tauibrillen sein (Middleton et al., 2011). Gleichzeitig ist anzumerken, dass allein die Ergebnisse im MMSE keine Aussage zu einem kognitiven Abbau in spezifischen Domänen ermöglichen. Tort-Merino et al. halten fest, dass bei jungen Patienten vor allem Exekutivfunktionen, Praxis und visuospatiale Fähigkeiten stärker beeinträchtigt sind. Innerhalb der untersuchten Gruppe junger Patienten ist das Vorliegen eines Allels APO E4 assoziiert mit einem rascheren Abbau mnestischer Kompetenzen (Tort-Merino et al., 2022). Joubert et al. beschreiben ähnliche Störungsmuster zwischen Patienten mit frühem und spätem Erkrankungsbeginn. In den erhobenen Daten präsentieren sich letztere mit signifikant gravierenderen Einschränkungen des semantischen Gedächtnisses. Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn zeigen hingegen unterdurchschnittliche Ergebnisse in Testungen der Exekutivfunktionen und visuokonstruktiven Fähigkeiten. Sprachliche und visuospatiale Funktionen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Joubert et al., 2016). Die Untersuchungen in dieser Arbeit stimmen mit dieser Beobachtung nur teilweise überein. Auffällig ist, dass Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn in den Untertests Savings Wortliste und Savings Figuren der CERAD-Testbatterie zwar im Abruf aus dem verbalen Gedächtnis signifikant schlechter abschneiden als Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn, der Abruf aus dem nonverbalen, visuokonstruktiven episodischen Gedächtnis jedoch bei beiden Patientengruppen fast identisch ist. Das könnte dafürsprechen, dass die Störung der Neugedächtnisbildung initial vorrangig Erlerntes betrifft, das sprachlich vermittelt wurde. Einen adversen Effekt des APO E4 Allels in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter beschreiben Da Luca et al (2016). Im untersuchten Kollektiv zeigt sich bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn ein früheres Erkrankungsalter, wenn das Allel APO E4 vorliegt. Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn erkranken hingegen später, wenn sie ein APO E4 Allel aufweisen. Diese Tendenzen lassen sich in dieser Arbeit reproduzieren, erreichen aber keine statistische Signifikanz. Die linearen Regressionsanalysen des Erkrankungsalters unter Berücksichtigung des genetischen Status ergeben in der Gruppe der Alzheimer-Patienten mit frühem Beginn und vorliegendem APO E4 Allel ein um 1,207 Jahre höheres Erkrankungsalter, wohingegen Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn bei Vorhandensein eines APO E4-Allels bereits 1,04 Jahre früher Symptome zeigen. Da Luca schlägt anhand der erhobenen Daten

ein jüngeres Alter, nämlich 63-64 Jahre, vor, ab dem Erkrankte als Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn betrachtet werden sollten. Andere Forschungsgruppen empfehlen anhand ihrer Untersuchungen im Gegenteil ein Heraufsetzen der Altersgrenze. So halten Palasi et al. ein Erkrankungsalter von 70 Jahren für einen geeigneten Zeitpunkt, ab dem die Alzheimer-Krankheit als spät begonnen gelten sollte (Palasi et al, 2015). In der systematischen Übersichtsarbeit der Arbeitsgruppe um Tellechea wird trotz der variablen klinischen Äußerungen des Alzheimer-Krankheit in Abhängigkeit vom Erkrankungsbeginn der Schluss gezogen, dass es sich um zwei Formen derselben Krankheit handelt. Als Einflussfaktor für den klinischen Verlauf der Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn werden altersbedingte Prozesse diskutiert (Tellechea et al., 2015). Vergleichsarbeiten in speziellem Hinblick auf liquorchemische Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Alzheimer-Krankheit mit frühem und spätem Beginn gibt es wenige. Allgemein zeigen Alzheimer-Patienten unabhängig vom Erkrankungsbeginn ähnliche Befunde in der Liquoranalyse (Mendez, 2019). Dies deckt sich mit den in dieser Arbeit gemachten Beobachtungen, wobei limitierend beachtet werden muss, dass bestimmte Biomarker-Konstellationen hier zur Definition der Krankheit herangezogen wurden und ein Vergleich zwischen den Altersgruppen daher erschwert wird. Die genauen Cut-Off-Werte, ab denen von einer pathologischen Konzentration von Beta-Amyloid und Tau-Proteinen ausgegangen werden muss, werden diskutiert. In Ermangelung allgemeingültiger Grenzwerte aufgrund von populationsspezifischen und methodischen (z.B. präanalytischen) Faktoren wird derzeit die Festlegung spezifischer Grenzwerte für jedes Zentrum empfohlen (Puig-Pijoan et al., 2024). Bei Teng et al. wird beschrieben, dass die Tau-Marker womöglich inkonsistenter als die Amyloid-Marker bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn von der Norm abweichen (Teng et al., 2014). Mehrabian et al. stellen an ihrer untersuchten Population fest, dass homozygote APO E4-Allelträger in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn signifikant niedrigere A β 42-Spiegel haben, dies jedoch nicht für die Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn gilt (Mehrabian et al., 2015). Im hier durchgeführten Vergleich fällt ein signifikant niedrigerer Quotient aus pTau und A β 42 in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn auf. Erklärend hierfür könnte sein, dass in frühen Krankheitsstadien die Amyloidablagerungen noch nicht so ausgeprägt sind wie im späteren Krankheitsverlauf und gleichzeitig die Neuroinflammation mit Freisetzung von Tau bzw. phosphoryliertem Tau bei jungen Patienten noch nicht

so fortgeschritten ist wie bei älteren Erkrankten. An den einzelnen Biomarkern A β 42 und pTau sind diese Unterschiede nicht zu erkennen. Wie von mehreren Arbeitsgruppen empfohlen, spricht dies dafür bevorzugt Quotienten aus Liquorwerten zur Diagnostik zu verwenden. Rivero-Santana et al. berichten, dass der Quotient aus pTau/ A β 42 gerade bei jungen Patienten eine große Rolle in der Diagnostik spielen kann und hilfreich in der Abgrenzung zu frontotemporaler Demenz ist (Rivero-Santana et al., 2017).

Die zum Teil divergierenden Beobachtungen der genannten Studien können unter anderem durch unterschiedliche Testverfahren oder Vorgehensweisen der Patientenauswahl erklärt sein. Viele der zitierten Autoren beziehen sich auf Patientengruppen, in denen die Alzheimer-Krankheit klinisch definiert wurde, während das hier untersuchte Kollektiv anhand von Biomarkern ausgewählt wurde. Sicherlich ist auch das Alter, anhand dessen die Grenze zwischen frühem und spätem Krankheitsbeginn gezogen wird, kritisch zu hinterfragen. Weitere Untersuchungen dahingehend, ob tatsächlich ein Erkrankungsalter von unter 65 Jahren entscheidend für die klinische Präsentation der Alzheimer-Krankheit ist, oder ob womöglich bislang unbekannte genetische Faktoren eine größere Rolle spielen, sind erforderlich (Ayodele et al., 2021). Kritische Stimmen fordern eine klarere Unterscheidung zwischen autosomal-dominanter Alzheimer-Krankheit, die in der Regel Patienten vor dem 65. Lebensjahr betrifft, und Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn von der sporadischen Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn (Reitz et al., 2020). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bezüglich der Heterogenität der Patientengruppen Konsens herrscht, auch wenn die spezifischen Domänen, in denen die Forschungsgruppen Unterschiede zwischen Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem und mit spätem Beginn sehen, variieren. Mit dem Abrücken von einer klinischen hin zu einer Biomarker-basierten Diagnosestellung sind auch neue Erkenntnisse über jung erkrankte Alzheimer-Patienten zu erwarten. Gleichzeitig werden neue Fragen aufgeworfen, so zum Beispiel ob die Lokalisation der neuropathologischen Veränderungen in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter Einfluss auf die Symptomausprägung hat, ob Gehirnentwicklungsstörungen eine erhöhte Vulnerabilität für neurodegenerative Prozesse, so auch die Alzheimer-Krankheit bedingen und inwiefern sich das Therapieansprechen auf bisher verfügbare Medikamente voneinander unterscheidet (Graff-Radford et al., 2021). Sirkis et al. fordern eine tiefergehende Untersuchung der genetischen und pathophysiologischen Faktoren, die die phänotypische Heterogenität der Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn erklären und

ausschlaggebend dafür sind, ob Erkrankte typische mnestic Defizite entwickeln oder an Sonderformen wie dem kortikobasalen Syndrom oder der logopenischen progressiven Aphasie erkranken. Die Arbeitsgruppe hinterfragt des Weiteren, welchen Einfluss die perspektivisch zu erwartende Verfügbarkeit von Biomarkern im Blutplasma haben wird. Die Studienlage basiert bislang auf Datensammlungen, die zu großen Teilen an weißen, gut gebildeten Probanden erhoben wurden. Inwiefern diese Erkenntnisse Allgemeingültigkeit besitzen und sich global übertragen lassen, ist nicht geklärt. Dass neue Diagnostika womöglich ubiquitär verfügbar sein könnten, eröffnet neue Möglichkeiten, aber auch Herausforderungen. Ziel weiterer Forschung sollte sein, nicht nur ein tiefergehendes Verständnis der Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn zu gewinnen, sondern auch zu evaluieren, wie anwendbar bisherige Therapieansätze auf größere Populationen sind (Sirkis et al., 2022).

5.2 Methodik und Fehlerquellen

Der Datensatz beschränkt sich auf ein kleines Patientenkollektiv, das im Vergleich zu heute verfügbaren Datenbanken wie die des NACC (National Alzheimer's Coordinating Center) nur einen sehr geringen Umfang aufweist. Ein gesundes Patientenkollektiv als Vergleichsgruppe fehlt. Es ist daher nur eingeschränkt möglich allgemeine Aussagen aus dieser Stichprobe zu schlussfolgern. Es fanden zum Beispiel keine routinemäßigen Folgeuntersuchungen statt, so dass keine zuverlässigen Aussagen zum Krankheitsprogress der beiden Gruppen im Vergleich abgeleitet werden können. Diese Fragestellung bedarf weiterer Untersuchung und eines anderen Studiendesigns. Limitiert wird die Aussagekraft der Auswertung der neuropsychologischen Testungen durch fehlende Werte, da nicht erfasst wurde, aus welchem Grund diese nicht erhoben wurden. So ist es möglich, dass gewisse Tests aus organisatorischen Gründen oder auf Patientenwunsch nicht durchgeführt wurden, ebenso gibt es aber sicherlich Fälle, in denen Testungen aufgrund des Ausmaßes der kognitiven Einschränkungen nicht mehr durchgeführt werden konnten oder abgebrochen werden mussten. Diese Fälle müssten korrekterweise mit der niedrigsten erreichbaren Punktzahl bewertet werden. Da jedoch keine nachträgliche Differenzierung möglich war, weshalb Werte fehlten, wurden diese von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Hierdurch werden womöglich Ergebnisse verzerrt. Zugleich wurde mit dieser

Vorgehensweise ausgeschlossen, dass Patienten falsch negativ bewertet wurden. Neben den Parametern, die in dieser Arbeit miteinander verglichen wurden, gibt es weitere klinisch und wissenschaftlich relevante Diagnostika. So wurden beispielsweise bildgebende Verfahren und deren typische Befunde außer Acht gelassen. Die Lokalisationen der histopathologischen Veränderungen, die manchen Studien zufolge zwischen Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem und spätem Beginn variieren und womöglich auch mit spezifischen Symptomen einhergehen, konnten somit nicht verglichen werden. Dieser Aspekt bietet einen Ansatz für weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen. Insbesondere die anamnestisch angegebenen Einschränkungen sind subjektiv empfunden und können somit nur unter Vorbehalt für einen objektiven Vergleich herangezogen werden. Bei älteren Patienten ist hierbei auch zu berücksichtigen, dass das Empfinden altersgemäßer kognitiver Defizite ein anderes sein kann als das von Patienten im Alter von 65 Jahren und jünger. Eine methodische Besonderheit im Vergleich zu anderen Arbeiten ist die Biomarker-basierte Definition des zugrunde liegenden Patientenkollektivs, die sich von der gängigen Diagnosestellung anhand klinischer Kriterien grundlegend unterscheidet. Unter Umständen kommt es durch die unterschiedliche Definition zu diskrepanten Ergebnissen. In Hinblick auf das Krankheitskontinuum aus asymptomatischer Krankheitsphase, MCI und Alzheimer-Krankheit besteht die Möglichkeit, dass in dieser Arbeit Patienten berücksichtigt wurden, die nach klinischen Kriterien noch keine Alzheimer-Diagnose erhalten hätten, aber bereits die entsprechenden Pathologien im Liquor aufweisen. Gleichzeitig wird durch diese Definition dem Umstand Rechnung getragen, dass der Stellenwert neuropathologisch begründbarer Krankheitsfälle vor dem Hintergrund aktueller pharmakologischer Entwicklungen wächst. Die Vorgehensweise, nach der die Patientenselektion erfolgte, bietet somit Vor- und Nachteile. Einerseits sind die im Liquor bestimmten Parameter unbeeinflusst von äußeren Faktoren und somit objektivierbare Kriterien. Ein entsprechendes Liquorprofil deutet unzweifelhaft auf einen Alzheimer-typischen pathophysiologischen Prozess hin. Andererseits birgt eine rein laborchemische Diagnosestellung der Alzheimer-Krankheit Fehlerpotential, weil womöglich frühe Erkrankungsstadien erfasst werden, die formal noch nicht die klinischen Kriterien einer Alzheimer-Demenz erfüllen. Letztlich ist aufgrund des Kriteriums, anhand dessen die Patienten in diesen Datensatz aufgenommen wurden, ein Vergleich der laborchemischen Unterschiede zwischen Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn und Alzheimer-Krankheit

mit spätem Beginn nur begrenzt möglich. Weiterführende Arbeiten könnten sich unter anderem mit der Fragestellung beschäftigen, ob hier gemachte Feststellungen reproduzierbar sind, wenn ein Patientenkollektiv untersucht wird, das anhand von klinischen Kriterien selektiert wurde. Insbesondere unter Berücksichtigung der therapeutischen Konsequenzen ergibt sich darüber hinaus weiterer Forschungsbedarf in Hinblick auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten in den Biomarkern. Da es sich um eine klinische, retrospektive Datensammlung handelt, war der Goldstandard der Diagnosesicherung, nämlich der histopathologische Nachweis der Alzheimer-Pathologie, nicht einzuhalten. Ein Vorteil der vorliegenden Arbeit ist die Anwendbarkeit auf den deutschsprachigen Raum. Der Datensatz ist bislang noch nicht anderweitig analysiert worden.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Das breite Spektrum an Symptomen der Alzheimer-Demenz ist bereits in vielen Studien diskutiert worden. Auch die Gegenüberstellung von geriatrischem Patientengut und Patienten mit einem jungen Erkrankungsalter ist vielfach Thema von wissenschaftlichen Arbeiten gewesen, verbleibt aber bislang ohne eindeutige Antwort auf die Frage, welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede sich altersabhängig auf tun und inwiefern dies diagnostische und therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Aufgrund der hohen Bedeutung einer frühzeitigen Diagnosestellung zur Einleitung einer entsprechenden Therapie ist eine weitere Untersuchung der möglichen Diagnosekriterien erforderlich. Legt man die Biomarker-basierte Einteilung des NIA-AA zugrunde, können unter Umständen schon früh Patienten erkannt werden, die ein hohes Risiko haben im weiteren Verlauf eine manifeste symptomatische Alzheimer-Krankheit zu entwickeln. Im klinischen Alltag ist diese Vorgehensweise aber nicht flächendeckend etabliert, nicht zuletzt wegen der Invasivität einer Lumbalpunktion und der mangelhaften Verfügbarkeit und hohen Kosten entsprechender bildgebender Verfahren. Erschwerend kommt hinzu, dass gerade junge Patienten, die nicht die typischen mnesticen Symptome einer Alzheimer-Krankheit aufweisen, oftmals in der Primärversorgung fehleingeschätzt werden und ihnen die korrekte Diagnostik gar nicht oder zeitverzögert zuteilwird. In dieser Arbeit bestätigt sich die eingangs postulierte These, dass Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr in Testungen der sprachlichen Domänen signifikant schlechtere Ergebnisse erzielen als es im höheren Alter

der Fall ist, nur zum Teil. Zwar lassen die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests den Rückschluss zu, dass der Abruf aus dem verbalen Gedächtnis bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn stärker beeinträchtigt ist als bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Im Vergleich zum Abruf aus dem visuokonstruktiven Gedächtnis sticht dies heraus, da hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. Man kann also schlussfolgern, dass das verbale episodische Gedächtnis, nicht aber das episodische Gedächtnis im Allgemeinen bei jungen Patienten stärker beeinträchtigt ist. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei den genannten Defiziten um typische Gedächtnisleistungen. In den Subtests der CERAD-Testbatterie „Semantische Flüssigkeit“ und „Boston Naming Test“, die explizit sprachliche Fähigkeiten testen, unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Kohorten nicht signifikant voneinander. Das etwas schlechtere Abschneiden der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn im Subtest „S-Wörter“ deutet womöglich darauf hin, dass junge Patienten größere Defizite in der verbalen Fluenz, aber auch der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen, jedoch handelt es sich bei dieser beobachteten Häufigkeit um einen statistisch nicht signifikanten Effekt. Insgesamt fällt auf, dass die Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn in fast allen getesteten Domänen schlechtere Ergebnisse erzielen als die Vergleichsgruppe mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Lediglich in den konstruktiven Fähigkeiten erreichen die jüngeren Patienten höhere Punktzahlen als die ältere Kohorte, allerdings ohne, dass dieser Unterschied statistische Signifikanz erreicht. In der Selbsteinschätzung der vorhandenen Einschränkungen werden sprachliche und behaviorale Auffälligkeiten sowie Apraxie prozentual häufiger von Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn angegeben. Hierbei besteht aber kein signifikanter Unterschied zu der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Zusammenfassend decken sich diese Beobachtungen mit der Hypothese, dass die Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn oft mit Symptomen vergesellschaftet ist, die über Störungen der Neugedächtnisbildung hinausgehen. Es muss aber konstatiert werden, dass sie sich darin im Großteil der beschriebenen Symptome nicht von der Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn unterscheidet. Es lässt sich in dieser Arbeit nicht eindeutig belegen, dass atypische Symptome anstelle von mnestischen Defiziten bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn auftreten. Vielmehr betrifft der kognitive Abbau der hier untersuchten Patientenkohorte nahezu alle kognitiven Domänen. In Zusammenschau mit

aktuellen Studien zeichnet sich ein heterogenes Bild der klinischen Präsentation der Alzheimer-Krankheit in Abhängigkeit vom Erkrankungsbeginn. Genetische Faktoren, hierbei insbesondere der APO E-Status und das Allel 4, spielen in der Pathogenese eine mitunter adverse Rolle und können bei jüngeren Patienten sogar protektiv wirken, während sie im höheren Lebensalter einen Risikofaktor für die Erkrankung an einer Alzheimer-Demenz darstellen. Eine familiäre Belastung mit Alzheimer-Demenzen betrifft häufiger Patienten, die jung erkranken, auch, wenn es sich nicht zwangsläufig um einen autosomal-dominante Erbgang handelt. Mutmaßlich spielen hier auch bislang unbekannt genetische Faktoren eine Rolle. Unterschiede zwischen den Liquorprofilen von Alzheimer-Patienten mit frühem und spätem Krankheitsbeginn sind bislang kaum bekannt oder werden zumindest nicht vorrangig in der Diagnostik berücksichtigt, bieten aber perspektivisch womöglich einen vielversprechenden diagnostischen Ansatz. Zu nennen ist hier beispielsweise der Quotient aus pTau und A β 42, der sich in neueren Studien und auch in dieser Arbeit signifikant zwischen Patienten mit frühem und spätem Beginn unterscheidet. Aus den Ausführungen lässt sich schließen, dass die genauere Untersuchung der Fragestellung weiterhin Gegenstand der Forschung sein sollte. Groß angelegte Studien wie die LEADS-Studie (Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study) versprechen Antworten zu liefern und die klinische Versorgung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn zu verbessern.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit verfolgte das Ziel, die Gemeinsamkeiten und Unterschiede in klinischer Symptomatik, Neuropsychologie und Genetik zwischen Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn und Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn anhand eines in der Gedächtnisambulanz der Universitätsklinik Bonn untersuchten Patientenkollektivs zu beleuchten. Dazu wurden 203 Patienten in den Datensatz eingeschlossen, von denen 50 Patienten der ersten Gruppe zugeordnet wurden und 153 der zweiten. Als Grenzwert, ab dem ein Patient als spät erkrankt galt, wurde wie allgemein üblich das 65. Lebensjahr festgelegt. In den erhobenen Parametern zeigten sich signifikante Unterschiede in mehreren Subtests der neuropsychologischen Testbatterie CERAD. Dabei ließ sich feststellen, dass Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn häufiger Defizite in der verbalen Merkfähigkeit aufwiesen. In der Selbstbeurteilung beider Patientengruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in der Angabe typischer Symptome oder atypischer Symptome einer Alzheimer-Krankheit. Die Analyse des APO E-Status erbrachte signifikante Unterschiede des Erkrankungsalters im direkten Vergleich der Genotypen 33/44 und 34/44. Auswirkungen des genetischen Status auf das Abschneiden in den neuropsychologischen Tests wurden nicht beobachtet. Das Vorliegen eines APO E4 Allels prädisponierte in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn für ein späteres Erkrankungsalter, in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn hingegen für ein früheres Erkrankungsalter. Die Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass sich die Alzheimer-Krankheit in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter klinisch unterschiedlich äußern kann. Aufgrund des geringen Umfangs des Datensatzes sind die Daten nicht dazu geeignet hieraus diagnostische Empfehlungen zu schlussfolgern. Sie deuten aber darauf hin, dass sich auch in den beschriebenen gängigen Testverfahren Anzeichen darauf ergeben können, dass Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn gehäuft unter Symptomen leiden, die womöglich nicht primär mit einer Alzheimer-Diagnose in Verbindung gebracht werden, so dass an dieser Stelle bei Behandlern aller Fachrichtungen das Bewusstsein für diesen Umstand geschärft werden sollte.

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	APO E-Genotyp, prozentuale Aufteilung nach Erkrankungsbeginn	34
Abb. 2:	APO E-Status in Abhängigkeit vom geschätzten Erkrankungsalter in Jahren	37
Abb. 3:	Streudiagramm des zeitlichen Verlaufs der Ergebnisse im MMSE nach Erkrankungsbeginn	43
Abb. 4:	z-Werte der WMS-R Zahlenspanne vorwärts aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot	46
Abb. 5:	z-Werte der WMS-R Zahlenspanne rückwärts aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot	47
Abb. 6:	Boxplot der Verteilung der Ergebnisse im Beck-Depressions-Inventar in Punkten nach Erkrankungsbeginn	48
Abb. 7:	Boxplot der Verteilung der Ergebnisse in der Geriatrischen Depressionsskala in Punkten nach Erkrankungsbeginn	49
Abb. 8:	Boxplot der Verteilung der Ergebnisse im DemTect in Punkten nach Erkrankungsbeginn	51
Abb. 9:	A β 40 in pg/ml aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot	57
Abb. 10:	A β 42 in pg/ml aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot	58
Abb. 11:	A β 42/ A β 40 aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot	59
Abb. 12:	Tau in pg/ml aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot	60
Abb. 13:	pTau in pg/ml aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot	61
Abb. 14:	pTau/ A β 42 aufgeteilt nach frühem und spätem Erkrankungsbeginn als Boxplot	62

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	ATN-Klassifikation nach NIA-AA (Jack Jr. et al., 2018)	16
Tab. 2:	Patientencharakteristika	23
Tab. 3:	Altersverteilung	23
Tab. 4:	APO E-Genotyp nach Erkrankungsbeginn mit p-Werten der Chi-Quadrat-Tests	35
Tab. 5:	Einfluss des APO E-Status auf das Erkrankungsalter in der Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test	36
Tab. 6:	Paarweise Vergleiche der APO E-Genotypen	36
Tab. 7:	Deskriptive Darstellung des Erkrankungsalters aufgeteilt nach APO E-Genotyp	38
Tab. 8:	Lineare Regressionsanalysen des Erkrankungsalters in Zusammenhang mit dem Vorliegen eines APO E4 Allels	39
Tab. 9:	Mittelwerte der erzielten Punktzahl im MMSE zu verschiedenen Zeitpunkten mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum nach Erkrankungsbeginn	42
Tab. 10:	Ergebnisse im MMSE nach Erkrankungsbeginn	42
Tab. 11:	Ergebnisse im Uhrentest nach Erkrankungsbeginn	44
Tab. 12:	Schweregradeinteilung der kognitiven Einschränkungen im SIDAM-Score nach Erkrankungsbeginn	45
Tab. 13:	Ergebnisse in der WMS-R nach Erkrankungsbeginn	46
Tab. 14:	Ergebnisse der Depressionsskalen nach Erkrankungsbeginn	49
Tab. 15:	Ergebnisse der Intelligenztests nach Erkrankungsbeginn	50
Tab. 16:	Ergebnisse in den Subtests der CERAD-Testbatterie nach Erkrankungsbeginn mit p-Werten der Mann-Whitney-U-Tests	52

Tab. 17:	Führende Symptomatik bei Erstvorstellung nach Erkrankungsbeginn mit p-Werten des Chi-Quadrat-Tests	54
Tab. 18:	Ergebnisse in den Subtests der CERAD-Testbatterie (z-Werte) und dem MMSE (Punktzahl) nach APO E-Status mit p-Werten des Kruskal-Wallis-Tests	56
Tab. 19:	Mediane und Interquartilsspannen der Liquormarker nach Erkrankungsbeginn mit p-Werten des Mann-Whitney-U-Tests	63

9. Literaturverzeichnis

Aebi C. „Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERADNP, Eine Multi-Centre Studie“. Dissertation, Basel 2002

Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, Halliday GM, Schott JM. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1426-1434

Alonso Vilatela ME, López-López M, Yescas-Gómez P. Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2012; 43: 622-631

Apostolova LG, Aisen P, Eloyan A, Fagan A, Fargo KN, Foroud T, Gatsonis C, Grinberg LT, Jack CR Jr, Kramer J, Koeppe R, Kukull WA, Murray ME, Nudelman K, Rumbaugh M, Toga A, Vemuri P, Trullinger A, Iaccarino L, Day GS, Graff-Radford NR, Honig LS, Jones DT, Masdeu J, Mendez M, Musiek E, Onyike CU, Rogalski E, Salloway S, Wolk DA, Wingo TS, Carrillo MC, Dickerson BC, Rabinovici GD; LEADS Consortium. The Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study (LEADS): Framework and methodology. *Alzheimers Dement* 2021; 17: 2043-2055

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), S3-Leitlinie „Demenzen“, Langversion – Januar 2016. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf (Zugriffsdatum 09.11.20)

Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21: 4

Barnes J, Dickerson BC, Frost C, Jiskoot LC, Wolk D, van der Flier WM. Alzheimer's disease first symptoms are age dependent: Evidence from the NACC dataset. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1349-1357

Campbell MR, Ashrafzadeh-Kian S, Petersen RC, Mielke MM, Syrjanen JA, van Harten AC, Lowe VJ, Jack CR Jr, Bornhorst JA, Algeciras-Schimmich A. P-tau/A β 42 and A β 42/40 ratios in CSF are equally predictive of amyloid PET status. *Alzheimers Dement (Amst)* 2021; 13: e12190

De Luca V, Orfei MD, Gaudenzi S, Caltagirone C, Spalletta G. Inverse effect of the APOE

epsilon4 allele in late- and early-onset Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266: 599-606

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614-629

FDA, 06.07.2023: FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval> (Zugriffsdatum 23.07.2023)

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198

Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, Rabinovici GD, Schott JM, Jones DT, Murray ME. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol* 2021; 20: 222-234

Härting C., Markowitsch H. J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J. Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS- R). Göttingen: Verlag Hans Huber, 2000

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar. Testhandbuch. Bern: Verlag Hans Huber, 1994

Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 535-562

Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, van Westen D, Stomrud E, Minthon L, Blennow K; Swedish BioFINDER study group; Hansson O. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 154-165

Jessen, F. Alzheimer-Krankheit: Neukonzeption vor dem Hintergrund aktueller Biomarkerforschung. Dtsch Arztlbl 2016; 113: 1028-1030

Jessen F, Frölich L. ICD-11: Neurokognitive Störungen. Fortschr Neurol Psychiatr 2018; 86: 172-177

Joubert S, Gour N, Guedj E, Didic M, Guériot C, Koric L, Ranjeva JP, Felician O, Guye M, Ceccaldi M. Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. Cortex 2016; 74: 217-232

Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F. DemTect: ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. Psycho 2000; 26: 343-347

Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler PE. Mini-Mental-Status-Test. Deutsche Fassung. Weinheim: Beltz, 1990

Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Neuron 2009; 63: 287-303

Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL. Early-Versus Late-Onset Alzheimer's Disease: More Than Age Alone. J Alzheimers Dis 2010; 19: 1401-1408

Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. Acta Neurol Scand 1995; 91: 335-345

Mattsson N, Rosén E, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek MM, Olde Rikkert M, Tsolaki M, Mulugeta E, Aarmland D, Visser PJ, Schröder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Wallin A, Eriksdotter-Jönhagen M, Minthon L, Winblad B, Blennow K, Zetterberg H. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. Neurology 2012; 78: 468-476

McGrowder DA, Miller F, Vaz K, Nwokocha C, Wilson-Clarke C, Anderson-Cross M, Brown J, Anderson-Jackson L, Williams L, Latore L, Thompson R, Alexander-Lindo R. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Perspectives. Brain Sci 2021; 11: 215

Mehrabian S, Alexopoulos P, Ortner M, Traykov L, Grimmer T, Kurz A, Förstl H, Bickel H, Diehl-Schmid J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: the role of apolipoprotein E genotype, age, and sex. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 3105-3110

Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2012; 27: 413-420

Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin* 2017; 35: 263-281

Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25: 34-51

Middleton LE, Grinberg LT, Miller B, Kawas C, Yaffe K. Neuropathologic features associated with Alzheimer disease diagnosis: age matters. *Neurology* 2011; 77: 1737-1744

Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 1159-1165

Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, Vijverberg EGB, De Deyn PP, Ducharme S, Jonsson M, Schneider A, Rinne JO, Ludolph AC, Bodenschatz R, Kordasiewicz H, Swayze EE, Fitzsimmons B, Mignon L, Moore KM, Yun C, Baumann T, Li D, Norris DA, Crean R, Graham DL, Huang E, Ratti E, Bennett CF, Junge C, Lane RM. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPT_{Rx} in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med* 2023; 29: 1437-1447

Nelson PT, Pious NM, Jicha GA, Wilcock DM, Fardo DW, Estus S, Rebeck GW. APOE- ϵ 2 and APOE- ϵ 4 correlate with increased amyloid accumulation in cerebral vasculature. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72: 708-715

Oedekoven C, Dodel R. Diagnostische Kriterien und Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Neurologie up2date* 2019; 2: 91-105

Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, Scheltens P, Visser PJ; Amyloid PET Study Group; Verfaillie SC, Zwan MD, Adriaanse SM, Lammertsma AA, Barkhof F, Jagust WJ, Miller BL, Rosen HJ, Landau SM, Villemagne VL, Rowe CC, Lee DY, Na DL, Seo SW, Sarazin M, Roe CM, Sabri O, Barthel

H, Koglin N, Hodges J, Leyton CE, Vandenberghe R, van Laere K, Drzezga A, Forster S, Grimmer T, Sánchez-Juan P, Carril JM, Mok V, Camus V, Klunk WE, Cohen AD, Meyer PT, Hellwig S, Newberg A, Frederiksen KS, Fleisher AS, Mintun MA, Wolk DA, Nordberg A, Rinne JO, Chételat G, Lleo A, Blesa R, Fortea J, Madsen K, Rodrigue KM, Brooks DJ. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 1939-1949

Palasí A, Gutiérrez-Iglesias B, Alegret M, Pujadas F, Olabarrieta M, Liébana D, Quintana M, Álvarez-Sabín J, Boada M. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol* 2015; 262: 1238-1246

Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, Su Y, Chen Y, Serrano GE, Leuzy A, Mattsson-Carlgrén N, Strandberg O, Smith R, Villegas A, Sepulveda-Falla D, Chai X, Proctor NK, Beach TG, Blennow K, Dage JL, Reiman EM, Hansson O. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA* 2020; 324: 772-781

Pires M, Rego AC. Apoe4 and Alzheimer's Disease Pathogenesis-Mitochondrial Deregulation and Targeted Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 778

Puig-Pijoan A, García-Escobar G, Fernández-Lebrero A, Manero-Borràs RM, Sánchez-Benavides G, Navalpotro-Gómez I, Cascales Lahoz D, Suárez-Calvet M, Grau-Rivera O, Boltés Alandí A, Pont-Sunyer MC, Ortiz-Gil J, Carrillo-Molina S, López-Villegas D, Abel-lán-Vidal MT, Martínez-Casamitjana MI, Hernández-Sánchez JJ, Peña-Casanova J, Roquer J, Padrós Fluvià A, Puente-Pérez V. The CORCOBIA study: Cut-off points of Alzheimer's disease CSF biomarkers in a clinical cohort. *Neurologia (Engl Ed)* 2024; 39(9): 756-765

Reitan, RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955; 19: 393-394

Reitz C, Rogaeva E, Beecham GW. Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: A distinction without a difference? *Neurol Genet* 2020; 6: e512

Rivero-Santana A, Ferreira D, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, Serrano-Aguilar P. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Differential Diagnosis between

Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Systematic Review, HSROC Analysis, and Confounding Factors. *J Alzheimers Dis* 2017; 55: 625-644

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364

Sá F, Pinto P, Cunha C, Lemos R, Letra L, Simões M, Santana I. Differences between early and late-onset Alzheimer's disease in neuropsychological tests. *Front Neurol* 2012; 3: 81

Schmidt K-H, Metzler P. *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz, 1992

Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2021; 20: 68-80

Shulman K, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986; 1: 135-140

Sirkis DW, Bonham LW, Johnson TP, La Joie R, Yokoyama JS. Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2022; 27: 2674-2688

Smirnov DS, Galasko D, Hiniker A, Edland SD, Salmon DP. Age-at-Onset and APOE-Related Heterogeneity in Pathologically Confirmed Sporadic Alzheimer Disease. *Neurology* 2021; 96: 2272-2283

Sun Q, Xie N, Tang B, Li R, Shen Y. Alzheimer's Disease: From Genetic Variants to the Distinct Pathological Mechanisms. *Front Mol Neurosci* 2017; 10: 319

Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J AM Geriatr Soc* 1989; 37: 725-729

Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, Riverol M. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurologia (Engl Ed)* 2018; 33: 244-253

Teng E, Yamasaki TR, Tran M, Hsiao JJ, Sultzer DL, Mendez MF. Cerebrospinal fluid biomarkers in clinical subtypes of early-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014; 37: 307-314

Tort-Merino A, Falgàs N, Allen IE, Balasa M, Olives J, Contador J, Castellví M, Juncà-Parella J, Guillén N, Borrego-Écija S, Bosch B, Fernández-Villullas G, Ramos-Campoy O, Antonell A, Rami L, Sánchez-Valle R, Lladó A. Early-onset Alzheimer's disease shows a distinct neuropsychological profile and more aggressive trajectories of cognitive decline than late-onset. *Ann Clin Transl Neurol* 2022; 9: 1962-1973

van Harten AC, Wiste HJ, Weigand SD, Mielke MM, Kremers WK, Eichenlaub U, Dyer RB, Algeciras-Schimmich A, Knopman DS, Jack CR Jr, Petersen RC. Detection of Alzheimer's disease amyloid beta 1-42, p-tau, and t-tau assays. *Alzheimers Dement* 2022; 18: 635-644

Villain N, Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Semin Neurol* 2019; 39: 213-226

Wagle AC, Ho LW, Wagle SA, Berrios GE. Psychometric behaviour of BDI in Alzheimer's disease patients with depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 63-69

Wattmo C, Wallin ÅK. Early- versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 70

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 17: 37-49

Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, Pauls A, Thora C, Morinigo A, Mombour W. SIDAM – A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia, and dementias of other etiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med* 1991; 21: 225-236

10. Danksagung

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Klaus Fließbach danke ich für die Überlassung des Themas, zahlreiche Anregungen und hilfreiche Hinweise in wissenschaftlicher wie auch praktischer Hinsicht und die Unterstützung während aller Phasen der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen Dank spreche ich auch den Mitarbeiterinnen der Gedächtnisambulanz des UKB aus. Insbesondere Ute Pfeiffer, Sabine Fabiunke und Nadja Deris waren mir eine große Hilfe im Rahmen der Datenerhebung.

Dem Zweitkorrektor danke ich für kritische Anmerkungen und Hinweise.

Meiner Schwester Hannah danke ich für ihre umfangreiche Hilfestellung bei statistischen Fragen sowie für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Dank gilt auch meiner Schwester Uta, die mir bei der Formatierung behilflich war und sich ebenfalls als Korrekturleserin verdient gemacht hat.

Regina Schulte und Pius Müllejans haben mir mit ihren freundschaftlichen und kollegialen Anmerkungen sehr geholfen.

Ohne die moralische Unterstützung meines Ehemanns Jonas wäre diese Arbeit nicht zu einem Abschluss gekommen. Dafür bin ich ihm sehr dankbar.

Schlussendlich möchte ich meinen Eltern danken, die mir Vorbilder sind und waren und die mir auf meinem bisherigen Lebensweg stets verlässlich zur Seite standen.