

Kognition bei amyotropher Lateralsklerose Prädiktive Marker und der Einfluss von Ernährung

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sabrina Mareen Wölfel

aus Borken (Westf.)

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Michael T. Heneka
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Dominik Bach

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2026

Aus der Klinik für neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie, des
Universitätsklinikums Bonn

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	10
1.4	Diskussion	13
1.5	Zusammenfassung	20
1.6	Tabellen und Graphiken	21
1.7	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	31
2.	Veröffentlichung	37
3.	Erklärung zum Eigenanteil	38
4.	Danksagung	39

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ABeta40	Amyloid-Beta 1-40
ABeta42	Amyloid-Beta 1-42
ALS-FTSD	ALS mit frontotemporaler Spektrumsstörung
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale-Revised
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
AUC	Area under the Curve
BMI	Body Mass Index
bvFTD	Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz
ECAS	Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen
F	F-Test
Fcrit	Kritischer F Wert
n	Stichprobengröße
NfL	Neurofilament schwere Ketten im Liquor
p	P-Wert
pALS	Patienten mit ALS
pTau	Phospho-Tau 181
r	Pearsons Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristic
t	Signifikanzniveau

tTau	Gesamt-Tau
VCEX	Expiratorische Vitalkapazität
Vit.	Vitamin
WE	Wernicke-Enzephalopathie

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

In einer 2025 in Brain Communications erschienenen Studie untersuchten Wölfel et al. (2025) mittels einer retrospektiven Datenanalyse von 99 Patienten mögliche prognostische Biomarker und beeinflussbare Faktoren hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit und Verhaltensauffälligkeiten, gemessen anhand des Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS). Hierzu veranlasste die Forschenden die schmale Datenlage bezüglich der Vorhersagbarkeit der Entwicklung von Kognition und Verhaltensauffälligkeiten und die wenigen therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit ALS (pALS). Es wird auf die zahlreichen Studien, welche die ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) als Referenzmarker für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs nutzen verwiesen. Der von Cedarbaum et al. (1999) überarbeitete ALSFRS-R eignet sich jedoch nicht zur Erfassung des kognitiven Status oder von Verhaltensauffälligkeiten. Die Arbeitsgruppe skizzierte die große Relevanz des Krankheitssymptoms kognitiver Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten für pALS. Die ALS ist eine unheilbare neurodegenerative Erkrankung mit einer, laut Talbott et al. (2016), durchschnittlichen Krankheitsdauer von drei bis vier Jahren. Den meisten Behandlern sind die Symptome, die durch die Degeneration des ersten und zweiten Motoneurons auftreten, vertraut. Dazu zählen fortschreitende Lähmungen und Muskelschwund, Dysarthrie, Dysphagie und Ateminsuffizienz. Weniger geläufig ist, dass es neben den körperlichen Einschränkungen im Verlauf der Erkrankung häufig auch zu kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten kommt, wie beispielsweise Strong et al. (2017) beschrieben. Neben den physischen Einschränkungen, die bei den Patienten bereits zu einem Verlust der Autonomie führen, wird der Verlust der Selbstständigkeit durch kognitive Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten erheblich verstärkt. Dies stellt sowohl für die Patienten als auch für die pflegenden Angehörigen eine Belastung dar. Zur Beurteilung der kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten entwickelten Abrahams et al. (2014) den Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS), welcher durch Niven et al. (2015) validiert wurde. Der ECAS besteht aus 16 Einzelaufgaben und erfasst ALS-spezifische (Sprache, Sprachfluss und exekutive

Funktionen) und ALS-unspezifische Bereiche (Gedächtnis und räumliche Wahrnehmung). Wölfel et al. (2025) nutzten dieses diagnostische Werkzeug in Ihren Auswertungen zur Identifikation prognostischer Marker und beeinflussbarer Faktoren, mit dem Ziel eine möglichst individuelle Vorhersage über den Erkrankungsverlauf hinsichtlich auftretender kognitiver Funktionsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten machen zu können. Hierzu betrachteten sie neurodegenerationsassoziierte Proteine im Liquor, Blutwerte, welche durch Ernährungsweisen beeinflussbar sind und die Lungenfunktion. Neben der prognostischen Relevanz beschäftigten sich die Autoren auch mit dem Nutzen der gewonnenen Erkenntnisse als Ansatzpunkt für mögliche therapeutische Strategien.

Nach Rücksprache mit der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn bedurfte es für die retrospektive Datenanalyse der im Rahmen der Standardversorgung gewonnenen Daten gemäß der Regelung zur Eigenforschung von Leistungserbringern (§ 6 des Gesetzes über die Nutzung von Gesundheitsdaten – GDNG) weder der ausdrücklichen Einwilligung der Patienten noch eines Ethikvotums.

1.1.1 Ziele und Hypothesen der Promotionsarbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, prognostische Marker zur Vorhersage der kognitiven Entwicklung bei pALS zu finden. Darüber hinaus wurde nach beeinflussbaren Faktoren gesucht, die die kognitive Leistungsfähigkeit bei pALS stabilisieren könnten.

In diesem Kontext wurde der Hypothese nachgegangen, dass bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (pALS) mit kognitiven Dysfunktionen pathologische Werte im Bereich der neurodegenerationsassoziierten Proteine im Liquor zu erwarten sind. Zu diesen Proteinen zählen der Gesamt-Tau, Phospho-Tau181, Amyloid-beta 1-40, Amyloid-beta 1-42 und die Neurofilament-schwere-Kette. Darüber hinaus wurde eine Untersuchung von Cut-Scores mit der Frage nach ALS-typischen Liquorprofilen bei begleitender kognitiver Dysfunktion durchgeführt.

In Übereinstimmung mit früheren Forschungsergebnissen wurden negative Auswirkungen eines Gewichtsverlusts auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei pALS erwartet und im Umkehrschluss ein Präventionsansatz angenommen. Aus der Betrachtung der Mikronährstoffversorgung, mit einem Fokus auf Homocystein, Vitamin B1, Vitamin B6 und

Vitamin B12 sowie Folsäure, wurden mögliche Ansatzpunkte zur Optimierung des Risikos eines kognitiven Abbaus bei pALS erwartet.

Darüber hinaus wurde die Hypothese formuliert, dass eine Abnahme der Lungenfunktion auch eine Abnahme der mentalen Fähigkeiten der pALS bedingen würde.

Mittels einer Subgruppen-Analyse unter Betrachtung des phänotypischen Beginns der Erkrankung (bulbär versus spinal) sollte die Vorhersagbarkeit der kognitiven Entwicklung in Abhängigkeit des Phänotyps überprüft werden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein bulbärer Krankheitsbeginn zu einem rascheren mentalen Abbau führen würde. Des Weiteren wurde eine Untersuchung hinsichtlich der Begleitpathologie einer frontotemporalen-Spektrumstörung sowie der Anwendbarkeit des ECAS durchgeführt.

1.2 Material und Methoden

Wölfel et al. (2025) führten eine retrospektive Datenanalyse von insgesamt 99 Patienten (51 Frauen, 48 Männer) mit ALS durch, die zwischen 2018 und 2021 in der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie des Universitätsklinikums Bonn mit dem ECAS untersucht wurden. Der ECAS stellt ein validiertes neuropsychologisches Instrument dar, welches für die Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie bestehender Verhaltensauffälligkeiten bei pALS eingesetzt wird. Das Testverfahren umfasst 16 Einzelaufgaben, die darauf abzielen, die Domänen Sprache, Sprachfluss, exekutive Funktionen, Gedächtnis und räumliche Vorstellung zu evaluieren. Die Domänen "Sprache", "Sprachfluss" und "exekutive Funktionen" werden als spezifisch für ALS klassifiziert. Die Domänen Gedächtnis und räumliche Vorstellung gelten als ALS-unspezifisch. Im Bereich der ALS-spezifischen Subdomänen ist eine maximale Punktzahl von 100 Punkten zu erreichen. Der Cut-Score wurde mit 77 Punkten festgelegt. Im Bereich der ALS-unspezifischen Domänen besteht die Möglichkeit, 36 Punkte zu erreichen. Ergebnisse, die 24 Punkte unterschreiten, werden als pathologisch klassifiziert. Der ECAS-Gesamt-Score setzt sich aus dem ALS-spezifischen und dem ALS-unspezifischen Score zusammen, so dass insgesamt maximal 136 Punkte erreicht werden können. Ergebnisse, die einen Wert von 105 Punkten unterschreiten, werden als pathologisch klassifiziert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 66,3 Jahre (n=99;

Bereich: 42,0 - 86,9 Jahre) mit einer Standardabweichung von 8,9 Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer bei Vorstellung betrug 1,9 Jahre (n=95; Bereich: 0,1 - 10,7 Jahre) mit einer Standardabweichung von 1,9 Jahren, und der mittlere ALSFRS-R-Wert betrug 34,55 Punkte (n=83; Bereich: 14 - 48) mit einer Standardabweichung von 8,29 (siehe Tabelle 1, Seite 21). Die von den Verfassern der oben genannten Veröffentlichung untersuchte Kohorte hatte ein durchschnittliches Bildungsniveau von 13,2 Jahren Schulbildung/ Studienjahre (Bereich: 7 - 21 Jahre) mit einer Standardabweichung von 3,3 Jahren. Die Population war somit sehr heterogen. Die Diagnose ALS wurde von erfahrenen Neurologen auf der Grundlage der überarbeiteten El-Escorial-Kriterien gestellt (Ludolph et al., 2015). Die neuropsychologische Untersuchung und Beurteilung mit der deutschen Version des ECAS wurde von einem erfahrenen Team von Neuropsychologen durchgeführt. Der ECAS wurde in der Regel einmalig, kurz nach der Erstvorstellung in der Klinik durchgeführt, jedoch in unterschiedlichen Krankheitsstadien. Bei 18 Patienten wurde ein bulbärer und bei 79 Patienten ein spinaler Krankheitsbeginn dokumentiert. Bei den übrigen Patienten konnte der lokalisationsbezogene Beginn der Erkrankung anhand der medizinischen Unterlagen nicht eindeutig zugeordnet werden. Aus den medizinischen Unterlagen ging hervor, dass 6 Patienten die Kriterien von Rascovsky et al. (2011) für eine Verhaltensvariante einer frontotemporale Demenz (bvFTD) erfüllten.

Bei 73 der oben genannten Patienten wurde im Rahmen der stationären Diagnostik eine Lumbalpunktion mit Bestimmung von neurodegenerationsassoziierten Proteinen durchgeführt. Es wurden die neurodegenerativen Proteine Amyloid-beta 1-40, Amyloid-beta 1-42 (Normwert >600 pg/ml), Gesamt-Tau (tTau, Normwert <400 pg/ml) und Phospho-Tau 181 (pTau, Normwert <65 pg/ml) bestimmt. Bei 75 Patienten wurde eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der schweren Ketten der Neurofilamente (Normwert <560 pg/ml) durchgeführt. Bei 52 Patienten wurde eine Blutuntersuchung auf Folsäure (Normbereich 4,5-32,2 ng/ml) durchgeführt. Bei 50 Patienten wurden die Vitamin-B1- (Normbereich 66,1-200,6 nmol/l) und Vitamin-B6-Spiegel (Normbereich 8,7-27,2 µg/l) bestimmt. Bei 52 Patienten wurde der Vitamin-B12-Spiegel (Normbereich 200-1000 pg/ml) und bei 49 Patienten der Homocysteinspiegel (Normbereich 3,2-10,7 µmol/l) bestimmt. Bei 76 Patienten wurden in engem zeitlichem Zusammenhang mit der neuropsychologischen Untersuchung die (anamnestische) Größe und das Gewicht vor Beginn der Erkrankung und das Gewicht zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik

erfasst, so dass der BMI (Body-Mass-Index) vor und im Krankheitsverlaufs bestimmt und die Differenz berechnet werden konnte. Bei 68 Patienten wurde die expiratorische Vitalkapazität (VCEX) mittels Lungenfunktionstest gemessen. Dieser Parameter wurde zur Beurteilung der Lungenfunktion herangezogen.

Die Daten wurden mit Excel, SPSS und GraphPad Prism erfasst und analysiert. Die Autoren verwendeten den Kolmogorov-Smirnov-Test, um die Variablen auf Normalverteilung zu testen. Mit Ausnahme des durchschnittlichen Gewichtsverlustes wurden die Variablen als normalverteilt eingestuft. Um den Einfluss von Ausreißern zu eliminieren, wurde ein Patient aus den Analysen ausgeschlossen. Dieser Patient erzielte im Vergleich zur restlichen Kohorte deutlich schlechtere Ergebnisse im ECAS. Die Autoren berechneten mittels Pearson-Korrelations-Analyse den entsprechenden p-Wert. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. In der Veröffentlichung wurden Receiver Operating Characteristic (ROC)- und Area under the Curve (AUC)-Analysen durchgeführt, um mögliche Grenzwerte zu ermitteln. Wölfel et al. (2025) führten eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit einem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % durch, um verschiedene Gruppen innerhalb ihrer Gesamtpopulation zu vergleichen.

1.3 Ergebnisse

Von den 99 mit dem ECAS untersuchten ALS-Patienten hatten 40 einen pathologischen ECAS-Gesamtscore mit einem Mittelwert von 104,3 (maximaler Score 136, Schwellenwert 105) und einer Standardabweichung von 18,1 Punkten. Beim ALS-spezifischen Score wiesen 38 ALS-Patienten einen pathologischen Befund auf. Der Mittelwert lag bei 76,6 (maximaler Score 100, Schwellenwert 77) mit einer Standardabweichung von 13,6 Punkten. Im ALS-unspezifischen Score erreichte die untersuchte Kohorte einen Mittelwert von 27,7 Punkten (maximal erreichbare Punktzahl 36, Schwellenwert 24). Die Standardabweichung lag bei 6,2 Punkten. 19 pALS hatten ein pathologisches Ergebnis im ALS-unspezifischen Score. Die Autoren verwiesen auf einen lediglich geringen negativen Alterseffekt auf die Ergebnisse des ECAS-Gesamtscores ($r = -0,294$, $p = 0,003$).

Bei der Korrelationsanalyse der neurodegenerativen Proteine mit den ECAS-Ergebnissen (Tabelle 2, siehe Seite 22) zeigte tTau sowohl eine mittlere lineare negative Korrelation für den ECAS-Gesamtwert ($r = -0,3978$, $p = 0,00049$), als auch für den ECAS ALS-spezifischen Score ($r = -0,4026$, $p = 0,00041$). Wölfel et al. (2025) bewiesen eine schwache lineare negative Korrelation zwischen tTau und dem ECAS ALS-unspezifischen Score ($r = -0,2879$, $p = 0,01349$) (Abbildung 1, siehe Seite 27). Durch die Erstellung von ROC-Kurven versuchten die Forschenden Grenzwerte für Gesamt-Tau unter Berücksichtigung der Leistung von pALS in den einzelnen ECAS-Scores zu ermitteln. Aufgrund der geringen AUC konnten keine qualitativ aussagekräftigen Werte definiert werden (AUC tTau ECAS-Gesamtscore = 0,336; AUC tTau ECAS-ALS-spezifischer Score = 0,336; AUC ECAS-ALS-unspezifischer Score = 0,291). Es wurde eine schwache lineare negative Korrelation für pTau mit dem ECAS-Gesamtscore ($r = -0,2417$, $p = 0,03937$) und dem ECAS-ALS-spezifischen Score ($r = -0,2412$, $p = 0,03981$) gefunden (Abbildung 2, siehe Seite 28). Auch hier gelang es der Arbeitsgruppe nicht mit Hilfe von ROC-Kurven signifikante Schwellenwerte zu ermitteln. Die AUC waren zu niedrig (AUC pTau ECAS-Gesamtscore = 0,398; AUC pTau ECAS ALS-spezifischer Score = 0,415). Eine signifikante Korrelation zwischen pTau und dem ALS-unspezifischen Score ($r = -0,1819$, $p = 0,1234$) konnte anhand der Daten von Wölfel et al. (2025) nicht nachgewiesen werden. Ebenso ergaben sich keine signifikanten Korrelationen für Amyloid-beta 1-40 (ECAS-Gesamtscore: $r = -0,191$, $p = 0,105$; ECAS-ALS-spezifischer Score: $r = -0,201$, $p = 0,088$; ALS-unspezifischer Score: $r = -0,121$, $p = 0,309$), Amyloid-beta1-42 (ECAS-Gesamtscore: $r = -0,098$, $p = 0,409$; ECAS-ALS-spezifischer Score: $r = -0,101$, $p = 0,393$; ALS-unspezifischer Score: $r = -0,066$, $p = 0,579$) und Neurofilament-Schwere-Ketten (ECAS-Gesamtscore: $r = -0,094$, $p = 0,424$; ECAS-ALS-spezifischer Score: $r = -0,102$, $p = 0,383$; ALS-unspezifischer Score: $r = -0,052$, $p = 0,656$).

Mit der Auswertung der Mikronährstoffmarker (Vitamin B1, Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure und Homocystein) (Tabelle 3, siehe Seite 23) konnte eine lineare Korrelation mittlerer Signifikanz zwischen Vitamin B1 und den einzelnen ECAS-Scores bewiesen werden (ECAS-Gesamtscore: $r = 0,4087$, $p = 0,0032$; ALS-spezifischer Score: $r = 0,3649$, $p = 0,00916$; ALS-unspezifischer Score: $r = 0,3724$, $p = 0,0077$) (Abbildung 4, siehe Seite 29). Mit Hilfe von ROC-Kurven gelang es zu zeigen, dass ein Vitamin-B1-Serumspiegel von weniger als 138 nmol/l mit einer Spezifität von 76,2% und einer Sensitivität von 65,5%

zu einem pathologischen Ergebnis im ECAS-Gesamtscore führte. Im ECAS ALS-spezifischen Score führten Serumthiaminspiegel von bis zu 138 nmol/l bei pALS mit einer Spezifität von 70 % und einer Sensitivität von 60 % zu einem pathologischen Ergebnis. Darüber hinaus konnte dargestellt werden, dass bei einem Vitamin-B1-Serumspiegel unter 129,5 nmol/l pALS mit einer Spezifität von 69,2 % und einer Sensitivität von 70,3 % im ECAS ALS-unspezifischen Score ein pathologisches Ergebnis erzielen. In ihren Ausfertigungen konnten die Forschenden keine Korrelation zwischen dem Vitamin-B12-Spiegel und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten, gemessen anhand des ECAS, nachweisen (ECAS-Gesamtscore: $r = 0,078$, $p = 0,582$; ECAS-ALS-spezifischer Score: $r = 0,067$, $p = 0,638$; ALS-unspezifischer Score: $r = 0,077$, $p = 0,586$). Dies galt auch für den Folsäurespiegel (ECAS-Gesamtscore: $r = 0,122$, $p = 0,390$; ECAS-ALS-spezifischer Score: $r = 0,086$, $p = 0,544$; ALS-unspezifischer Score: $r = 0,155$, $p = 0,271$), den Vitamin B6-Spiegel (ECAS-Gesamtscore: $r = 0,213$, $p = 0,137$; ECAS-ALS-spezifischer Score: $r = 0,196$, $p = 0,171$; ALS-unspezifischer Score: $r = 0,182$, $p = 0,205$) und dem Homocysteinspiegel (ECAS-Gesamtwert: $r = -0,191$, $p = 0,105$; ECAS ALS-spezifischer Score: $r = -0,201$, $p = 0,088$; ALS-unspezifischer Score: $r = -0,121$, $p = 0,309$).

Wölfel et al. (2025) stellten dar, dass der Gewichtsverlust (Delta BMI) der Patienten während des Krankheitsverlaufs bis zum Zeitpunkt der kognitiven Tests eine signifikante negative lineare Korrelation zu den erzielten Ergebnissen im ECAS zeigte (Tabelle 4, siehe Seite 24). Die Korrelation zwischen der Gewichtsentwicklung und dem ECAS ALS-spezifischen Score war schwach ($r = -0,2646$, $p = 0,0209$), die Korrelation zwischen der Gewichtsentwicklung und dem ECAS-Gesamtscore ($r = -0,32$, $p = 0,0048$), sowie dem ECAS ALS-unspezifischen Score ($r = -0,3357$, $p = 0,00303$) waren moderat (Abbildung 3, siehe Seite 29).

Für die Lungenfunktion, gemessen anhand der Vitalkapazität (ECAS-Gesamtscore: $r = 0,093$, $p = 0,452$; ECAS ALS-spezifischer Score: $r = 0,077$, $p = 0,531$; ECAS ALS-unspezifischer Score: $r = 0,099$, $p = 0,420$) und deren Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Verhaltensauffälligkeiten konnten keine relevanten Korrelationen nachgewiesen werden (Tabelle 4 siehe Seite 24).

Mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse zeigten die Forschenden, dass der phänotypische Beginn der Erkrankung, differenziert nach bulbär ($n = 18$) und spinal ($n =$

79), keinen Einfluss auf die ECAS-Scores hatte (ECAS-Gesamtscore: $p = 0,167$; ECAS ALS-spezifischer Score: $p = 0,128$; ECAS ALS-unspezifischer Score: $p = 0,488$) (Tabelle 5, siehe Seite 25/26).

Die Arbeitsgruppe wies nach, dass das Vorliegen einer Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der ECAS-Subscores hatte (Tabelle 5, siehe Seite 25/26). Im ECAS-Gesamtscore schnitten die ALS-Patienten mit bvFTD ($n = 6$) mit einem Mittelwert von 87 Punkten signifikant ($p = 0,016$) schlechter ab als die ALS-Patienten ohne bvFTD (reine ALS) ($n = 93$) mit einem Mittelwert von 105 Punkten. Beim ALS-spezifischen Score erreichten die ALS-bvFTD-Patienten einen Mittelwert von 65,8 Punkten und waren damit ebenfalls signifikant ($p = 0,044$) schlechter als die reinen ALS-Patienten mit einem Mittelwert von 77 Punkten. Auch beim ECAS ALS-unspezifischen Score schnitten die ALS-bvFTD-Patienten mit einem Mittelwert von 21,1 Punkten signifikant schlechter ab als die reinen ALS-Patienten mit einem Mittelwert von 28,1 Punkten ($p = 0,007$).

1.4 Diskussion

1.4.1 Neurodegenerationsassoziierte Proteine im Liquor

In ihrer 2025 in Brain Communications publizierten Abhandlung präsentierten Wölfel et al. (2025) die Lumbalpunktion als ein risikoarmes, invasives, diagnostisches Mittel zur Evaluation von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wobei Sie auf frühere Studien von Evans (1998) und Doherty und Forbes (2014) Bezug nahmen. Es wird zudem auf die gute Verfügbarkeit der Bestimmung neurodegenerationsassoziiierter Proteine in Deutschland verwiesen. Die Rezipienten wurden von den Forschenden an die große Relevanz der Ermittlung der neurodegenerationsassoziierten Proteine bei pALS, trotz möglicher Unannehmlichkeiten für die Patienten herangeführt.

Die Autoren unterstrichen die in ihren Auswertungen herausstechende Rolle des Gesamt-Tau-Wertes als diagnostischer und prognostischer Biomarker im Liquor hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit. Dies begründeten die Forschenden mit ihren Ergebnissen, welche eine signifikante moderate Korrelation erhöhter tTau-Spiegel mit pathologischen

Resultaten der pALS im ECAS-Gesamtscore und dem ECAS ALS-spezifischen Score nachwiesen. Zum ECAS ALS-unspezifischen konnte lediglich eine schwache negative Korrelation nachgewiesen werden (Tabelle 2, siehe Seite 22; Abbildung 1, siehe Seite 27). Hieraus zogen die Forschenden den Schluss, dass pALS mit erhöhten tTau-Liquorspiegeln ein höheres Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite und Verhaltensauffälligkeiten aufweisen, als pALS mit normwertigen tTau-Werten. Als Bestätigung ihrer Theorie werden frühere Forschungsergebnisse, beispielsweise von Agnello et al. (2021) und Schreiber et al. (2018) aufgeführt. In den jeweiligen Publikationen werden relevante Korrelationen in Bezug auf den Krankheitsverlauf und das Überleben bei pALS skizziert. Durch Chatterjee et al. (2021) wurde 2021 eine Altersabhängigkeit von tTau aufgezeigt. Dies veranlasste Wölfel et al. (2025) dazu diesen Faktor in ihrer Patientengruppe zu überprüfen. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,18 und einem p-Wert $< 0,001$ konnte kein relevanter Einfluss des Alters auf die tTau-Werte der Patienten in der untersuchten Kohorte festgestellt werden.

Neben des Gesamt-Tau Wertes widmeten sich die Forschenden auch der Bedeutung des Phospho-Tau181 Spiegels als prognostischer Marker für die Entwicklung kognitiver Auffälligkeiten bei pALS gemessen anhand des ECAS. Im Unterschied zum Gesamt-Tau-Wert, welcher mit pathologischen Ergebnissen in allen ECAS-Sub-Scores korrelierte, zeigte der pTau-Spiegel ausschließlich zum ECAS-Gesamt Score und zum ALS-spezifischen Score eine leichte, aber signifikante Korrelation (Tabelle 2, siehe Seite 22; Abbildung 2, siehe Seite 28). Hieraus wurde die Möglichkeit abgeleitet, den pTau-Wert als Marker für sich künftig in den kognitiven Domänen Sprache, Sprachfluss und exekutive Funktionen entwickelnde Defizite nutzen zu können. Die Forschenden verwiesen deutlich auf die Notwendigkeit von Längsschnittstudien zur Untermauerung ihrer Erkenntnisse.

Es erfolgte auch die Erstellung von Korrelationsanalysen der Beta-Amyloide (1-40 und 1-42) zu den ECAS-Teilbereichen. Jansen et al. (2022) betonten erneut die große Relevanz der Beta-Amyloide im Liquor bei der Diagnosestellung der Alzheimer-Erkrankung. In den Untersuchungen von Wölfel et al. (2025) ergab sich keine signifikante Korrelation dieser Marker mit der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit ALS.

In den letzten Jahren viel diskutiert und seit Shefner et al. (2020) für die ALS diagnostisch relevant sind die Neurofilament schweren Ketten im Liquor. Der NfL-Wert ist ein Marker

für die axonale Degeneration im zentralen Nervensystem. Die Autoren der diskutierten Veröffentlichung konnten jedoch keine signifikante Korrelation mit der kognitiven Leistungsfähigkeit und Verhaltensauffälligkeiten gemessen am ECAS nachweisen.

Als Ausblick auf zukünftige diagnostische Möglichkeiten verweisen die Forschenden in ihrer Publikation auf die zunehmenden Optionen neurodegenerationsassoziierte Proteine auch in weniger invasiv zugänglichen Körperflüssigkeiten zu bestimmen (Hansson et al. 2021; Leuzy et al. 2022). Als im klinischen Alltag bereits etablierten Wert benennen sie die Neurofilament leichten Ketten im Serum. Hier veröffentlichten Meyer et al. (2023) multizentrische Studiendaten über den erfolgreichen Einsatz dieses Parameters im Bereich der ALS.

1.4.2 Ernährung

In der diskutierten Publikation wird auf Studien von Brent et al. (2020) und Ludolph et al. (2023) verwiesen, welche bereits die große Relevanz gewichtsstabilisierender Maßnahmen bei pALS auf die Entwicklung motorischer Defizite zeigten. Die Studien von Brent et al. (2020) und Ludolph et al. (2023) nutzten den ALSFRS-R als Referenzmarker. Wölfel et al. (2025) griffen diesen Ansatz auf und konnten zeigen, dass ein Gewichtsverlust im Verlauf der Erkrankung nicht nur einen negativen Einfluss auf die Entwicklung motorischer Defizite hat, sondern auch eine negative Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit gemessen anhand des ECAS mit sich bringt (Tabelle 4, siehe Seite 24; Abbildung 3, siehe Seite 29). Aus dieser Erkenntnis zogen die Forschenden den Schluss, dass auch in Hinsicht neuropsychologischer Beeinträchtigungen gewichtsstabilisierende Maßnahmen bei pALS sinnvoll sind.

Im Weiteren wird der Stellenwert einer krankheitsadaptierten Diät in Hinsicht auf eine individuelle Versorgung mit Mikronährstoffen betont. Die Forschenden stießen während ihrer Arbeit auf eine bislang unterschätzte Position des Vitamin B1 bei pALS. Es wurden die biochemischen Eigenschaften von Thiamin in seiner aktiven Form, dem Thiaminpyrophosphat (TPP), für den Citratzyklus dargestellt und die charakteristischen neurologischen Symptome eines Thiaminmangels beschrieben. Ein Thiaminmangel kann zu Neurodegeneration führen und sich in einer Symptomentrias aus hirnnorganischem Psychosyndrom, Augenbewegungsstörungen und Gang- und Standataxie (Wernicke-

Enzephalopathie) äußern. Um die unterschätzte Prävalenz von neuropathologischen Auffälligkeiten durch Thiaminmangel zu unterstreichen, zitierten die Autoren Jesse et al. (2015). Jesse et al. (2015) wiesen einen Thiaminmangel bei 28 % einer Population von 122 Patienten mit akutem Schlaganfall nach. Keiner der Patienten zeigte zu Lebzeiten die vollständige klinische Symptomtrias der Wernicke-Enzephalopathie (WE), aber bei zwei von 23 autopsierten Patienten wurden postmortale histopathologische Kriterien der WE gefunden. Wölfel et al. (2025) konnten mittels ihrer Datenauswertung zeigen, dass sich ein Vitamin B1 Spiegel im oberen Normbereich positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei pALS in allen Teilbereichen des ECAS auszuwirken schien (Tabelle 3, siehe Seite 23; Abbildung 4, siehe Seite 30). Die Forschenden gelangten somit zu der Schlussfolgerung, dass bei pALS ein Thiaminserumspiegel im oberen Normbereich anzustreben ist. Dieser Schluss wurde unter anderem durch die Erkenntnis begründet, dass die kognitive Leistungsfähigkeit maßgeblich mitbestimmend für die Autonomie von pALS ist und die therapeutischen Möglichkeiten bislang nur begrenzt sind. Angesichts einer möglichen Supplementation erfolgte eine Literaturrecherche. Zitiert wurden Laforenza et al. (1992) und Mann (2023) mit der Schlussfolgerung, dass sich aufgrund eines gestörten Thiaminstoffwechsels bei pALS Hinweise auf die Überlegenheit einer Substitution mit Benfotiamin gegenüber Thiamin ergaben.

2022 rückte, angestoßen durch eine Arbeit von Oki et al (2022), Vitamin B12 in den Fokus als mögliche Behandlungsstrategie der ALS, was durch die Autoren der diskutierten Publikation aufgegriffen wurde. Oki et al. (2022) wiesen einen positiven Einfluss einer hochdosierten Methylcobalamin-Behandlung bei pALS im Frühstadium, gemessen mit dem ALSFRS-R nach. Wölfel et al. (2025) konnten in ihrer Studie keine signifikante Korrelation zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit, die mittels des ECAS gemessen wurde, und dem Vitamin-B12-Serumspiegel herstellen. Unter anderem bezugnehmend zu den Daten von Oki et al. (2022) verwiesen die Autoren dennoch auf die Sinnhaftigkeit einer Vitamin B12 Serumspiegelbestimmung bei pALS und gegebenenfalls den Beginn einer Supplementation. Als weiteren relevanten Vorteil einer Vitamin B12 Serumspiegelbestimmung wurde der differenzialdiagnostische Stellenwert benannt und auf das Erkrankungsbild der funikulären Myelose mit möglicher einhergehender Enzephalopathie hingedeutet.

Die Arbeitsgruppe betrachtete die schwefelhaltige, nicht proteinogene Aminosäure Homocystein, welche beim Abbau von Methionin entsteht. Neben der endothelschädigenden Wirkung unterstrichen sie die durch Wyse et al. (2021) beschriebene Gliotoxizität von Homocystein. Abhandlungen von Zoccolella et al. (2010) und Hu und Wang (2023) berichteten von erhöhten Homocysteinspiegeln bei pALS im Vergleich zu Kontrollgruppen und sahen hierin einen möglichen Ansatzpunkt zur Krankheitsmodifikation. In der nun diskutierten Veröffentlichung konnte kein relevanter Einfluss des Homocysteinspiegels auf die Kognition bei pALS nachgewiesen werden. Entsprechend der Recherche sei die Korrektur einer Hyperhomocysteinämie gemäß Ubbink (1997) mittels einer Supplementation von Vitamin B12, Vitamin B6 und Folsäure möglich.

Als weitere Nährstoffe wurden Folsäure und Vitamin B6 (Pyridoxin) betrachtet. Die Autoren konnten für beide Nährstoffe keine signifikante Korrelation zur Kognition oder Verhaltensauffälligkeiten gemessen am ECAS nachweisen. In Bezug auf die Folsäure wurde zudem auf die begrenzte Datenlage bezüglich ihres Stellenwerts im Hinblick auf den Krankheitsverlauf bei pALS verwiesen. Des Weiteren wurde die überwiegende Funktion dieses B-Vitamins für den Homocysteinstoffwechsel hervorgehoben. Hinsichtlich des Vitamin B6 (Pyridoxin) skizzierten Wölfel et al. (2025) die durch Barros et al. (2023) veröffentlichten Daten über pALS mit niedrigen Vitamin B6 Spiegeln, welche nur geringe Werte im ALSFRS-R, als Zeichen physischer Einschränkungen aufwiesen. Darüber hinaus wird auch der Vitamin B6 Spiegel hauptsächlich als Modifikator des Homocysteinspiegels betrachtet.

Als Schwäche ihrer Auswertungen werden fehlende Verlaufsdaten benannt. Die Autoren schlussfolgerten, dass es einen dringenden Bedarf an Längsschnittstudien zu personalisierten Ernährungsansätzen bezüglich des Erhalts und der Förderung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei pALS gibt. Die Forschenden betonten die gegenwärtig begrenzten Möglichkeiten das Fortschreiten der ALS positiv zu beeinflussen. Wölfel et al. (2025) bilanzierten die sich anhand ihrer Daten abzeichnende Option einer mikronährstofffokussierten, individuell angepassten, hochkalorischen Diät als kostengünstige, gut verträgliche Therapie, welche durch die Patienten mit beeinflusst werden kann.

1.4.3 Lungenfunktion

Es erfolgte die Überprüfung einer möglichen Korrelation zwischen expiratorischer Vitalkapazität bei pALS und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten gemessen mittels des ECAS. Die Forschenden konnten in ihrem Patientenkollektiv keine Korrelation nachweisen (Tabelle 4 siehe Seite 24). Die Ergebnisse sind konträr zu den Ergebnissen früherer Publikationen (Huynh et al. 2020 und Shah et al. 2021), welche einen Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und Kognition bei pALS zeigten. Begründet werden die Ergebnisse mit der Heterogenität des Patientenkollektivs und der Herausforderung der Lungenfunktionsmessung selbst, welche den Patienten eine gute Mitarbeitsfähigkeit abverlangt. Es wird darauf verwiesen, dass in der die Studie durchführenden Klinik die Lungenfunktionstestung als Konsilleistung in der Klinik für Pneumologie erfolgt und so womöglich kognitiv eingeschränkte Patienten von dieser Datenerhebung ausgeschlossen wurden. Die Hypothese zur abnehmenden Kognition bei pALS mit respiratorischer Insuffizienz ist, dass durch Hyperkapnie und nicht erholsamen Nachtschlaf eine vermehrte Tagesmüdigkeit entsteht, welche zu Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen führt. Wölfel et al. (2025) verwiesen in ihrer Abhandlung auf Dorst et al. (2019), welche 2019 zeigten, dass der rechtzeitige Einsatz einer nicht-invasiven Beatmung die Symptome der Hyperkapnie stabilisierten und sogar verbessern konnten.

1.4.4 Untergruppen

In ihrer Publikation untersuchten die Autoren die Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei verschiedenen Subtypen der pALS. Zunächst analysierten sie, ob sich die Entwicklung der Kognition zwischen den zwei Hauptphänotypen des Krankheitsbeginns der ALS unterschied. Der bulbär geprägte Erkrankungsbeginn wurde von den Forschenden klinisch als durch Dysarthrie und Dysphagie geprägt beschrieben. Die spinale Form hingegen ist durch Paresen und Muskelfaszikulationen der Extremitäten als Erstsymptom gekennzeichnet. Die Daten konnten keinen Zusammenhang zwischen Phänotyp bei Erkrankungsbeginn und der Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Verlauf der Erkrankung nachweisen (Tabelle 5, siehe Seite 25/26). Die aktuell erhobenen Daten unterscheiden sich diametral von den Daten anderer Forscher, was auf die geringe Anzahl von pALS mit primär bulbärer Beteiligung in der Auswertung von Wölfel

et al. (2025) zurückzuführen sein könnte. Aiello et al. (2023) wiesen 2023 in einer aufwendigeren Bearbeitung dieser Thematik einen negativen Einfluss eines bulbären Erkrankungsbeginns insbesondere auf die Entwicklung von Defiziten im Bereich der Exekutivfunktionen, aber auch im geringeren Ausmaß im Bereich der Gedächtnisleistung nach.

Als weitere Untergruppe wurden pALS, welche unter einer frontotemporalen Spektrumsstörung (ALS-FTSD) leiden, wie sie von Strong et al. (2017) klassifiziert wurden, beschrieben. Bei den ALS-FTSD handelt es sich um pALS welche besondere neuropsychologische Auffälligkeiten aufweisen. Die Gruppe der ALS-FTSD stellt sich sehr heterogen dar. Da der ECAS insbesondere auch zur Erfassung von Verhaltensstörungen konzipiert wurde, überprüften Wölfel et al. (2025) anhand ihres Patientenkollektivs ob pALS mit ALS-FTSD auffälliger Ergebnisse im ECAS erzielen als pALS ohne ALS-FTSD. Die Autoren verwiesen auf die Relevanz dieser Betrachtung, da Patienten mit ALS-FTSD einen rascheren Autonomieverlust im Verlauf ihrer Erkrankung unterliegen als pALS ohne ALS-FTSD. In ihrer Auswertung nutzten sie zur Einordnung von Verhaltensstörungen die Rascovsky-Kriterien (Rascovsky et al., 2011), mittels welcher sich die Diagnose einer Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD) diagnostizieren lässt. Die bvFTD ist mit einer besonders ausgeprägten Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen verbunden. So waren ihre Ergebnisse, dass pALS mit voll ausgeprägter bvFTD schlechtere Ergebnisse im ECAS erzielen, als pALS ohne Nachweis einer frontotemporalen Demenz wenig überraschend (Tabelle 5, siehe Seite 25/26). Die Forschenden ordneten den ECAS als möglichen Indikator für die Entwicklung einer bvFTD ein. Zudem wurde aufgezeigt, dass pALS mit begleitender bvFTD nicht, wie womöglich erwartet, nur im Bereich der Exekutivfunktionen schlechtere Ergebnisse erzielen als pALS ohne bvFTD, sondern in allen Teilbereichen des ECAS signifikant schlechter abschneiden. Diese Erkenntnis deckt sich mit Daten von Saxon et al. (2020). Aufmerksam machte die Arbeitsgruppe, auf die geringe Anzahl von pALS mit bvFTD in ihrer Studie als mögliche Schwäche. Die Forschenden gelangten dennoch zu der Schlussfolgerung, dass wenn pALS durch deutlich pathologische Ergebnisse im ECAS auffallen, durch den Behandler die Kriterien des Vorliegens einer ALS-FTSD zu überprüfen sind und dem Patienten die Bedeutung und Prognose der Erkrankung in einer für ihn verständlichen Weise dargelegt werden sollte.

1.4.5 Limitationen der Studie

Die Autoren beschrieben verschiedene Limitationen ihrer retrospektiven Datenanalyse. Zum einen betonten sie wiederholt die große Heterogenität ihres Patientenkollektivs, zum anderen verwiesen sie auf Fehlende Follow-up-Daten und die dringende Notwendigkeit weiterer fokussierter Längsschnittstudien, um ihre Aussagen zu validieren. Als weiteren Punkt deuteten die Forschenden darauf hin, aufgrund der Breite ihrer Datenanalyse auf die Überprüfung der Relevanz verschiedener Störfaktoren verzichtet zu haben. Weitere Schwächen der Auswertung seien das Problem des Mehrfachvergleichs und die Nutzung britischer Cut Scores bei der Auswertung des ECAS bei einem deutschen Patientenkollektiv.

1.5 Zusammenfassung

In ihrer Publikation aus dem Jahr 2025 widmeten sich Wölfel et al. (2025) der Thematik der Kognition bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) und beleuchteten dabei den Stellenwert prognostisch diagnostischer Marker aus dem Liquor sowie den Einfluss von Ernährung und Lungenfunktion. Die Gruppe kam zu dem Schluss, dass die Entwicklung kognitiver Defizite und von Verhaltensauffälligkeiten bei pALS bislang unterschätzt wurde. Um präzise Prognosen hinsichtlich des Auftretens dieser maßgeblich die Patientenautonomie beeinflussenden Faktoren zu ermöglichen und Empfehlungen zur Prävention aussprechen zu können, führten sie eine retrospektive Datenanalyse von 99 ALS-Fällen durch. Die Patienten wurden zwischen 2018 und 2021 in der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie des Universitätsklinikums Bonn untersucht und als pALS diagnostiziert. Alle der eingeschlossenen Patienten wurden hinsichtlich kognitiver Defizite und Verhaltensauffälligkeiten mittels des Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) untersucht, welchen die Arbeitsgruppe als Referenzwert in ihrer Arbeit nutzten. In ihrer statistischen Auswertung stellten sie fest, dass insbesondere erhöhte tTau-, aber auch pTau-Werte im Liquor mit einer verminderten Leistungsfähigkeit der pALS im ECAS assoziiert waren. Darüber hinaus wurde ein negativer Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit durch einen Gewichtsverlust im Erkrankungsverlauf festgestellt. Als neues prognostisches Werkzeug und potenzieller

therapeutischer Ansatzpunkt wurde eine Korrelation zwischen Auffälligkeiten im ECAS bei niedrigen, bis niedrig-normalen Thiamin-Serumspiegeln identifiziert, was von der Arbeitsgruppe besonders hervorgehoben wird. Die Hypothese, dass eine verminderte Lungenfunktion einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat, konnte nicht bestätigt werden. In einer Subgruppenuntersuchung wurde festgestellt, dass der phänotypische Beginn der Erkrankung, keinen Einfluss auf die Entwicklung kognitiver Defizite und Verhaltensauffälligkeiten, gemessen anhand des ECAS, zu haben scheint. Darüber hinaus wurde der Nutzen des ECAS als Instrument zur Identifikation von Patienten mit einer zusätzlich zur ALS bestehenden Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz nachgewiesen.

1.6 Tabellen und Graphiken

Die aufgeführten Daten entsprechen inhaltlich denen der Veröffentlichung von Wölfel et al. (2025).

Tab. 1 Epidemiologische Daten

Geschlecht	männlich	48
	weiblich	51
Durchschnittliche Erkrankungsdauer n=95 (in Jahren)	Durchschnittswert	1.9
	Standardabweichung	1.9
ALSFRS-R n=83	Durchschnittswert	34.55
	Standardabweichung	8.29

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

Tab. 2 Die Abhängigkeit der Ergebnisse im ECAS von den verschiedenen neurodegenerationsassoziierten Proteinen

Neurodegenerationsassoziierte Proteine im Liquor		<i>n</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
ABeta40	Gesamtscore	73	-0.191	1.640	0.105
	ALS-Spezifischer-Score	73	-0.201	1.732	0.088
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	73	-0.121	1.024	0.309
ABeta42	Gesamtscore	73	-0.098	0.830	0.409
	ALS-Spezifischer-Score	73	-0.101	0.860	0.393
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	73	-0.066	0.557	0.579
Gesamt-Tau	Gesamtscore	73	-0.398	3.653	0.000
	ALS-Spezifischer-Score	73	-0.403	3.706	0.000
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	73	-0.288	2.534	0.013
Phospho-Tau	Gesamtscore	73	-0.242	2.099	0.039
	ALS-Spezifischer-Score	73	-0.241	2.094	0.040
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	73	-0.182	1.559	0.123
NfL	Gesamtscore	75	-0.094	0.805	0.424
	ALS-Spezifischer-Score	75	-0.102	0.878	0.383
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	75	-0.052	0.447	0.656

Die Tabelle zeigt die Abhängigkeit der ECAS-Gesamtpunktzahl, der ECAS ALS-Spezifischen Punktzahl und der ECAS ALS-Unspezifischen Punktzahl von verschiedenen neurodegenerationsassoziierten Proteinen aus dem Liquor. Auffällig ist die negative Korrelation zwischen dem Gesamt-Tau und den Ergebnissen des ECAS sowie die negative Korrelation zwischen dem Phospho-Tau und der ECAS-Gesamtpunktzahl und der ECAS ALS-Spezifischen Punktzahl.

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

Tab. 3 Die Abhängigkeit der ECAS-Ergebnisse von der Höhe des Serumspiegels ausgewählter Mikronährstoffe

Mikronährstoffe		n	r	t	p
Folsäure	Gesamtscore	52	0.122	0.867	0.390
	ALS-Spezifischer-Score	52	0.086	0.611	0.544
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	52	0.155	1,111	0,272
Vit. B1	Gesamtscore	50	0.409	3.103	0.003
	ALS-Spezifischer-Score	50	0.365	2.716	0.009
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	50	0.372	2.780	0.008
Vit. B6	Gesamtscore	50	0.213	1.512	0.137
	ALS-Spezifischer-Score	50	0.196	1.388	0.171
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	50	0.182	1.284	0.205
Vit. B12	Gesamtscore	52	0.078	0.554	0.582
	ALS-Spezifischer-Score	52	0.067	0.473	0.638
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	52	0.077	0.548	0.586
Homocystein	Gesamtscore	49	-0.086	0.590	0.558
	ALS-Spezifischer-Score	49	-0.045	0.310	0.758
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	49	-0.136	0.941	0.352

Die Tabelle zeigt die Abhängigkeit der ECAS-Gesamtpunktzahl, der ECAS ALS-spezifischen Punktzahl und der ECAS ALS-unspezifischen Punktzahl vom Serumspiegel ausgewählter Mikronährstoffe. Es besteht eine eindeutige positive Korrelation zwischen Thiamin (Vitamin B1) und den Ergebnissen in den ECAS-Subscores.

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

Tab. 4 Die Abhängigkeit des ECAS von der Gewichtsentwicklung im Verlauf der Erkrankung und der Lungenfunktion

Gewichtsentwicklung		n	r	t	p
BMI	Gesamtscore	76	-0.320	0.590	0.005
	ALS-Spezifischer-Score	76	-0.265	0.310	0.021
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	76	-0.336	0.941	0.003
Lungenfunktion					
VCEX	Gesamtscore	68	0.093	0.757	0.452
	ALS-Spezifischer-Score	68	0.077	0.630	0.531
	ALS-Nicht-Spezifischer-Score	68	0.099	0.811	0.420

Der erste Teil der Tabelle zeigt die Abhängigkeit der ECAS-Gesamtpunktzahl, der ECAS-ALS-Spezifischen Punktzahl und der ECAS ALS-Unspezifischen Punktzahl von der Gewichtsveränderung im Verlauf der Krankheit. Es besteht eine negative Korrelation mit allen ECAS-Scores. Der zweite Teil der Tabelle zeigt, dass es keine Korrelation zwischen dem VCEX und der kognitiven Leistung, gemessen mit dem ECAS, gibt.

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

Tab. 5 Untergruppen: Bulbärer Erkrankungsbeginn vs. Spinaler Erkrankungsbeginn und Patienten ohne FTD vs. Patienten mit bvFTD

ANOVA Bulbär vs. Spinal				
Gesamtscore		n	Durchschnitt	
	Bulbär	18	98.944	
	Spinal	79	105.531	
		F	P-Wert	Fcrit
	Gruppenvergleich	1.936	0.167	3.941
ALS-Spezifischer-Score		n	Durchschnitt	
	Bulbär	18	72.222	
	Spinal	79	77.671	
		F	P-Wert	Fcrit
	Gruppenvergleich	2.359	0.128	3.941
E ALS-Nicht-Spezifischer-Score		n	Durchschnitt	
	Bulbär	18	26.722	
	Spinal	79	27.861	
		F	P-Wert	Fcrit
	Gruppenvergleich	0.4857	0.488	3.941

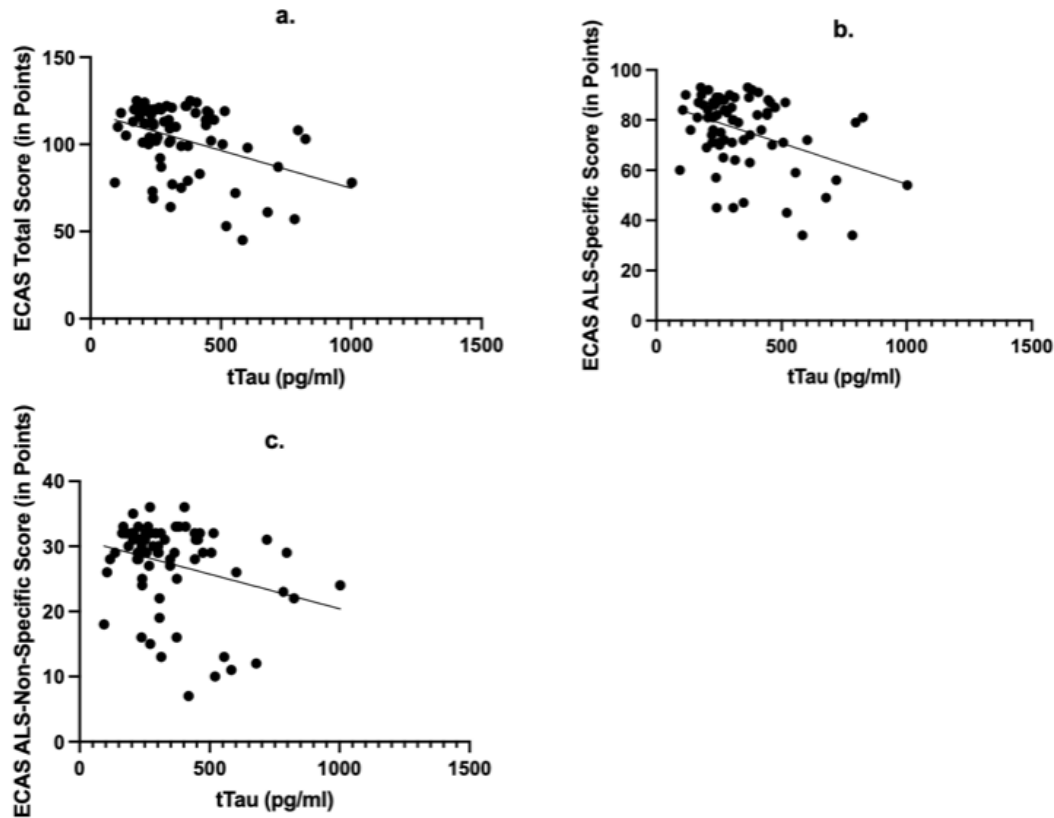
ANOVA FTD/Keine-FTD

		n	Durchschnitt		
Gesamtscore	FTD	6	87		
	Keine-FTD	92	105.315		
		F	P-Wert	Fcrit	
	Gruppenvergleich	6.038	0.016	3.94	
		n	Durchschnitt		
ALS-Spezifischer-Score	FTD	6	65.833		
	Keine-FTD	92	77.301		
		F	P-Wert	Fcrit	
	Gruppenvergleich	4.148	0.044	3.939	
		n	Durchschnitt		
ALS-Nicht-Spezifischer-Score	FTD	6	21.167		
	Keine-FTD	92	28.108		
		F	P-Wert	Fcrit	
	Gruppenvergleich	7.56	0.007	3.939	

Wölfel et al. zeigen, dass der Ausbruch der Krankheit (spinal vs. bulbär) keine Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu haben scheint. Die Ergebnisse zeigen, dass das Vorhandensein einer FTD zu einer schlechteren Leistung im ECAS führt.

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

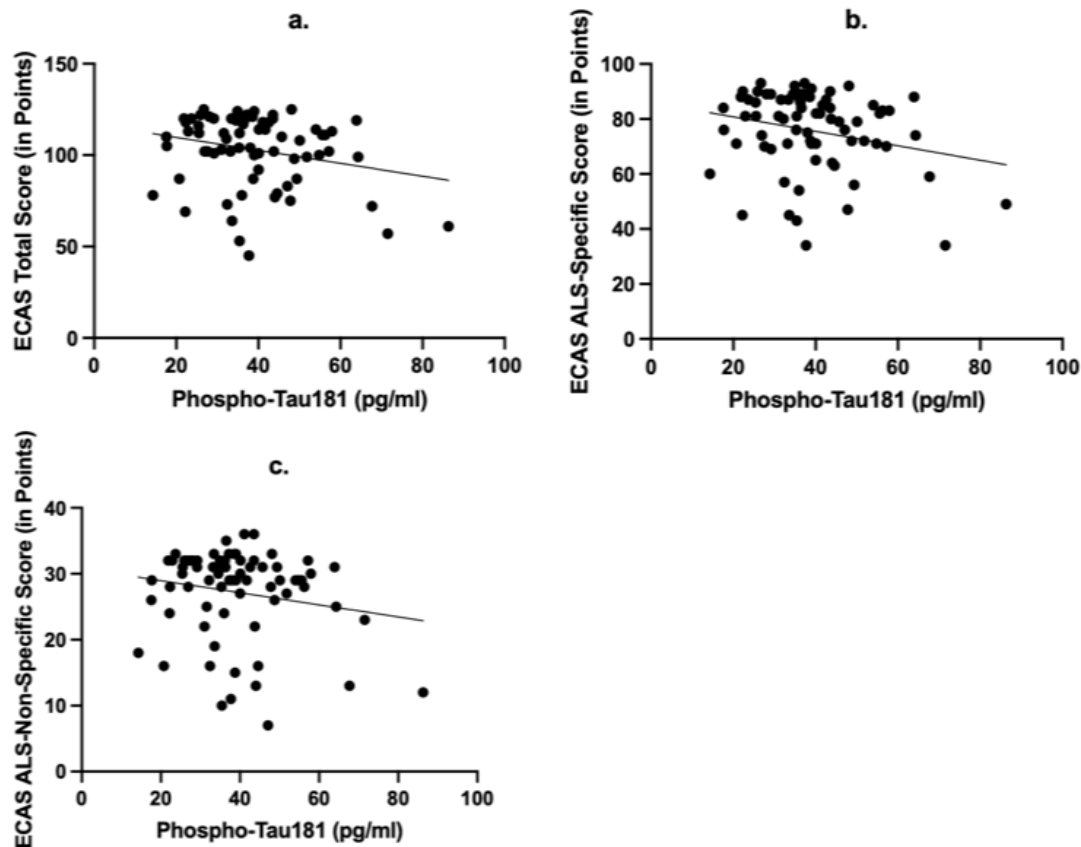
Abbildung 1 Die Abhängigkeit der ECAS Subscores vom Gesamt-Tau-Wert im Liquor



Die Abhängigkeit der Subskalen des Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS) vom Gesamt-Tau-Wert, gemessen mittels Pearson-Korrelationsanalyse. a) Die Abhängigkeit des ECAS-Gesamtscores (max. 136 Punkte, Cut-Score 105) vom Gesamt-Tau-Wert ($n = 73$ Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), P -Wert: $< 0,001$). b) Die Abhängigkeit des ECAS ALS-Spezifischen Scores (max. 100 Punkte, Cut-Score 77) vom Gesamt-Tau-Wert ($n = 73$ Patienten mit ALS, P -Wert: $< 0,001$). c) Die Abhängigkeit des ECAS ALS-Unspezifischen Scores (max. 36 Punkte, Cut-Score 24) vom Gesamt-Tau-Wert ($n = 73$ Patienten mit ALS, P -Wert: $0,013$).

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

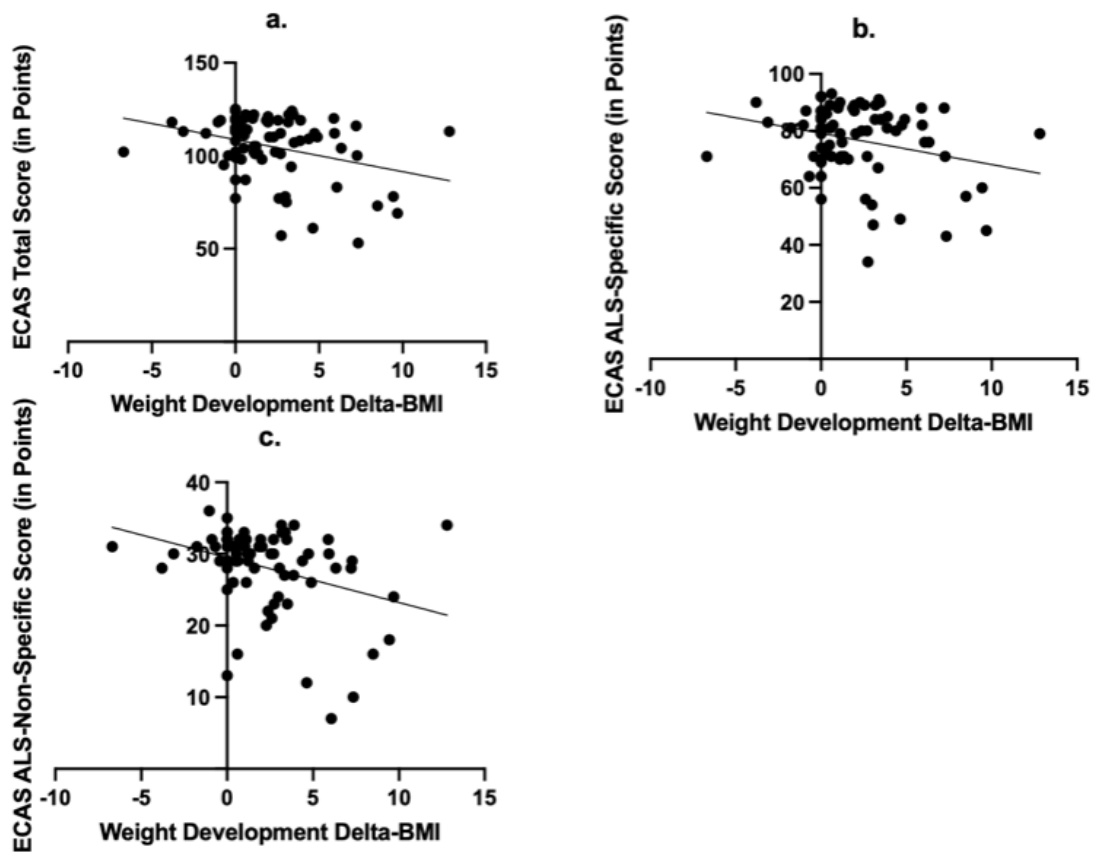
Abbildung 2 Die Abhängigkeit der ECAS-Subscores vom Phospho-Tau181-Wert im Liquor



Die Abhängigkeit der Subskalen des Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS) vom Phospho-Tau181-Spiegel, gemessen mittels Pearson-Korrelationsanalyse. a) Die Abhängigkeit des ECAS-Gesamtscores (max. 136 Punkte, Cut-off-Score 105) vom Phospho-Tau-181-Spiegel ($n = 73$ Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), P-Wert: 0,039). b) Die Abhängigkeit des ECAS ALS-Spezifischen Scores (max. 100 Punkte, Cut-off-Wert 77) vom Phospho-Tau-181-Spiegel ($n = 73$ Patienten mit ALS, P-Wert: 0,040). c) Die Abhängigkeit des ECAS ALS-Unspezifischen Scores (max. 36 Punkte, Cut-off-Wert 24) vom Phospho-Tau-181-Spiegel ($n = 73$ Patienten mit ALS, P-Wert: 0,123).

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

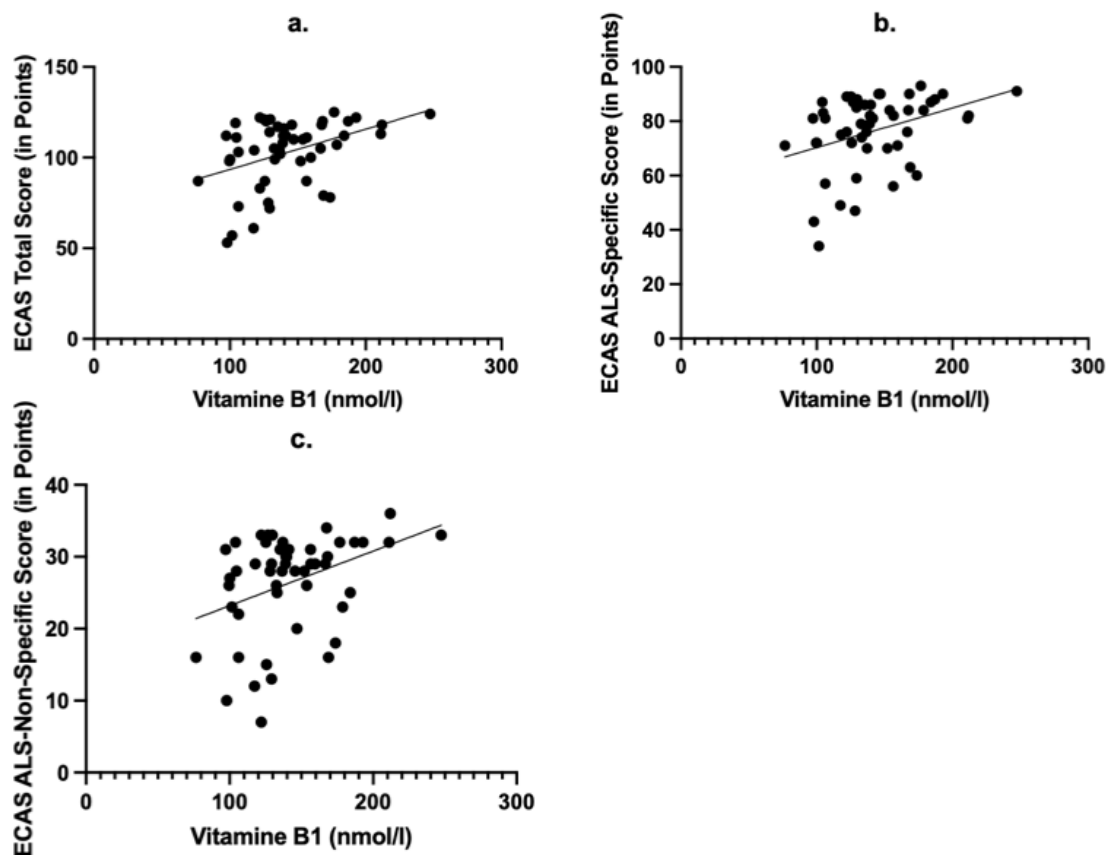
Abbildung 3 Die Abhängigkeit der ECAS-Subscores von der Gewichtsentwicklung im Verlauf der Erkrankung



Die Abhängigkeit der Subskalen des Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS) von der Gewichtsentwicklung, gemessen mittels Pearson-Korrelationsanalyse. a) Die Abhängigkeit des ECAS-Gesamtscores (max. 136 Punkte, Cut-off-Score 105) von der Gewichtsentwicklung (n = 76 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), P-Wert: 0,005). b) Die Abhängigkeit des ECAS ALS-Spezifischen Scores (max. 100 Punkte, Cut-off-Wert 77) von der Gewichtsentwicklung (n = 76 Patienten mit ALS, P-Wert: 0,021). c) Die Abhängigkeit des ECAS ALS-Unspezifischen Scores (max. 36 Punkte, Cut-off-Score 24) von der Gewichtsentwicklung (n = 76 Patienten mit ALS, P-Wert: 0,003).

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

Abbildung 4 Die Abhängigkeit der ECAS Subscores vom Thiamin-Wert im Serum



Die Abhängigkeit der Subskalen des Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS) vom Thiaminspiegel, gemessen mittels Pearson-Korrelationsanalyse. a) Die Abhängigkeit des ECAS-Gesamtscores (max. 136 Punkte, Cut-off-Score 105) vom Thiaminspiegel ($n = 50$ Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), P-Wert: 0,003). b) Die Abhängigkeit des ECAS ALS-Spezifischen-Scores (max. 100 Punkte, Cut-off-Wert 77) vom Thiaminspiegel ($n = 50$ Patienten mit ALS, P-Wert: 0,009). c) Die Abhängigkeit des ECAS ALS-Unspezifischen Scores (max. 36 Punkte, Cut-off-Wert 24) vom Thiaminspiegel ($n = 50$ Patienten mit ALS, P-Wert: 0,008).

(Adaptiert aus Wölfel et al., 2025)

1.7 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014; 15: 9-14

Agnello L, Colletti T, Lo Sasso B, Vidali M, Spataro R, Gambino CM, Giglio RV, Piccoli T, Bivona G, La Bella V, Ciaccio M. Tau protein as a diagnostic and prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2021; 28: 1868-1875

Aiello EN, Solca F, Torre S, Patisso V, De Lorenzo A, Treddenti M, Colombo E, Maranzano A, Morelli C, Doretti A, Verde F, Silani V, Ticozzi N, Poletti B. Bulbar involvement and cognitive features in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study on 347 patients. *Front Aging Neurosci.* 2023; 15: 1217080

Barros A, Felipe M, Barbosa IR, Leite-Lais L, Pedrosa LFC. Dietary Intake of Micronutrients and Disease Severity in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Metabolites.* 2023; 13:

Brent JR, Franz CK, Coleman JM, 3rd, Ajroud-Driss S. ALS: Management Problems. *Neurol Clin.* 2020; 38: 565-575

Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci.* 1999; 169: 13-21

Chatterjee S, Sealey M, Ruiz E, Pegasiou CM, Green S, Crisford A, Vasquez MD, Luckett E, Robertson R, Richardson P, Vajramani G, Grundy P, Bulters D, Proud C, Vargas-Caballero M, Mudher A. Age-related changes in Tau and Autophagy in human brain in the absence of neurodegeneration. *bioRxiv.* 2021: 2021.2008.2021.456385

Doherty CM, Forbes RB. Diagnostic Lumbar Puncture. *Ulster Med J.* 2014; 83: 93-102

Dorst J, Behrendt G, Ludolph AC. Non-invasive ventilation and hypercapnia-associated symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2019; 139: 128-134

Evans RW. Complications of lumbar puncture. *Neurol Clin.* 1998; 16: 83-105

Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 2021; 27: 954-963

Hu N, Wang X. The level of homocysteine in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023; 44: 1185-1192

Huynh W, Sharplin LE, Caga J, Highton-Williamson E, Kiernan MC. Respiratory function and cognitive profile in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020; 27: 685-691

Jansen WJ, Janssen O, Tijms BM, Vos SJB, Ossenkoppele R, Visser PJ, Aarsland D, Alcolea D, Altomare D, von Arnim C, Baiardi S, Baldeiras I, Barthel H, Bateman RJ, Van Berckel B, Binette AP, Blennow K, Boada M, Boecker H, Bottlaender M, den Braber A, Brooks DJ, Van Buchem MA, Camus V, Carill JM, Cerman J, Chen K, Chételat G, Chipi E, Cohen AD, Daniels A, Delarue M, Didic M, Drzezga A, Dubois B, Eckerström M, Ekblad LL, Engelborghs S, Epelbaum S, Fagan AM, Fan Y, Fladby T, Fleisher AS, Van der Flier WM, Förster S, Fortea J, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Frings L, Frisoni GB, Fröhlich L, Gabryelewicz T, Gertz HJ, Gill KD, Gkatzima O, Gómez-Tortosa E, Grimmer T, Guedj E, Habeck CG, Hampel H, Handels R, Hansson O, Hausner L, Hellwig S, Heneka MT, Herukka SK, Hildebrandt H, Hodges J, Hort J, Huang CC, Iriondo AJ, Itoh Y, Ivanoiu A, Jagust WJ, Jessen F, Johannsen P, Johnson KA, Kandimalla R, Kapaki EN, Kern S, Kilander L, Klimkowicz-Mrowiec A, Klunk WE, Koglin N, Kornhuber J, Kramberger MG, Kuo HC, Van Laere K, Landau SM, Landeau B, Lee DY, de Leon M, Leyton CE, Lin KJ, Lleó A, Löwenmark M, Madsen K, Maier W, Marcusson J, Marquié M, Martinez-Lage P, Maserejian N, Mattsson N, de Mendonça A, Meyer PT, Miller BL, Minatani S, Mintun MA, Mok VCT, Molinuevo JL, Morbelli SD, Morris JC, Mroczko B, Na DL, Newberg A, Nobili F, Nordberg A, Olde Rikkert MGM, de Oliveira CR, Olivieri P, Orellana A, Paraskevas G, Parchi P, Pardini M, Parnetti L, Peters O, Poirier J, Popp J, Prabhakar S, Rabinovici GD, Ramakers IH, Rami L, Reiman EM, Rinne JO, Rodrigue KM, Rodríguez-Rodríguez E, Roe

CM, Rosa-Neto P, Rosen HJ, Rot U, Rowe CC, R  ther E, Ruiz A, Sabri O, Sakhardande J, S  nchez-Juan P, Sando SB, Santana I, Sarazin M, Scheltens P, Schr  der J, Selnes P, Seo SW, Silva D, Skoog I, Snyder PJ, Soininen H, Sollberger M, Sperling RA, Spuru L, Stern Y, Stomrud E, Takeda A, Teichmann M, Teunissen CE, Thompson LI, Tomassen J, Tsolaki M, Vandenberghe R, Verbeek MM, Verhey FRJ, Villemagne V, Villeneuve S, Vogelgsang J, Waldemar G, Wallin A, Wallin    K, Wiltfang J, Wolk DA, Yen TC, Zboch M, Zetterberg H. Prevalence Estimates of Amyloid Abnormality Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum. *JAMA Neurol.* 2022; 79: 228-243

Jesse S, Thal DR, Ludolph AC. Thiamine deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86: 1166-1168

Laforenza U, Patrini C, Poloni M, Mazzarello P, Ceroni M, Gajdusek DC, Garruto RM. Thiamin mono- and pyrophosphatase activities from brain homogenate of Guamanian amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia patients. *J Neurol Sci.* 1992; 109: 156-161

Leuzy A, Mattsson-Carl  gren N, Palmqvist S, Janelidze S, Dage JL, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2022; 14: e14408

Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, Shefner J. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015; 16: 291-292

Ludolph A, Dupuis L, Kasarskis E, Steyn F, Ngo S, McDermott C. Nutritional and metabolic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2023; 19: 511-524

Mann RH. Impaired Thiamine Metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Potential Treatment With Benfotiamine: A Case Report and a Review of the Literature. *Cureus.* 2023; 15: e40511

Meyer T, Salkic E, Grehl T, Weyen U, Kettemann D, Weydt P, Günther R, Lingor P, Koch JC, Petri S, Hermann A, Prudlo J, Großkreutz J, Baum P, Boentert M, Metelmann M, Norden J, Cordts I, Weishaupt JH, Dorst J, Ludolph A, Koc Y, Walter B, Münch C, Spittel S, Dreger M, Maier A, Körtvélyessy P. Performance of serum neurofilament light chain in a wide spectrum of clinical courses of amyotrophic lateral sclerosis-a cross-sectional multicenter study. *Eur J Neurol.* 2023; 30: 1600-1610

Niven E, Newton J, Foley J, Colville S, Swingler R, Chandran S, Bak TH, Abrahams S. Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015; 16: 172-179

Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, Sakaguchi S, Nokihara H, Kanai K, Tsunemi T, Hattori N, Hatanaka Y, Sonoo M, Atsuta N, Sobue G, Shimizu T, Shibuya K, Ikeda K, Kano O, Nishinaka K, Kojima Y, Oda M, Komai K, Kikuchi H, Kohara N, Urushitani M, Nakayama Y, Ito H, Nagai M, Nishiyama K, Kuzume D, Shimohama S, Shimohata T, Abe K, Ishihara T, Onodera O, Iose S, Araki N, Morita M, Noda K, Toda T, Maruyama H, Furuya H, Teramukai S, Kagimura T, Noma K, Yanagawa H, Kuwabara S, Kaji R. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022; 79: 575-583

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011; 134: 2456-2477

Saxon JA, Thompson JC, Harris JM, Ealing J, Hamdalla H, Chaouch A, Young C, Blackburn D, Majeed T, Gall C, Richardson AMT, Langheinrich T, Jones M, Snowden JS. The Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) in frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21: 606-613

Schreiber S, Spotorno N, Schreiber F, Acosta-Cabronero J, Kaufmann J, Machts J, Debska-Vielhaber G, Garz C, Bittner D, Hensiek N, Dengler R, Petri S, Nestor PJ, Vielhaber S. Significance of CSF NfL and tau in ALS. *J Neurol.* 2018; 265: 2633-2645

Shah JS, Pedraza O, Festic E, Oskarsson B. The relationship between ventilatory function and cognitive and behavioral impairment in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2021; 22: 62-67

Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, Grosskreutz J, Hardiman O, Henderson R, Matamala JM, Mitsumoto H, Paulus W, Simon N, Swash M, Talbot K, Turner MR, Ugawa Y, van den Berg LH, Verdugo R, Vucic S, Kaji R, Burke D, Kiernan MC. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol.* 2020; 131: 1975-1978

Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, Mioshi E, Roberts-South A, Benatar M, HortobáGyi T, Rosenfeld J, Silani V, Ince PG, Turner MR. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017; 18: 153-174

Talbott EO, Malek AM, Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2016; 138: 225-238

Ubbink JB. The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of hyperhomocyst(e)inaemia. *J Inherit Metab Dis.* 1997; 20: 316-325

Wölfel SM, Widmann CN, Castro-Gomez S, Weydt P, Tacik P, Heneka MT. Cognitive capacity in amyotrophic lateral sclerosis: the value of diagnostic markers in cerebrospinal fluid and the influence of nutrition and pulmonary function. *Brain Commun.* 2025; 7:

Wyse ATS, Bobermin LD, Dos Santos TM, Quincozes-Santos A. Homocysteine and Gliotoxicity. *Neurotox Res.* 2021; 39: 966-974

Zoccolella S, Bendotti C, Beghi E, Logroscino G. Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: A possible link. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010; 11: 140-147

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Wölfel SM, Widmann CN, Castro-Gomez S, Weydt P, Tacik P, Heneka MT. Cognitive capacity in amyotrophic lateral sclerosis: the value of diagnostic markers in cerebrospinal fluid and the influence of nutrition and pulmonary function. *Brain Commun.* 2025; 7:

<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaf137>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. M. Heneka durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte meinerseits in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Heneka. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des klinischen Alltags durch das Team der Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie Herrn Dr. Dr. Castro-Gomez, Frau Dr. Widmann, Herrn PD Dr. Tacik und Herrn PD Dr. Weydt und von mir. Die Aufarbeitung der Daten und Datenpflege nahmen Herr Dr. Dr. Castro-Gomez und ich vor. Die statistische Auswertung nahm ich nach Beratung durch Fr. Dr. Widmann eigenständig vor. Die Interpretation der Daten führte ich zusammen mit Herrn Prof. Dr. Heneka durch. Die Anfertigung des Manuskripts zur Veröffentlichung erfolgte in erster Linie durch mich in Abstimmung mit den benannten Ko-Autoren.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Heneka, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, begonnen von der Ideenfindung, über den kritischen Austausch über die Thematik bis hin zur stetigen Ermutigung das Projekt voranzutreiben und zum Abschluss zu bringen.

Ich danke zudem meinen Ko-Autoren der Publikation zur Dissertation für ihre Unterstützung. Insbesondere möchte ich mich bei Frau Dr. phil. Dipl.-Psych. Widmann für ihre Beratung beim Thema Statistik und den Dialog hinsichtlich neuropsychologischer Testverfahren bedanken. Frau Widmann hat mir in einem besonderen Maße Zugang zu der Thematik vermitteln können. Zudem möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn PD Dr. Tacik für seine moralische Unterstützung bedanken. Seine beständigen Impulse mich auf die Realisation dieser Dissertation zu fokussieren haben im großen Maße zur Vollendung beigetragen. Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Sean-Patrick H. Riechers bedanken, welcher eine große Unterstützung im Einreichungsprozess der Veröffentlichung, welche zu dieser Dissertation führte, gewesen ist.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Partner, Sven Breitschwerdt, für den menschlichen Halt, die hilfreiche technische Unterstützung und sein stetiges Verständnis während der Anfertigung dieser Doktorarbeit bedanken.

Tief verbunden und dankbar bin ich in einem besonderen Maße meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern, welche mir meinen bisherigen Lebensweg durch konstante Förderung und stetigen Zuspruch ermöglicht haben.