

# **Subjektive Kognitive Störungen: Phänomenologie und Operationalisierung im klinischen Kontext**

*-Kumulative Arbeit-*

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der  
Philosophischen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
zu Bonn

vorgelegt von

**Lisa Miebach**

aus

Engelskirchen

Bonn 2021

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

**Zusammensetzung der Prüfungskommission:**

Prof. Dr. Ulrich Ettinger (*Vorsitzender*)

Prof. Dr. Michael Wagner (*Betreuer und Gutachter*)

Prof. Dr. André Beauducel (*Gutachter*)

Prof. Dr. Frank Jessen (*weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied*)

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2021

## Danksagung!

Die Anfertigung dieser Arbeit hat sich über die letzten fünf Jahre gestreckt. In dieser Zeit habe ich Unterstützung von vielen verschiedenen Seiten erfahren. Jedem einzelnen der mich in dieser Zeit unterstützt hat möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Größter Dank gilt meinem Betreuer *Prof. Dr. Michael Wagner*. Er schaffte die Rahmenbedingungen, unter denen diese Arbeit entstehen konnte. Michael hat mir das wissenschaftliche Arbeiten nahegebracht, unzählige Stunden mit mir an Revisionen gesessen und es mir zudem ermöglicht, die Forschung mit meiner therapeutischen Arbeit zu verbinden, wofür ich dir Michael von Herzen meinen Dank aussprechen möchte.

Zudem möchte ich mich bei *Prof. Dr. Ulrich Ettinger* und bei *Prof. Dr. André Beaducel* bedanken für die Bereitschaft an der Prüfungskommission teilzuhaben. Ein Dank gilt auch meinen lieben Kollegen/Innen (*Steffen, Luca, Alexandra, Katharina, Sandra, Kathrin, Ingo, Anne, Jens, Miriam, Andreas*). Neben der Arbeit wart ihr eine Bereicherung für unzählige Besprechungen, Arbeitsstunden und Kaffeepausen. Dank gilt auch *Prof. Dr. Frank Jessen, Dr. Alfredo Ramirez* und den „*Kölner-Demenzforschern*“ mit denen ich mehrere spannende Kongressreisen zum AAIC antreten durfte. Meine wissenschaftliche Arbeit hat von diesen Konferenzen sehr profitieren dürfen.

Besonderer Dank gilt auch meinen lieben *Eltern*, welche mir meine akademische Laufbahn überhaupt erst möglich machten. *Birthe* und *Caro* danke ich für ihren niemals endenden Support in wirklich allen Lebenslagen. *Patrick* für seine langjährige Unterstützung während Studium und der Anfertigung dieser Arbeit. Außerdem danke ich noch meiner „Sport Crew“ (*Kim, Christina, Juliane, Bernie, Marie und Vasco*) welche immer für den passenden Ausgleich sorgten. *Marcel*, danke für deine Stärke und die Motivation auf den letzten Metern.

Abschließen bedanke ich mich bei den Patienten/Innen der Gedächtnisambulanz und ihren Angehörigen sowie den Probanden/Innen der DELCODE Studie. Mit ihrer Bereitschaft zur Studienteilnahme haben sie den empirischen Teil der vorliegenden Arbeit erst möglich gemacht.

## **Gender Erklärung**

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll. Dies soll keinesfalls eine Geschlechterdiskriminierung oder eine Verletzung des Gleichheitsgrundsatzes zum Ausdruck bringen.

## Zusammenfassung

Seit 2011 wird die Alzheimer-Krankheit (engl. *Alzheimer's Disease*; AD) biologisch-phänomenologisch definiert (McKhann et al., 2011). In den aktuellen Forschungskriterien steht das Biomarker-Profil der AD im Zentrum der Diagnostik. Der klinische Phänotyp, der zur syndromalen Charakterisierung des Erkrankungsstadiums herangezogen wird, beinhaltet neben der kognitiven Leistung auch die subjektiven kognitiven Beschwerden (Jack et al., 2018). Diese werden definiert als die Wahrnehmung einer kognitiven Verschlechterung im Vergleich zur früheren Leistungsfähigkeit bei objektiv uneingeschränkter Leistung (engl. *Subjective Cognitive Decline*; SCD)(Jessen et al., 2014; Molinuevo et al., 2017). SCD konnte mit einem erhöhten Risiko einer Demenz vom Typ der AD und abnormalen, für diese Erkrankung charakteristischen Biomarkern assoziiert werden (Slot et al., 2019; Van Harten et al., 2013; Wolfsgruber et al., 2017).

Eine subjektive kognitive Verschlechterung spielt im Kontext der präklinischen AD eine wesentliche Rolle als möglicher Risikofaktor und klinische Manifestation des Stadiums 2, charakterisiert durch das Auftreten erster subtiler Krankheitssymptome (Jack et al., 2018). Seit Gründung einer Forschungsinitiative für SCD gibt es zunehmende Bemühungen, das Konzept in klinischer und forschungsbezogener Anwendung zu vereinheitlichen. Konsenskriterien für die Operationalisierung vor dem Hintergrund der präklinischen AD existieren derzeit noch nicht (Molinuevo et al., 2017).

Die geläufige Erhebung von SCD ist fragebogenbasiert. Selbstbeurteilungsskalen und verschiedene von Experten generierte Alltagsbeispiele dienen dem Patienten als Richtlinie zur Einstufung seiner subjektiven Beschwerden. Die Forschungsinitiative für SCD hat Kriterien veröffentlicht, die im Rahmen der präklinischen AD zur Risikoanreicherung dienen sollen. Diese sog. SCD-Plus-Kriterien beinhalten unter anderem, dass der Proband Sorgen äußert und Beschwerden im Bereich des Gedächtnisses berichtet (Molinuevo et al., 2017). Bislang wurden diese Merkmale nur unvollständig validiert und die Erfassung von SCD ist im Großteil der Studien nicht basierend auf erlebnisnahen Schilderungen (Rabin et al., 2015).

Für vorliegende Arbeit wurden drei Studien durchgeführt, in denen die SCD mit zwei verschiedenen Interviewverfahren erfasst wird. Fokussiert wird auf qualitative Merkmale, die im Rahmen von präklinischer AD von potenzieller Bedeutung für die Risikoanreicherung sein können. Methodisch wurde in zwei Arbeiten auf qualitative Verfahren zurückgegriffen. In Studie I wurde auf Basis der Interpretativen Phänomenologischen Analyse (IPA) ein explorativer induktiver Ansatz gewählt, um die spontan geschilderten Inhalte der Beschwerden zu beschreiben und diese mit gängigen diagnostischen Klassifikationen in Beziehung zu setzen. Studie II nutzt einen weiteren inhaltsanalytischen deduktiven Ansatz (Mayring & Fenzl, 2014a), um aus der Forschung bereits bekannte qualitative Kategorien zu replizieren (R. F. Buckley, Saling, Ellis, et al., 2015). In Studie III werden die bereits als risikoassoziierten Merkmale durch ein strukturiertes Interview erfasst und mit Biomarkern der Cerebrospinalflüssigkeit (engl. *Cerebrospinal Fluid*; *CSF*) assoziiert. Die Stichprobe der ersten beiden Studien schloss neben kognitiv gesunden Kontrollprobanden (n = 21) und Probanden einer Gedächtnisambulanz (n = 23) auch Patienten mit einer klinischen Depression (n = 21) im Alter von 55 bis 86 Jahren ein. Die dritte Untersuchung fand im Rahmen der DELCODE-Studie des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) statt und umfasste n = 205 kognitiv unbeeinträchtigte Probanden (Altersdurchschnitt = 68,9 Jahre; 52 % Frauen).

**Studie I** stellt die Reichhaltigkeit und Komplexität der qualitativ erfassten subjektiven kognitiven Beschwerden dar. Es zeigt sich, dass berichtete Beschwerden der Gedächtnisambulanzpatienten sich zum Teil von den Beschwerden der anderen Probandengruppen unterscheiden und nicht vollständig mit gängigen Diagnoseinstrumenten abgedeckt werden können. Auch gesunde Kontrollpersonen schildern, wenn auch zum Teil altersassoziierte, kognitive Beschwerden. Patienten mit einer Depression berichten von emotionalen Belastungen und starken Sorgen. Die geschilderten Beschwerden zeigen inhaltlich eine Nähe zur psychiatrischen Symptomatik und können durch das depressive Erleben geprägt sein.

**Studie II** greift auf ein *a priori* entwickeltes Kodierschema zurück, das nach den Regeln der qualitativen Inhaltsanalyse (Mayring & Fenzl, 2014a) zur Charakterisierung der im Interview berichteten kognitiven Beschwerden erarbeitet wurde. Probanden der Gedächtnisambulanz

zeichnen sich dadurch aus, dass sie in einer *verstärkten Häufigkeit* Beschwerden schildern, *Sorgen wahrnehmen* und zudem ein *Voranschreiten der Beschwerden* berichten. Auffällige Bewältigungsstrategien und eine zunehmende Abhängigkeit von Angehörigen werden von diesen Probanden ebenfalls berichtet. Bei Probanden der Gedächtnisambulanz fällt zudem eine Abwehrhaltung gegenüber der eigenen kognitiven Schwäche auf. Patienten mit einer depressiven Erkrankung berichten von einem Einfluss der Beschwerden auf ihre Stimmung, schildern insgesamt aber weniger Einzelheiten bezogen auf ihre Beschwerden.

In **Studie III** wurden neben den im Interview erfragten kognitiven Domänen (Gedächtnis, Sprache, Planung, Aufmerksamkeit und Andere) auch die aus der Literatur bekannten SCD-Plus-Merkmale (s. o.) mit CSF-Biomarkern (A $\beta$ -42, total-Tau, A $\beta$ 42/Tau) in Zusammenhang gesetzt. Die Merkmale von SCD wurden sowohl einzeln als auch als Summen-Scores in Beziehung gesetzt. Niedrigere CSF-A $\beta$ -42 Level konnten mit Beschwerden in der Domäne Gedächtnis und der Sprache gefunden werden. Von den SCD-Plus-Merkmalen zeigte sich eine signifikante Assoziation der Merkmale „*Beginn der Beschwerden innerhalb der letzten 5 Jahre*“, „*Bestätigung der Beschwerden durch einen Angehörigen*“ und „*Beschwerden im Bereich Gedächtnis*“. Die errechneten Summen-Scores, operationalisiert als „*Anzahl der genannten Domänen mit vorliegender Beschwerde*“ und „*Anzahl der vorliegenden SCD-Plus-Merkmale*“, konnten mit niedrigerem CSF-A $\beta$ 42-Werten und CSF-A $\beta$ 42/Tau Ratio assoziiert werden. Es zeigte sich kein Zusammenhang zum total-Tau.

Insgesamt befürworten die Ergebnisse die Anwendung einer interviewbasierten Erfassung von SCD im Rahmen einer präklinischen AD. Spontan berichtete Beschwerden ermöglichen es, das Erleben des Patienten abzubilden und den Fokus auf die kognitiven Beeinträchtigungen zu legen, die der Patient subjektiv wahrnimmt. Qualitative Unterschiede sowohl zwischen den Diagnosegruppen als auch im Zusammenhang mit AD-Biomarkern legen nahe, dass eine verbesserte Operationalisierung und Charakterisierung von SCD im Rahmen von präklinischem AD die Spezifität von SCD erhöhen könnte.

Subjektive Erfahrung ist – unabhängig von den biologisch definierten Forschungskriterien der AD – ein bedeutsamer Bestandteil der klinischen Diagnostik. Vor dem Hintergrund der

heterogenen Ätiologie subjektiver kognitiver Beschwerden stellen klinische Interviews und der Fokus auf qualitative Merkmale einen wesentlichen Beitrag zur Erfassung AD-spezifischer Charakteristika von SCD und somit zur Verbesserung der Früherkennung dar.

Abkürzungsverzeichnis

A $\beta$	Beta-Amyloid
AD	Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's disease)
AIBL	The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Aging
APOE	Apolipoprotein E
CCI	Cognitive Change Index
CDQ	Cognitive Dysfunction Questionnaire
CFQ	Cognitive Failure Questionnaire
CSF	Liquor Cerebrospinalis (Rückenmarks- oder Liquorflüssigkeit)
DELCODE	DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia study
DSM-5	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen in der fünften Auflage
E-Cog	Everyday Cognition Questionnaire
FMD	Functional Memory Disorder (Funktionale Gedächtnis Störung)
FOAD	Fear of Alzheimer Disease (Angst vor einer Alzheimer Erkrankung)
GDS	Global Deterioration Scale
HC	Healthy Controls (gesunde Kontrollprobanden)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10
IPA	Interpretative Phänomenologische Analyse
IRT	Item Response Theorie
MAC-Q	Memory Assessment Complaint Questionnaire
MCI	Mild Cognitive Impairment (Leichte kognitive Beeinträchtigung)
MMSE	Mini Mental State Examination Test
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
MW	Mittelwert

NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
PET	Positron Emission Tomography
PiB	Pittsburgh compound B – Radiopharmakon
p-Tau	Phosphoryliertes Tau
SCC	Subjective Cognitive Complaints (Subjektive Kognitive Beschwerden)
SCD	Subjective Cognitive Decline (Subjektive Kognitive Verschlechterung)
SCD-I	Subjective Cognitive Decline Initiative
SCD-Q	Subjective Cognitive Decline Questionnaire
SCF	Subjective Cognitive Functioning Questionnaire
SCI	Subjective Cognitive Impairment (Subjektive Kognitive Beeinträchtigung)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SPSS	Statistical Package for Social Science
TMT	Trail Making Test
T-Tau	Total Tau Level

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung..... 14

2. Subjektive kognitive Störungen vor dem Hintergrund der Alzheimer-Krankheit ..... 17

2.1 Die biologische Definition der Alzheimer-Krankheit..... 18

2.2 Die präklinische Alzheimer-Krankheit ..... 21

2.2.1 *Diagnostische Definition und klinische Einordnung der präklinischen Alzheimer-Krankheit* ..... 23

2.2.2 *Biomarker der präklinischen Alzheimer-Krankheit im Zusammenhang mit subjektiven kognitiven Störungen* ..... 26

2.3 Definition von subjektiven kognitiven Störungen ..... 28

2.3.1 *SCD-Plus-Kriterien* ..... 30

2.3.2 *Quantitative Erhebung und Operationalisierung von subjektiver kognitiver Verschlechterung* ..... 33

2.3.3 *Qualitative Erfassung von subjektiver kognitiver Verschlechterung* ..... 36

2.3.4 *Erhebungskontext von subjektiver kognitiver Verschlechterung*..... 38

2.3.5 *Zusammenhang von selbst- und fremdberichteten subjektiven kognitiven Beschwerden*..... 40

2.4 Kovariaten, Konfounder und Charakteristika von subjektiver kognitiver Verschlechterung..... 44

2.5 subjektiver kognitiver Verschlechterung, demografische Variablen und körperliche Gesundheit..... 45

2.5.1 *Subjektive kognitive Verschlechterung und Kognition* ..... 48

2.5.2 *Subjektive kognitive Verschlechterung und affektive Variablen sowie Persönlichkeitsmerkmale*... 50

2.5.3 *Subjektive kognitive Verschlechterung vor dem Hintergrund anderer Ätiologie*..... 53

3. Zielsetzung..... 56

4. Methodische Grundlagen..... 58

4.1 Interviewverfahren zur Erfassung der subjektiven kognitiven Beschwerden..... 58

4.2 Qualitative Methodik ..... 63

4.2.1 *Induktive Verfahren (Studie I)* ..... 64

4.2.2 *Deduktive qualitative Verfahren (Studie II)*..... 65

4.3 Statistische Analysen und Datenauswertung ..... 68

5. Kurzzusammenfassungen der einzelnen Studien ..... 69

5.1 Studie I – Cognitive Complaints in Memory Clinic Patients and in Depressive Patients: An Interpretative Phenomenological Analysis..... 70

5.2 Studie II – Different Cognitive Complaint Profiles in Memory Clinic and Depressive Patients ..... 76

5.3 Studie III - Which features of Subjective Cognitive Decline are related to Amyloid Pathology? Findings from the DELCODE Study. .... 82

5.4 Studienzusammenfassung: Überblick über AD-spezifische Merkmale..... 87

6. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse..... 89

6.1 Implikationen für eine bessere Operationalisierung von subjektiver kognitiver Verschlechterung und qualitative Merkmale zur Risikoklassifikation..... 91

6.1.1 *Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung: Sorgen und Konsistenz* ..... 93

6.1.2 *Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung: die Selbstwahrnehmung und der Bezugszeitraum* ..... 94

6.1.3 *Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung: Abhängigkeit und die Beurteilung durch einen Informanten* ..... 96

6.1.4 *Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung: Selbstwahrnehmung und die Beurteilung der Aussagenqualität* ..... 96

6.1.5 *Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung: Situationsabhängigkeit und affektiver Einfluss* 98

6.2 Subjektive kognitive Verschlechterung in Früherkennung, Diagnostik und klinischer Versorgung.... 99

6.2.1 *Das Krankheitskonzept zu subjektiver kognitiver Verschlechterung und das diagnostische Gespräch* ..... 103

6.2.2	<i>Differentialdiagnostik: kranke Gesunde oder gesunde Kranke</i> .....	106
6.3	Limitationen .....	107
6.4	Ausblick .....	110
6.5	Fazit.....	113
6.6	Literaturverzeichnis.....	115

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

**Abbildung 1.** Theoretisches Modell mit zeitlichem Verlauf und Zusammenhang von subjektiven und objektiven kognitiven Beschwerden im Rahmen der AD, aufgeteilt in die drei syndromalen kognitiven Stadien der AD. Angelehnt an (Ávila-Villanueva & Fernández-Blázquez, 2017)..... 21

**Abbildung 2.** Zusammenhang zwischen Selbst- und Fremdbbericht von subjektiven Beschwerden (Cacciamani et al., 2017) ..... 41

**Abbildung 3.** Effektstärken des Vergleichs von Gedächtnisambulanzpatienten (*Cognitive complainers*) mit depressiven Patienten (MD) und die Häufigkeit der erfüllten qualitativen Kategorien (Mann-Whitney U; \*<.05; \*\*<.01)..... 81

**Tabelle 1.** Deskriptive Nomenklatur: syndromale kognitive Stadien kombiniert mit Biomarkern (Jack et al., 2018) ..... 20

**Tabelle 2.** *Klinische Stadien des Alzheimer-Kontinuums* (Jack et al., 2018) ..... 24

**Tabelle 3.** Forschungskriterien für SCD (Molinuevo et al., 2017) ..... 29

**Tabelle 4.** Kommunikationsprofile in Gedächtnisambulanzen (Bailey et al. 2018)..... 37

**Tabelle 5.** *Typologie der Functional Memory Disorder* ..... 55

**Tabelle 6.** SCD-Interviewfragen ..... 60

**Tabelle 7.** Grundannahmen der qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring (Mayring & Gahleitner, 2019) ..... 65

**Tabelle 8.** *Ausschnitt aus dem SCD-Kategoriensystem* ..... 67

**Tabelle 9.** Vergleich der im Interview genannten subjektiven kognitiven Beschwerden welche distinkt in den einzelnen Gruppen auftreten ..... 73

**Tabelle 10.** Vergleich zwischen berichteten Beschwerden der Gedächtnisambulanzpatienten und den neurokognitiven Domänen des DSM-5 und des E-Cogs. .... 75

**Tabelle 11.** Definition und Ankerbeispiele sowie Operationalisierung der subjektiven Beschwerdekategorien im Interview ..... 79

**Tabelle 12.** Assoziation zwischen einem einzelnen SCD-Plus-Merkmal und den SCD-I-Domänen mit dem CSF-Aβ42 Level ..... 85

**Tabelle 13.** Lineare Regression mit der Anzahl der erfüllten SCD-Plus Merkmalen und der Anzahl der berichteten SCD Domänen als Prädiktoren für AD Biomarker..... 86

**Tabelle 14.** *Zusammenfassung der AD-spezifischen SCD-Merkmale*..... 88

**Tabelle 15.** Qualitative Kategorien (R. F. Buckley, Saling, Ellis, et al., 2015)..... 154

## 1. Einleitung

„Let us use the word ‚illness‘ to stand for what the patient feels when he goes to the doctor, and ‚disease‘ for what he has on the way home from the doctor's office. Disease, then, is something an organ has; illness is something a man has.“  
(Cassell, 1976)

Die medizinische Anthropologie differenziert in der englischen Sprache zwischen *illness* und *disease* (Cassell, 1976). Im Deutschen kann diese Abgrenzung mit ‚*sich krank fühlen*‘ oder dem Begriff der ‚*Krankheit*‘ gleichgesetzt werden. Dem subjektiven Erleben des Patienten steht die objektiv feststellbare funktionale Abnormität gegenüber (Eisenberg, 1977). Krankheitserzählungen (engl. *illness narratives*) sind in der Medizin zentral, um ein kohärentes Bild über Beschwerden abzubilden (Kumagai, 2008). Lange stand die Deskription abnormer Erlebnisweisen, die nicht nur auf die Erfassung von Inhalten, sondern auch auf die Struktur von Erfahrungen abzielte, in der psychiatrischen Diagnostik im Vordergrund. Jaspers beschrieb Erfahrungen und Erlebnisse nicht als isolierte Kriterien, sondern postulierte, diese könnten immer nur im Bezug zum Objekt und dessen gesamten Erleben interpretiert werden (Fuchs, 2010). Die psychiatrische Diagnostik ist in ihrem Ursprung laut Jaspers eine Phänomenologie.

Studien, die sich mit dem Zusammenhang von subjektivem Gesundheitserleben und Sterblichkeit auseinandersetzen, erklären, dass das subjektive Erleben die Mortalität besser vorhersagt als der tatsächliche medizinische Zustand (DeSalvo et al., 2006; Idler & Benyamini, 1997). Erklärt wird dieser Zusammenhang dadurch, dass der Medizin hinsichtlich ihrer Messbarkeit von Erkrankung Grenzen gesetzt sind. Patienten können bei ihren Bewertungen immer die eigene Krankheitsgeschichte und das eigene Gesundheitsverhalten einbeziehen. Einige Informationen werden dem Arzt nicht oder nur unvollständig mitgeteilt. Andere werden als altersgemäß und demnach nicht als behandlungswürdig interpretiert. Manche Symptome, die der Patient subjektiv erlebt, können medizinisch nicht erfasst werden. Zudem scheint das subjektive Gesundheitserleben eine bedeutsame psychosoziale Ressource zu sein (Benyamini et al., 2000; Quinn et al., 1999).

Die Diagnostik psychischer und psychiatrischer Störungen im 21. Jahrhundert verläuft entgegen der zuvor beschriebenen phänomenologischen Betrachtung Jaspers kriterienorientiert. Aktuelle Klassifikationssysteme (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10 [ICD-10]; Diagnostischer und statistischer

Leitfaden psychischer Störungen in der vierten Auflage [DSM-IV; American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 1993]) zerlegen das psychopathologische Gesamtbild und das subjektive Erleben in einzelne Elemente und Kategorien (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 1993). Nach medizinischem Krankheitsmodell und konträr zur phänomenologischen Anschauung wird nosologisch vorgegangen. Geschilderte Beschwerden sind äquivalent für Merkmale bzw. Symptome der dahinterliegenden Pathologie. Eine Ansammlung von Symptomen (*Syndrom*) wird als Krankheit bezeichnet (Blankenburg, 1980). Faltemaier (2009) beschreibt, dass der gesundheitliche Zustand aus medizinischer und naturwissenschaftlicher Sicht durch *Einhaltung der Funktionalität des Körpers* bewertet wird. Erfasst wird diese Funktionalität mit objektiven Verfahren. Primärer Fokus des diagnostischen Vorgehens ist demnach die Erfassung von Krankheitssymptomen bzw. der Funktionalität und Klassifikation der Erkrankung (Kumagai, 2008).

In den aktuellen, zunehmend biologisch determinierten Forschungskriterien findet die eigentliche Phänomenologie einer Beschwerde zunehmend weniger Anwendung. Der Einbezug innerpsychischer Prozesse und die Berücksichtigung von subjektiven Erfahrungen beim Erfassen von psychopathologischen Konzepten wird vernachlässigt (Jäger et al. 2008). Das psychiatrische Störungsmodell, das operationalisierte Diagnostik beinhaltet, ist durch seine Herangehensweise zwar reliabel, aber nicht zwangsläufig valide, da nicht erfassbare Kriterien unberücksichtigt bleiben. Die subjektiven Erfahrungen und das Erleben des Patienten verlieren im diagnostischen Prozess an Interesse und Bedeutung (Borst, 2003).

Ein Beispiel hierfür sind auch die Forschungskriterien der Alzheimerforschung. Diese beziehen sich nicht mehr nur auf die objektiven kognitiven Einschränkungen und das Syndrom der Demenz, sondern greifen zur Diagnostik auf die Biomarker-Pathologie zurück (Jack et al., 2018). Laut der sog. Amyloid-Hypothese wird das Auftreten einer Amyloid-Pathologie als erste abnorme Veränderung angesehen, die weitere pathologische Veränderungen und neuronale Dysfunktionen mit sich bringt (Jack et al., 2018, Braak & Braak, 1991; Drachman, 2014; Scheltens et al., 2016; Selkoe & Hardy, 2016). Diese Veränderungen beginnen bereits Jahrzehnte vor dem Ausbruch der eigentlichen Alzheimer-Erkrankung (*Alzheimer's Disease; AD*) (Braak & Braak, 1991; Scheltens et al., 2016). Traditionell wird die Ätiologie eines Demenzsyndroms erst nach der Feststellung der Erkrankung differentialdiagnostisch abgeklärt

(World Health Organization, 1993). Vor der vaskulären Demenz, der Frontotemporalen Demenz und der Lewy-Körperchen-Demenz ist die AD die häufigste Ätiologie der Demenzerkrankung (Prince et al., 2015). Fokus aktueller Forschung liegt darauf, Probanden mit einem erhöhten Risiko für AD bereits in der präklinischen Phase zu identifizieren, um präventive Maßnahmen ergreifen zu können, bevor potenzielle irreversible Schäden entstehen (Dubois et al., 2016; Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014).

In der frühen Krankheitsphase der AD können subjektive Beschwerden bereits unabhängig von objektiven Einschränkungen zu beobachten sein. Die subjektiven kognitiven Beschwerden (Jessen et al., 2014; Molinuevo et al., 2017; Stewart, 2012) sind definiert als subjektive Wahrnehmung einer sich verschlechternden kognitiven Leistungsfähigkeit einer Person in Bezug auf ihr früheres Leistungsniveau bei intakter objektiver kognitiver Leistung (engl. *Subjective Cognitive Decline*; SCD)(Jessen et al., 2014). Subjektive kognitive Beschwerden nehmen mit dem Alter zu (Ginó et al., 2010) und konnten mit einem erhöhten Risiko assoziiert werden, eine Demenz mit einer dahinterliegenden Alzheimer-Pathologie zu entwickeln (Geerlings et al., 1999; C. Jonker et al., 2000).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Erfahrung der subjektiven kognitiven Beschwerden und versucht, vor einem medizinischen Krankheitskonzept die subjektive Erfahrung der kognitiven Beeinträchtigung in den Fokus zu rücken und diese mit pathologischen Markern der biologisch definierten AD zu validieren. Im Folgenden wird der theoretische Hintergrund der vorliegenden Arbeit beschrieben. Die Forschungskriterien für die präklinische AD werden bezogen auf klinische Merkmale (Abschnitt 2.1.1) und Biomarker (Abschnitt 2.1.2) vorgestellt. Im Anschluss werden die Operationalisierung und Definition von SCD kurz beschrieben (Abschnitt 2.2). Des Weiteren werden Zusammenhänge zwischen SCD und dem Erhebungskontext sowie der Zusammenhang zur Fremdbeurteilung von SCD vorgestellt. Um einen Überblick über das Konzept und den Stand der Forschung zu geben, werden die verschiedenen Kovariaten und Konfounder von SCD in Abschnitt 2.3 benannt. Die Zielsetzung der vorliegenden Dissertation wird im Anschluss beschrieben (Abschnitt 3).

## 2. Subjektive kognitive Störungen vor dem Hintergrund der Alzheimer-Krankheit

Eine der häufigsten Krankheiten des Alters mit zunehmender sozio-ökonomischer Relevanz ist die Demenz. Insgesamt sind in Deutschland aktuell ca. 1,7 Mio. Menschen erkrankt (Michalowsky et al., 2019) und Schätzungen zufolge sollen im Jahr 2030 bereits 65 Millionen Menschen weltweit betroffen sein (Prince et al., 2013). Jedes Jahr gibt es rund 300 000 Neuerkrankungen (Bickel, 2014). Demenz und kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den Hauptursachen, die zu Pflegeabhängigkeit bei älteren Personen führen (Livingstone et al. 2017). Die Kosten für eine Krankenhausbehandlung bei einem Demenzerkrankten sind im Schnitt mehr als dreimal so hoch wie bei einer gleichaltrigen Person ohne Demenzerkrankung (Dodel et al., 2015). Die dadurch verursachten jährlichen Kosten werden auf 167,5 Mrd. € geschätzt (Bethke, 2017). Neben den gesamtgesellschaftlichen Folgen sind auch die Auswirkungen für Betroffene und Angehörige erheblich. Als klinisches Syndrom geht die Demenz primär mit dem funktionellen Verlust kognitiver Fähigkeiten einher, was von leichten Gedächtnisbeschwerden bis hin zur Alltagsbeeinträchtigung in kompletter Unselbstständigkeit reichen kann (Johansson et al., 2015; McKhann et al., 2011). Die symptomatischen Einschränkungen einer Demenz treten unmittelbar mit degenerativen biologischen Prozessen auf. Häufigster Grund (ca. 50–75 % der Fälle) einer Demenz ist die erstmalig 1907 beschriebene AD (Karantzoulis & Galvin, 2011; Prince et al., 2015; Alzheimer, 1907). Der Psychiater Martin Roth beobachtete im Jahr 1966 Ablagerungen im Gehirn als mögliche Krankheitsursache der Alzheimer Demenz, wobei die Anzahl der Plaques mit dem Grad der demenziellen Beeinträchtigung übereinstimmten (Roth et al., 1966). Damit einhergehend wuchs das Interesse der Forschung und seit der Gründung des National Institut on Aging (NIA) und der Alzheimer Association (1980) gehört die Alzheimer-Forschung zu einem der größten Forschungsbereiche der Medizin (Alzheimer's Association Research Center, 2012; Jellinger, 2006). Trotz des hohen gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Interesses wird es in absehbarer Zeit jedoch nicht zur Entwicklung einer Behandlungsmöglichkeit für eine vollausgeprägte Demenz bei der AD kommen. Da Studien zufolge 30 % des Demenzrisikos auf veränderbare Faktoren zurückzuführen sind, liegt der Schwerpunkt der Forschung auf der Früherkennung, der Prävention und der Frühdiagnostik in der asymptomatischen Phase, der sogenannten *präklinischen Phase*, der Alzheimer Erkrankung (Jessen, 2019; T. Luck & Riedel-Heller, 2016).

In der präklinischen Phase gelten subjektive kognitive Störungen als erste klinische Manifestation (Jack et al., 2018). Die Prävalenzen von SCD sind hoch: Zwischen 25 und 50 % der über 65-Jährigen (C. Jonker et al., 2000) und 51,6 % der 70- bis 85-Jährigen beklagen eine Vergesslichkeit (Ponds et al., 1997). Gedächtnisbeschwerden können jedoch unterschiedliche Ursachen haben. Ein Großteil derer, die subjektive Beschwerden empfinden oder einen Arzt aufsuchen, werden keine Demenz entwickeln (Slot et al., 2019).

Unabhängig von der Wahrscheinlichkeit, eine Demenz zu entwickeln, ist das Äußern von subjektiven Beschwerden mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert (Mol et al., 2007; Montejo et al., 2011) und einige Personen erleben SCD stressvoller als körperliche Einschränkungen (Begum et al., 2012). Ein Großteil der existierenden Messinstrumente für SCD ist nur auf den Bereich des Gedächtnisses ausgelegt (Rabin et al., 2015). Differentialdiagnostisch scheint jedoch eine umfangreichere Erhebung von SCD von Interesse. Beschwerden im Bereich der exekutiven Funktion konnten z. B. mit depressiver Symptomatik assoziiert werden (Lubitz et al., 2018). Die Frage, welche subjektiven kognitiven Beschwerden diagnostisch bedeutsam für eine Alzheimer Pathologie sind, ist demnach zentral.

Seit 2014 bestehen durch eine internationale Arbeitsinitiative (SCD-I) zunehmende Bemühungen, das SCD-Konzept zu vereinheitlichen, um die Anwendung in Studien im Rahmen der präklinischen AD zu erleichtern (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014).

## **2.1 Die biologische Definition der Alzheimer-Krankheit**

Biomarker dienen als Nachweis der zugrunde liegenden Alzheimer-Pathologie und ermöglichen es, eine beginnende AD schon vor dem Auftreten erster Symptome zu diagnostizieren (Dubois et al., 2016; Sperling et al., 2011). Seit 2011 wurde vom NIA und der US-amerikanischen Alzheimer Association (NIA-AA) eine Weiterentwicklung der Forschungskriterien vorgeschlagen, die erstmals Biomarker in den Diagnosealgorithmus integrierten (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011). Dies ermöglicht eine Diagnose der AD im prädementiellen Stadium selbst dann, wenn keine bzw. nur leichte Symptome vorliegen (Jack et al., 2012, 2018; Sperling et al., 2011).

Als biologisches Kontinuum wird AD jetzt nicht mehr durch das klinische Bild und den Phänotyp definiert, sondern durch pathologische Prozesse, welche die Bildung von *Amyloid-*

*Plaques (A)*, *Neurofibriliar Tangels (T)* und *Neurodegeneration (N)* beinhalten. Diese können u. a. durch die Messung von Cerebrospinalflüssigkeit (CSF), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden (Jack et al., 2018). Amyloid-Plaques können im PET-Scan oder durch eine Messung von u. a. der A $\beta$ -42 Konzentration im CSF belegt werden. Reichert sich Beta-Amyloid im Gehirn an, reduziert sich die Konzentration von sowohl Abeta 1-42, d. h. auch Abeta 1-42/Abeta 1-40 Ratios, im CSF (A+). Die Tau-Pathologie (T+) kann ebenfalls als p-Tau-181 (phosphoryliertes Tau) im Liquor oder als parenchymale Neurofibrillen im PET-Scan nachgewiesen werden. Zur Erfassung der Neurodegeneration (N+), die nicht AD-spezifisch ist, kann entweder ein strukturelles MRT, ein F-Fluordesoxyglucose(FDG)-PET oder die total Tau-Konzentration im CSF herangezogen werden (Jack et al., 2018). Erhöhte Konzentrationen des Tau-Proteins und p-Tau-181 im CSF sprechen für neuronalen Zelluntergang.

Aufbauend auf diesen drei Prozessen („A, T und N“; NIA-AA vgl. (Jack et al., 2018)) ist es möglich, die AD in Biomarker-Profilen abzubilden. Sobald Amyloid (A+) nachweisbar ist, wird vom *Alzheimer-Kontinuum* gesprochen. Das Vorliegen von Amyloidosis und Tau-Pathologie (A+T+) definiert die AD. Wenn nur Amyloid Plaques nachweisbar sind, wird dies als eine *Alzheimerpathologische Veränderung* bezeichnet (Jack et al., 2018).

Die präklinische und prodromale AD wird nach aktuellen Kriterien durch die Kombination des Biomarker-Profiles mit den in **Tabelle 1** abgebildeten kognitiven Stadien definiert. Für die *präklinische AD* weist das Biomarker-Profil eine Auffälligkeit in Amyloid und Tau auf (A+T+), wobei die *präklinische AD* mit unbeeinträchtigter Kognition (Stadium 2) und die *prodromale AD* mit leicht beeinträchtigter Kognition (Stadium 3) einhergeht. Die Kombination von Biomarkern und kognitiver Beeinträchtigung ermöglicht dann eine wie in **Tabelle 2** dargestellte Klassifizierung.

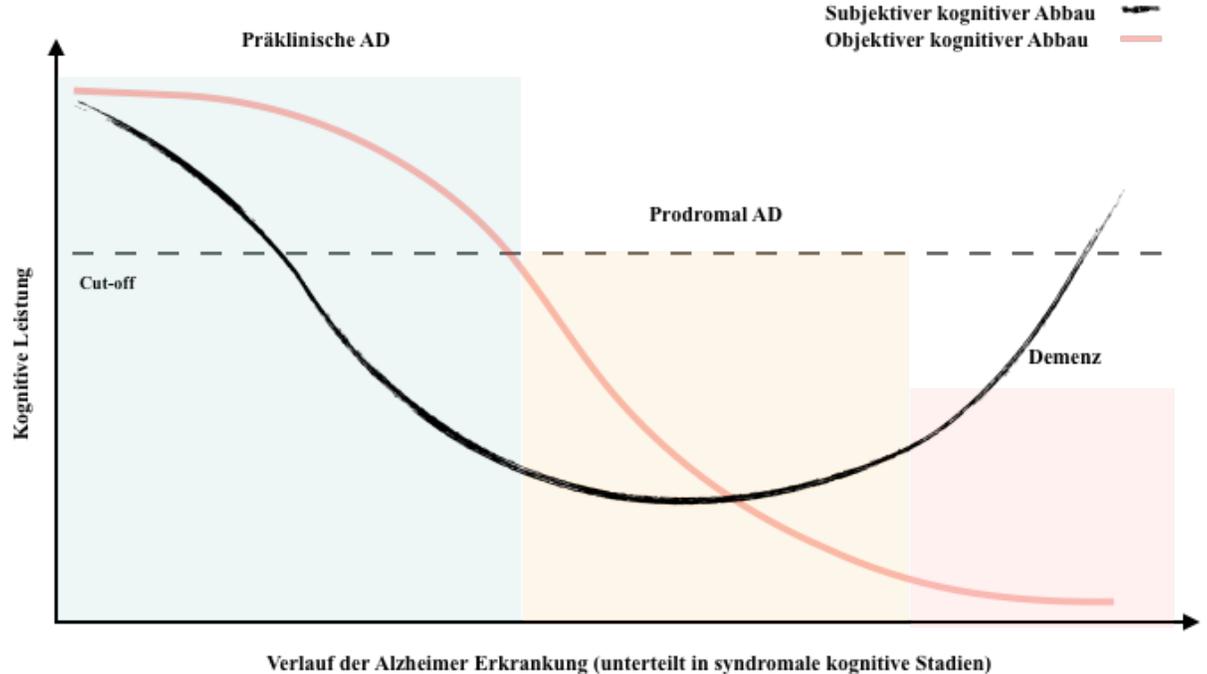
**Tabelle 1.** Deskriptive Nomenklatur: syndromale kognitive Stadien kombiniert mit Biomarkern (Jack et al., 2018)

<b>Syndromale kognitive Stadien</b>			
<b>Biomarker-Profil</b>	<i>Kognitiv unbeeinträchtigt</i>	<i>Leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment (MCI))</i>	<i>Demenz</i>
<b>A-T-(N)-</b>	Normale AD-Biomarker, kognitiv unbeeinträchtigt	Normale AD-Biomarker mit MCI	Normale AD-Biomarker mit Demenz
<b>A+T-(N)-</b>	Präklinische AD pathologische Veränderungen	Alzheimer pathologische Veränderungen mit MCI (prodromale AD)	Alzheimer pathologische Veränderungen mit Demenz
<b>A+T+(N)+</b>	Präklinische AD	AD mit MCI (prodromale AD)	AD mit Demenz
<b>A+T+(N)-</b>			
<b>A+T-(N)+</b>	Alzheimer- und gleichzeitig nicht Alzheimer-bezogene pathologische Veränderungen, kognitiv unbeeinträchtigt	Alzheimer- und gleichzeitig nicht Alzheimer-bezogene pathologische Veränderungen mit MCI	Alzheimer- und gleichzeitig nicht Alzheimer-bezogene pathologische Veränderungen mit Demenz
<b>A-T+(N)-</b>	Nicht Alzheimer-bezogene pathologische Veränderung, kognitiv unbeeinträchtigt	Nicht Alzheimer-bezogene pathologische Veränderung mit MCI	Nicht Alzheimer-bezogene pathologische Veränderung mit Demenz
<b>A-T-(N)+</b>			
<b>A-T+(N)+</b>			

**Anmerkung.** A= Aggregiertes A $\beta$ , CSF A $\beta$ 42, A $\beta$ 42/40 ratio, Amyloid PET; T= aggregiertes Tau, CSF phosphorylated tau, Tau PET; N= Neurodegeneration, Anatomisches MRT, FDG-PET, CSF total Tau ; A $\beta$ = Beta-Amyloid, CSF= Liquor Cerebrospinalis.

## 2.2 Die präklinische Alzheimer-Krankheit

Vor der Symptomanifestation und dem Ausbruch der kognitiven Einschränkungen im Rahmen der AD kommt es zu einer langen asymptomatischen Phase, die als präklinische Phase bezeichnet wird (Jack et al., 2018). In dieser Phase berichten Patienten von subjektiven kognitiven Beschwerden bei intakter objektiver Kognition (siehe **Abbildung 1**; grün hinterlegte Fläche). Subjektive kognitive Störungen gelten als früheste klinische Manifestation der präklinischen Phase (Jack et al., 2018). Studien konnten nachweisen, dass Probanden mit SCD ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen und Demenz haben (Geerlings et al., 1999; Jessen et al., 2010; Schmand et al., 1996).



**Abbildung 1.** Theoretisches Modell mit zeitlichem Verlauf und Zusammenhang von subjektiven und objektiven kognitiven Beschwerden im Rahmen der AD, aufgeteilt in die drei syndromalen kognitiven Stadien der AD. Angelehnt an (Ávila-Villanueva & Fernández-Blázquez, 2017).

Das Konzept der präklinischen AD ist ein pathophysiologisches Konzept, das auf die Ätiologie der AD ausgelegt ist (Jack et al., 2018). Die in den Anfängen der 1990er-Jahre von D. J. Selkoe (1991) erstmals beschriebene Amyloid-Kaskaden-Hypothese ist das dominierende Modell der Alzheimer-Pathologie. Demnach kommt es aufgrund eines Fehlers in Abbaumechanismen zu einer Akkumulation von beta-Amyloid (A $\beta$ ), was eine Kaskade negativer Ereignisse auslöst. Durch die Ansammlung von Amyloid- $\beta$ (a $\beta$ )-Peptiden entstehen Amyloid-Plaques, die unter anderem mit neuronalen Dysfunktionen und dem Zelltod einhergehen. Durch die Bildung von Neurofibrillenbündeln aus dem mikrotubulusassoziierten Protein Tau, das bei Alzheimer hyperphosphoryliert ist, kommt es zu einem Verlust von Synapsen und neuronalem Abbau, was letztendlich zu kognitiven Einschränkungen und Demenz führt (Selkoe & Hardy, 2016). Diese pathologischen Veränderungen der AD beginnen bereits viele Jahre vor dem Auftreten erster klinischer Symptome (Dubois et al., 2016; Jack et al., 2012, 2018; Sperling et al., 2011).

AD-pathologische Marker werden entweder in der CSF oder im Gehirn mittels *Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie* (engl. *positron emission tomography; PET imaging*) nachgewiesen (Clark et al., 2011; McKhann et al., 2011). Veränderungen im CSF können bereits über 15 Jahre vor dem Beginn der ersten klinischen Symptome auftreten (Bateman et al., 2012; Fagan et al., 2014). Neue Technologien greifen auf Blutmarker mithilfe der *Single Molecule Array Technologie (SIMOA)* zurück und nutzen diese als sog. Pre-Screener für z. B. Amyloid-Pathologie. Plasma A $\beta$ 42 und Plasma A $\beta$ 42/40 konnten in Studien einen abnormalen CSF-Amyloid-Status nachweisen, wodurch fast 50 % der Lumbalpunktionen reduziert werden könnten (Verberke et al. 2018). Verberk et al. (2018) fanden zudem in Probanden mit SCD und einem geringen Plasma-A $\beta$ 42/40-Ratio ein zweifach erhöhtes Risiko für die klinische Progression zu MCI oder Demenz. Die Plasma-Tau-Level zeigten im Bereich der präklinischen AD und in Probanden mit SCD als diagnostische Marker noch keine ausreichende Sensitivität (S. Müller et al., 2017; Verberk et al., 2018).

Im präklinischen Stadium wird neben auffälligen Biomarkern und SCD auch von sehr frühen *objektiven* kognitiven Einschränkungen berichtet. Der „*subtle cognitive decline*“ (Sperling et al., 2011) beschreibt eine Verschlechterung, die noch innerhalb des Normbereichs liegt und dadurch als klinisch unauffällig beurteilt wird. Dieser subtile Abbau kann sich bei Verlaufsmessungen zeigen, in denen eine objektive Verschlechterung zur Ausgangslage

auffällt, oder bei Defiziten, die sich nur in sehr schweren Tests zeigen (Molinuevo et al., 2017). Mit dem Erreichen klinisch bedeutsamer, d. h. normabweichender, kognitiver Einschränkungen wird von der prodromalen Phase gesprochen, die auch im klinischen Kontext diagnostisch erfasst und als leichte kognitive Störung bezeichnet wird (Albert et al., 2011; Ronald C. Petersen et al., 1999). In diesem Stadium berichten die Patienten oftmals ebenfalls noch von subjektiven Beeinträchtigungen. Wie *Abbildung 1* zu entnehmen ist, reduzieren sich die subjektiven Beschwerden mit dem Voranschreiten der Erkrankung hin zur Demenz (Grambaite et al., 2013). Es sind oftmals trotz starker kognitiver Einschränkungen in diesem Stadium keine subjektiven Beschwerden mehr vorhanden. Diese mit der reduzierten Selbstwahrnehmung einhergehende fehlende Krankheitseinsicht im späteren Erkrankungsstadium wird als *Anosognosie* bezeichneten (Jenkinson & Fotopoulou, 2014).

### **2.2.1 Diagnostische Definition und klinische Einordnung der präklinischen Alzheimer-Krankheit**

Eingeordnet werden kann die präklinische AD in der fünften Auflage des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM-5) der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (American Psychiatric Association, 2013) unter der Kategorie ‚Neurokognitive Störungen‘ (engl. *Neurocognitive Disorders; NCD*). Diese ist durch eine kognitive Einschränkung in den folgenden kognitiven Domänen charakterisiert: *Lernen und Gedächtnis, komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Sprache, perzeptuell-motorische Fähigkeiten und soziale Kognitionen* (American Psychiatric Association, 2013).

Im Vergleich zur DSM-5-Einteilung wird bei vorhandenem klinischem Syndrom sowohl bei leichter als auch bei stärkerer Beeinträchtigung vom ‚Alzheimer Klinischen Syndrom‘ und nicht von der AD gesprochen (Jack et al. 2019). Das klinische Syndrom wird unabhängig von der Ätiologie in drei kognitiven Kategorien abgebildet: *kognitiv unbeeinträchtigt, MCI* und *dement*. Diese Einteilung ist unabhängig vom Biomarker-Profil und gibt lediglich das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung an. Zur Diagnose von MCI im Rahmen der AD müssen kognitive Defizite in mindestens einer kognitiven Domäne auftreten. Zur Diagnose der Demenz der AD müssen mindestens zwei kognitive Domänen beeinträchtigt sein. Innerhalb des Alzheimer-Spektrums hat die NIA-AA 2018 eine klinische Einteilung

veröffentlicht, mit der es möglich ist, dass Alzheimer-Kontinuum (A+/T-/N-; A+/T+/N-; A+/T-/N+; A+/T+/N+) in numerischen kognitiven Stadien abzubilden (vgl. **Tabelle 2**). Subjektive kognitive Beschwerden werden als klinisches Symptom in Stadium 2, 3 und 4 genannt. Die präklinische AD entspricht Stadium 2.

**Tabelle 2.** *Klinische Stadien des Alzheimer-Kontinuums (Jack et al., 2018)*

Numerische Einteilung der klinischen Stadien des Alzheimer-Kontinuums

---

**Stadium 1**

- Die Leistung in objektiven kognitiven Tests liegt im erwarteten Wertebereich und im Normbereich der Alters-, Bildungs-, und geschlechtsadjustierten Werte.
- Kein subjektiver Bericht von kognitiven Beeinträchtigungen oder beginnenden neurobehavioralen Symptomen
- Kein Nachweis von kognitiver Beeinträchtigung oder neurobehavioralen Symptomen berichtet durch einen Außenstehenden (z.B. Angehörigen) oder falls vorhanden in Langzeituntersuchungen.

---

**Stadium 2**

- Normgerechte Leistung in objektiven kognitiven Tests
- Kognitive Verschlechterung im Vergleich zu vorheriger Leistung in irgendeiner kognitiven Domäne berichtet als subjektive kognitive Verschlechterung durch den Patienten. Die Veränderung ist im Vergleich zur Leistung von vor 1-3 Jahre bemerkt worden und besteht seit mindestens 6 Monaten, kann durch einen Angehörigen bestätigt werden oder durch den Nachweis von subtilem kognitivem Abbau in Langzeituntersuchungen festgestellt worden sein.
- Auch wenn Kognition das Hauptsymptom ist können leichte neurobehaviorale Veränderungen, zum Beispiel Veränderungen in der Stimmung, Ängsten oder der Motivation vorhanden sein; Einige Personen leiden möglicherweise überwiegend über neurobehavioralen Beschwerden
- Neurobehaviorale Symptome zeigen einen eindeutigen kurz zurückliegenden Beginn, welcher andauernd und nicht durch kurz zurückliegende Lebensereignisse erklärt werden kann
- Keine funktionelle Beeinträchtigung im Alltag.

---

**Stadium 3**

- Die Leistung in objektiven kognitiven Tests liegt im beeinträchtigten/ abnormen Bereich
- Belege für einen Abbau seit der Baseline, welche entweder vom Patienten selbst oder von einer weiteren Person (z.B. Angehörigen) berichtet wurden oder durch Langzeituntersuchungen festgestellt wurden
- Die kognitiven Einschränkungen müssen nicht nur das Gedächtnis betreffen
- Der Alltag kann unabhängig gestaltet werden aber kognitive Beeinträchtigungen können zu einer leichten, nachweisbaren funktionalen Beeinträchtigung in komplexeren Alltagsaktivitäten führen, d.h. die Erledigung komplexer Alltagsaufgaben braucht mehr Zeit und ist im Selbstbericht oder der Aussage eines Angehörigen nach weniger effizient.

#### Stadium 4

---

- Leichte Demenz
- Substanziell voranschreitende kognitive Beeinträchtigung in verschiedenen Domänen und/oder neurobehaviorale Veränderungen, welche vom Angehörigen oder vom Probanden selbst berichtet werden oder in Langzeituntersuchungen festgestellt werden können
- Klarer Hinweis von funktionalen Einschränkungen im Alltag, welche vor allem instrumentelle Aktivitäten betreffen.
- Keine vollständige Unabhängigkeit / der Patient braucht gelegentlich Hilfe im Alltag.

#### Stadium 5

---

- Mittelgradige Demenz
- Voranschreitende kognitive Beeinträchtigung oder neurobehaviorale Veränderungen
- Starke funktionale Beeinträchtigungen im Alltag mit Einschränkungen in Grundlegenden Aktivitäten
- Verlust der Unabhängigkeit und zunehmende Bedürftigkeit im Alltag.

#### Stadium 6

---

- Schwere Demenz
- Voranschreitende kognitive Beeinträchtigung oder neurobehaviorale Veränderungen.
- Ein klinisches Interview ist nur bedingt möglich
- Komplette Abhängigkeit aufgrund von schweren funktionalen Beeinträchtigungen im Alltag in grundlegenden, die Selbstfürsorge betreffenden Aktivitäten.

---

*Anmerkung.* Für die Stadien 1-6: Die kognitive Testleistung kann im Ermessen des Behandlers mit Normwerten verglichen werden und mit oder ohne Korrektur für Alter, Bildung und Geschlecht erfolgen.

Für Stadien 2-6: Auch wenn die Kognition als Hauptsymptom besteht, können Veränderungen in der Stimmung, der Motivation oder der Angst koexistieren

Für Stadien 3-6: Kognitive Beeinträchtigung kann sich auch in nicht das Gedächtnis betreffende Domänen äußern

### **2.2.2 Biomarker der präklinischen Alzheimer-Krankheit im Zusammenhang mit subjektiven kognitiven Störungen**

Subjektive kognitive Störungen (erfasst mit verschiedenen quantitativen Maßen) konnten querschnittlich mit AD-typischen CSF-Biomarkern bereits in unterschiedlichen Kohorten in Verbindung gebracht werden (Amariglio et al., 2012; Van Harten et al., 2013; Jessen et al., 2014; Sperling et al., 2011). Sowohl in Zwan et al. (2015) als auch in Rowe et al. (2010) wurde eine einzelne Frage nach Gedächtnisbeschwerden in kognitiv unbeeinträchtigten älteren Probanden in APOE-e4-Trägern mit höheren Amyloid-Werten in Verbindung gebracht. In der Studie von X. Chen, Farrell, Moore und Park (2019) wird postuliert, dass der Zusammenhang zwischen Amyloid und SCD durch die kognitive Leistung und deren rückblickende Einschätzung mediiert wird. Ängste und Depressionen zeigten sich als unabhängig von diesem Zusammenhang.

Bildgebungsverfahren zeigten im PIB-PET unter anderem Zusammenhänge zwischen einer Anreicherung von Amyloid mit verstärkten Gedächtnisbeschwerden (Amariglio et al., 2012), mit Berichten von aktuellen Gedächtnisbeschwerden (Rowe et al., 2010) und einem im Selbstbericht als schlechter wahrgenommenen Gedächtnis im Vergleich zu Gleichaltrigen (Perrotin, 2012). Amariglio et al. (2015) fanden in einer Stichprobe mit gesunden älteren Probanden, dass diejenigen, die ein positives Amyloid-PET oder eine Neurodegeneration aufwiesen, unter mehr subjektiven kognitiven Beschwerden litten als jene ohne Biomarker-Auffälligkeiten. Merrill et al. (2012) fanden signifikante Zusammenhänge zwischen globalem FDDNP-PET-Binding und regionalem Binding im medialen Temporallappen sowie in parietalen und frontalen Regionen mit der Frequenz des Vergessens.

In Studien, die CSF-Marker verwendeten, zeigten sich in Probanden mit subjektiven Gedächtnisbeschwerden niedrigere CSF-A $\beta$ 42-Werte (Stomrud et al., 2007; Wolfsgruber et al., 2017). In Grambaite et al. (2013) konnte in Probanden mit SCD die kognitive Leistung mit dem CSF-A $\beta$ 42-Level und erhöhtem p-Tau-Level im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe assoziiert werden (Grambaite et al., 2013).

Mehrere Studien, die zur Erhebung von SCD einen Composite-Score aus mehreren SCD-Maßen verwendeten (bestehend aus der Gedächtnisskala des E-Cog, der Vergessens-Skala des MFQ und einem Teil eines Telefoninterviews), fanden bei Probanden mit höherer

Bildung, dass Amyloidpathologie das Ausmaß an SCD vorhersagte (Aghjayan et al., 2017). Eine weitere Studie, die diesen Composite-Score nutzte, zeigte, dass sowohl die Amyloidpathologie als auch eine vorhandene Neurodegeneration signifikant das Ausmaß von SCD vorhersagen konnte, unabhängig von objektiver kognitiver Leistung (Amariglio et al., 2015). In Buckley et al. (2017) konnte das Ausmaß an SCD im Composite-Score durch Amyloid- und entorhinale Tau-Pathologie vorhergesagt werden (R. F. Buckley et al., 2017).

Auch längsschnittliche Studien sprechen für Zusammenhänge von SCD und AD-Biomarkern: Van Harten et al. (2013) konnten zeigen, dass in Patienten mit SCD niedriges A $\beta$ 42 der stärkste Prädiktor für klinische Progression war. Scheef et al. (2012) wiesen nach, dass in SCD-Probanden, bei denen im zeitlichen Verlauf eine Gedächtnisverschlechterung gemessen wurde, sich bereits zur Baseline Unterschiede im Glukose-Metabolismus in AD-spezifischen Gehirnregionen ergaben. Probanden mit höheren SCD-Werten hatten nach Buckley et al. (2016) eine fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit, MCI oder eine Demenz zu entwickeln (R. F. Buckley et al., 2016).

Die Befundlage über den Zusammenhang von SCD mit AD-Biomarkern ist nicht durchweg homogen. Einige Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Amyloid und SCD (Antonell et al., 2011; R. Buckley et al., 2013; Hollands et al., 2015). Bei fast 700 gesunden Probanden der Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Aging (AIBL) Study zeigte sich kein Zusammenhang zwischen SCD (gemessen mit dem Memory Assessment Complaint Questionnaire [MAC-Q]) und Amyloid. Depressive Symptome und Angst waren dagegen signifikante Prädiktoren des Ausmaßes von SCD gemessen über diesen Fragebogen (R. F. Buckley et al., 2013). Ähnliche Befunde zeigten sich in Hollands et al. (2015). Auch in dieser Studie konnte der Absolutwert des MAC-Q querschnittlich nicht mit Amyloid assoziiert werden. Ein positiver Zusammenhang zeigte sich erneut mit depressiven Symptomen und mit Ängsten. Grambaite et al. (2013) konnten in MCI-Patienten keinen Zusammenhang zwischen SCD-Maßen sowie CSF-A $\beta$ 42 und CSF-Tau feststellen.

### 2.3 Definition von subjektiven kognitiven Störungen

Eine der ältesten Beschreibungen von subjektiven kognitiven Beschwerden (aus dem Jahr 1982) geht auf die Global Deterioration Scale (GDS) zurück (Reisberg et al., 1982). Reisberg et al. (1982) beschrieben SCD im Rahmen der sieben GDS-Stadien der Alzheimer-Demenz als klinische Charakteristika des zweiten Stadiums. In diesem Stadium nennen Reisberg et al. Beschwerden bezogen auf *das Verlegen von bekannten Gegenständen* sowie das *Vergessen von z. B. früher gut erinnerten Namen* bei der Abwesenheit von objektiven Gedächtniseinbußen oder beruflichen und sozialen Problemen. Die Schilderung der kognitiven Einschränkungen kann variieren und zudem unterschiedliche kognitive Bereiche betreffen (z. B. *Konzentrationsprobleme, Wortfindungsstörungen*).

Subjektive kognitive Beschwerden können in verschiedenen Ätiologien begründet sein. Geschildert werden sie vor dem Hintergrund einer affektiven Erkrankung, im Rahmen gewisser Persönlichkeitsmerkmale, Ängste oder auch im Rahmen normaler Alterungsprozesse (Comijs et al., 2002; Hill et al., 2016; Merema et al., 2013; Mewton et al., 2014).

Das zunehmende Interesse der Forschung an SCD als Risikofaktor der AD für Früherkennung und Diagnostik forderte die Vereinheitlichung des Konzeptes (Geerlings et al., 1999; Cees Jonker et al., 2000; Slavin et al., 2010; Slot et al., 2019). Im Forschungskontext wurden bis zur Etablierung des Begriffs der SCD (*Subjective Cognitive Decline*; [Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014]) zahlreiche verschiedene Begrifflichkeiten synonym verwendet (u. a. „*Subjective Cognitive Impairment*“; *SCI* [Stewart, 2012]; „*Subjective Memory Impairment*“; *SMI* [Jessen et al., 2010]; „*Subjective Memory Complaints*“; *SMC* [Schmand et al., 1996]; „*Subjective Cognitive Complaints*“; *SCC* [Dufouil, Fuhrer, & Alperovitch, 2005]).

Konzeptuell beschreiben subjektive kognitive Beschwerden die persönliche Wertung, die nahelegt, dass der Betroffene subjektiv begründete Sorgen hat, sein Gedächtnis sei schlechter geworden (Jessen et al., 2010). Charakteristisch erleben diese Probanden eine subjektive kognitive Verschlechterung bei einer altersangemessenen kognitiven Leistung in standardisierten Tests (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014; Molinuevo et al., 2017).

Die vorgeschlagenen Forschungskriterien sind in **Tabelle 3** dargestellt. Zentral ist der selbst wahrgenommene Abbau in einer kognitiven Domäne über die Zeit. Eine subjektive kognitive Verschlechterung ist zunächst unabhängig von der Ätiologie zu werten. Ausschlusskriterium sind eine MCI-Diagnose, eine Demenz oder eine andere psychiatrische oder neurologische Erkrankung. In der Anwendung der Definition von SCD ist anzumerken, dass die Beschreibung sowohl für das Symptom als auch für eine diagnostische Gruppe verwendet wird. Die SCD-I schlägt folglich vor, dies transparent darzustellen und von „*SCD in preclinical AD*“ oder „*pre-MCI SCD*“ zu sprechen (Molinuevo et al., 2017). Auf die SCD-Plus-Kriterien als Merkmale im Rahmen der präklinischen AD wird im nächsten Abschnitt eingegangen.

**Tabelle 3.** *Forschungskriterien für SCD* (Molinuevo et al., 2017)

<b>SCD-Forschungskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbst wahrgenommener konsistenter Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zum früheren Leistungsniveau; der Abbau wird unabhängig von einem akuten Event wahrgenommen</li> <li>• Normale alters-, geschlechts- und bildungsadjustierte Leistung auf standardisierten kognitiven Tests, die zur Diagnostik bei MCI oder prodromaler AD genutzt werden</li> </ul>
<b>SCD-Plus-Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjektive Verschlechterung im Bereich des Gedächtnisses</li> <li>• Beginn der Verschlechterung innerhalb der letzten fünf Jahre</li> <li>• Alter bei Beginn der Verschlechterung über 60</li> <li>• Sorgen im Zusammenhang mit den subjektiven kognitiven Verschlechterungen</li> <li>• Das Gefühl einer schlechteren Leistung im Vergleich zu Gleichaltrigen</li> <li>• Die Bestätigung des kognitiven Abbaus durch einen Angehörigen</li> <li>• Das Vorhandensein des Apolipoprotein-E(APOE)e4-Genotyps</li> <li>• Positiver Biomarker-Nachweis</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer leicht kognitiven Störung oder Demenz</li> <li>• Psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>• Substanzmissbrauch</li> </ul>
<p><i>Anmerkung.</i> SCD= Subjective Cognitive Decline; MCI = Mild Cognitive Impairment; AD = Alzheimer Disease</p>

### 2.3.1 SCD-Plus-Kriterien

Die zuvor erwähnten Forschungskriterien für SCD enthalten basierend auf empirischen Untersuchungen extrahierte Charakteristika, welche die Spezifität von SCD für präklinische AD erhöhen sollen. Bislang wurde eine Validierung der Einzelkriterien in der Amsterdamer Subjective-Cognitive-Impairment (SCIENCE)-Kohorte (Slot et al., 2018) und in der ALFA-Kohorte (Verfaillie et al., 2019) aus Barcelona durchgeführt.

Slot et al. (2018) untersuchten in 151 Probanden aus der SCIENCE-Kohorte Zusammenhänge mit SCD-Plus-Merkmalen bei Probanden einer Gedächtnisambulanz, die anhand ihres Amyloid-Profiles als präklinische AD-Patienten klassifiziert wurden. Die gedächtnisbezogenen Sorgen wurden in dieser Studie nicht untersucht (diese wurden vorausgesetzt, da alle Probanden die Gedächtnisambulanz aufgrund ihrer Sorgen besuchten). Die Operationalisierung der SCD-Plus-Charakteristika erfolgte, indem einzelne Items aus zwei SCD-Fragebögen verwendet wurden (SCF und CCI siehe 2.3.2). Das SCD-Plus-Merkmal ‚Bestätigung durch einen Angehörigen‘ galt als erfüllt, wenn die Angehörigenversion des CCI den Cut-off von 16 überstieg. Ein Zusammenhang zu Amyloid konnte nur mit dem SCD-Plus-Merkmal ‚Alter der Probanden über 60 Jahre‘ und der Bestätigung des Apolipoprotein-E4-Genotyps nachgewiesen werden. Das Fehlen der Zusammenhänge mit den anderen SCD-Plus-Merkmalen führten die Autoren auf methodologische Variation zurück, die aus der heterogenen Operationalisierung und dem Rückgriff auf drei verschiedenen Fragebögen (SCF, CCI, CCI-Informant) resultieren könnte (Slot et al., 2018).

In derselben Kohorte untersuchten Verfaillie et al. (2019) den Zusammenhang von SCD mit Beta-Amyloid-Ablagerungen in einer Stichprobe bestehend aus 106 Gedächtnisambulanzpatienten (Verfaillie et al., 2019). Wie bei Slot et al. (2018) wurden SCD heterogen mit der Hilfe von Fragen aus dem CCI, dem *Subjective-Cognitive-Functioning* (SCF)-Fragebogen, erfasst (Van Der Flier et al., 2014). Zusätzlich wurde ein strukturiertes Interview durchgeführt, das neben der Art der Beschwerden auch die Sorgen und den Beginn der SCD explorierte. Es zeigte sich nur ein Zusammenhang zwischen den im Interview erfassten Sorgen und den im PET erfassten Amyloid-Plaques. Ein Zusammenhang zwischen Amyloid-Status und der Ausprägung der Beschwerden in den verwendeten Fragebögen oder Beschwerden in der Gedächtnisdomäne konnte in dieser Stichprobe nicht gefunden werden. Die anderen SCD-Plus-Merkmale wurden in dieser Studie nicht explizit erwähnt.

Sánchez-Benavides et al. (2018) nutzten die SCD-Plus-Kriterien, um  $n = 572$  SCD-Probanden der ALFA-Kohorte in verschiedene Risikogruppen aufzuteilen. Überprüft wurde der Zusammenhang der Kriterien von kognitiver Leistung mit neuronalen Korrelaten. Sechs SCD-Plus-Merkmale (inklusive Alter  $\geq 60$  und dem APOE-e4-Genotyp) wurden mit der Hilfe des SCD-Q in der Selbst- und Informantenversion erfasst, wobei das SCD-Plus-Merkmal ‚*schlechtere Leistung im Vergleich zu Gleichaltrigen*‘ nicht erfasst werden konnte, da dieses nicht im SCD-Q erfragt wird. Auch die Frage nach dem Beginn der Verschlechterung bezog sich nicht auf die empfohlenen *letzten fünf Jahre* (Molinuevo et al., 2017), sondern lediglich auf die letzten zwei Jahre (Rami et al., 2014). Probanden, die drei oder mehr der erfassten SCD-Plus-Kriterien erfüllten, zählten zur Risikogruppe (SCD+ vs. SCD-). SCD+-Probanden waren älter, häufiger APOE-e4-Allel-Träger und hatten weniger graue Substanz in einigen AD-spezifischen Regionen im Vergleich zur SCD-Gruppe. Zudem bestand ein Zusammenhang zwischen dem Merkmal ‚*Bestätigung durch den Informanten*‘ und schlechterer kognitiver Leistung sowie geringerem Volumen in der grauen Substanz (Sánchez-Benavides et al., 2018).

Längsschnittlich liegen bislang zwei Studien vor, die einzelne SCD-Plus-Merkmale validiert haben: die *Population Study* der Mayo-Klinik (Mayo Clinic Study of Aging), bei der Van Harten et al. (2018) mit Hilfe des *Everyday Cognition Scale (ECog)* (Farias et al., 2008) 1167 kognitiv unbeeinträchtigte Probanden untersuchten, und die Gemeinschaftsstudie *Vallecas Projekt* aus Madrid von Fernández-Blázquez, Ávila-Villanueva, Maestú, & Medina (2016) an 608 kognitiv gesunden älteren Probanden (im Alter von 70–85).

In Van Harten et al. (2018) wurde die SCD-Plus-Merkmale ‚*Sorgen*‘ und ‚*Beschwerden im Bereich des Gedächtnisses*‘ mit dem Risiko einer (klinischen) MCI-Diagnose in Verbindung gebracht. Von den Probanden berichteten 24 % im E-Cog Sorgen bezüglich einer Verschlechterung der kognitiven Leistung. Diese Sorgen waren mit einem erhöhten Risiko assoziiert, eine MCI-Diagnose zu erhalten. Beim Vergleich der Domänen-spezifischen Summen-Scores des E-Cogs zeigten sich Beschwerden in der Gedächtnisdomäne als bester Prädiktor für inzidentes MCI (Van Harten et al., 2018).

In Fernández-Blázquez et al. (2016) wurden SCD-Plus-Merkmale mithilfe eines neurologischen Interviews erfragt. Probanden wurden über neun mögliche kognitive Beschwerden aus verschiedenen Domänen befragt und sollten zudem im Rahmen der

neuropsychologischen Untersuchung einen SCD-Fragebogen ausfüllen, der auf Basis von vier Fragen erfasste, wie die Probanden ihre Leistung im Vergleich zu Gleichaltrigen einschätzten. Zudem erfasste der Fragebogen die wahrgenommene Leistung im Vergleich zu ihrem Gedächtnis im jungen Erwachsenenalter, ihrem Gedächtnis vor zehn Jahren und ihrem Gedächtnis vor einem Jahr. Innerhalb des neuropsychologischen Interviews wurden Informationen bezüglich der Sorgen und des Beginns der Beschwerden gesammelt. Die Konversionsrate zu MCI war in Probanden, welche die SCD-Plus-Merkmale erfüllten, signifikant höher (18,9 %) als in Probanden, die nur über subjektive Beschwerden klagten (5,6 %) oder keine subjektiven Beschwerden aufwiesen (4,9 %). Eine zusätzliche Analyse, die den Fokus nur auf die Probanden legte, welche die SCD-Plus-Merkmale erfüllten und zu MCI konvertierten, berichtete zudem, dass Sorgen einen direkten Einfluss auf den Übergang zu MCI hatten (Fernández-Blázquez et al., 2016). Die Beurteilung eines Angehörigen war nicht Teil der Studie gewesen und wurde folglich als SCD-Plus-Merkmal nicht berücksichtigt.

### 2.3.2 Quantitative Erhebung und Operationalisierung von subjektiver kognitiver Verschlechterung

Die Erfassung von SCD verläuft heterogen, was sowohl die Vereinheitlichung der Ergebnisse als auch die Vergleichbarkeit zwischen Studien erschwert (Molinuevo et al., 2017; L. A. Rabin et al., 2015). Gemessen werden SCD kategorial oder kontinuierlich überwiegend über *standardisierte Selbstbeurteilungsfragebögen* mit Ratingskalen (L. A. Rabin et al., 2015).

In einer Übersichtarbeit von Rabin et al. (2015) zeigte sich, dass von 34 eingeschlossenen SCD-Erhebungsmethoden lediglich *drei als Interview* durchgeführt wurden. Bei diesen wurden jedoch maximal zwei bis vier Fragen gestellt und die Probanden mussten geschlossen auf einer Ratingskala antworten (Rabin et al., 2015). Etablierte Interviewverfahren zur Erfassung von SCD wurden bislang nicht veröffentlicht.

*Kategoriale Ansätze* klassifizieren, ob subjektive kognitive Beschwerden vorhanden sind oder nicht und können auch mit einer einzelnen Frage abgedeckt werden. Eine häufig verwendete Erhebungsmethode dieses Ansatzes ist die Frage: „*Haben Sie das Gefühl, dass Ihr Gedächtnis schlechter geworden ist?*“ (Abdulrab & Heun, 2008). Diese Frage bezieht nur Beschwerden im Bereich des Gedächtnisses mit ein. Einige kategoriale Einteilungen erfragen zusätzlich die mit der Verschlechterung einhergehenden Sorgen (Jessen, Wolfsgruber, et al., 2014).

Als *kontinuierliche Variable* wird SCD über eine einzelne Skala oder über eine große Zahl an Skalen, welche die einzelnen kognitiven Domänen erfassen, gemessen. Insgesamt existieren mehr als 34 Selbstbericht-Fragebögen mit ca. 640 Items, die selbstberichtete kognitive Beschwerden erfragen (L. A. Rabin et al., 2015). Insgesamt wurden in 60 % der Studien die Probanden nur zur Gedächtnisdomäne befragt, andere kognitive Domänen wurden hingegen nur vereinzelt erfasst (L. A. Rabin et al., 2015). Der Ursprung der Fragebögen ist wenig bis kaum an der eigentlichen subjektiven Erfahrung orientiert (Abdulrab & Heun, 2008). Der *Cognitive Failure Questionnaire* (CFQ) (Broadbent et al., 1982), der *Memory Assessment Complaint Questionnaire* (MAC-Q) (Crook et al., 1992) und der *Cognitive Dysfunction Questionnaire* (CDQ) (Derouesné et al., 1993) wurden basierend auf Expertenwissen entwickelt. Der *Memory Functioning Questionnaire* (MFQ) (Gilewski et al., 1990), der nur die Gedächtnisdomäne mit Hilfe von 25 Items abbildet, entstand basierend auf früheren

Instrumenten (Gilewski et al., 1990). Gleiches gilt für die SMC Scale (Schmand et al., 1996) und den *Everyday Cognition Questionnaire* (E-Cog) (Farias et al., 2008), wobei in die Entwicklung von letzterem noch ein Literatur-Review und ein Expertenrating einbezogen wurde. Unter den Fragebögen gehören der *E-Cog* (Farias et al., 2008) und der MAC-Q (Apolinario et al., 2013) zu den meist verwendeten Erhebungsmethoden (L. A. Rabin et al., 2015).

Die Bezugsräume der Beschwerden variieren stark zwischen den Messinstrumenten. Den längsten Bezugszeitraum umfassen die zeitlich nicht klar eingegrenzten Umschreibungen wie der Vergleich zu ‚je zuvor‘ oder als der Proband ‚jünger‘ war (L. A. Rabin et al., 2015). Der MAC-Q, der ursprünglich entwickelt wurde, um altersassoziierte Gedächtnisbeschwerden zu erfassen, erfragt einen Vergleich der eigenen aktuellen Leistung mit der eigenen Leistung in der weiterführenden Schule (Crook et al., 1992). Der *Cognitive Change Index* (CCI) (Rattanabannakit et al., 2016) erfasst mit Hilfe von 20 Fragen im Bereich von 0 bis 4 die kognitive Leistung im Vergleich zu vor fünf Jahren. Der SCF-Fragebogen (Van Der Flier et al., 2014) erfasst mit vier Fragen (im Bereich von -12 bis +12) dagegen die Verschlechterung über einen kurzen Zeitraum von nur einem Jahr (Van Der Flier et al., 2014).

Ein neuer Fragebogen, der *Subjective Cognitive Decline Questionnaire* (SCD-Q), wurde basierend auf existierenden Instrumenten, aktueller Literatur und einem Expertenrating als Multidomänen-Fragebogen entwickelt. Dieser erfasst mit der Hilfe von einfachen Ja- und Nein-Antworten eine Liste von möglichen Aktivitäten, in denen sich der Patient innerhalb der letzten zwei Jahre verschlechtert haben könnte. Mit 24 Items können die Domänen Gedächtnis, Sprache sowie exekutive Funktionen abgebildet werden. Zudem erfasst er drei allgemeinere Fragen („Nehmen Sie Gedächtnisprobleme oder kognitive Probleme wahr?“, „Haben Sie mit ihrem Arzt über diese Probleme gesprochen?“, „Ist ihr Gedächtnis oder ihre Kognition in den letzten zwei Jahren schlechter geworden?“). Validiert wurde er an Personen, die aufgrund ihrer kognitiven Beschwerden eine Gedächtnisambulanz aufsuchen, und gesunden Kontrollen (Rami et al., 2014).

Aktuelle Studien verwenden *statistische Ansätze*, um vorhandene Fragebögen weiterzuentwickeln und relevante SCD-Items zu identifizieren. Gifford, Liu, Romano, Jones und Jefferson (2015) nutzen einen faktorenanalytischen Ansatz, die Item-Response-Theorie

(IRT), um reliable Items für ein SCD-Screening-Tool auszuarbeiten. Sie identifizierten neun Items, die neben globalen Fragen nach Gedächtnisproblemen auch zwei Fragen *mit der Leistung im Vergleich zu einem früheren Zeitpunkt* (Gedächtnisleistung im Vergleich zur Leistung vor zwei und fünf Jahren) beinhaltet. Auch die Alltagsleistung betreffende Items wie *das Vergessen was man sagen wollte* oder *was man in einem Laden kaufen wollte* sowie *das Merken von persönlichen Daten und Nummern* wurde identifiziert (Gifford et al., 2015).

Ávila-Villanueva et al. (2016) untersuchten mithilfe einer explorativen Faktoranalyse die Faktorstruktur des *Everyday Memory Questionnaire* (EMQ). In einer Stichprobe von über 800 älteren Probanden konnten nur die Faktoren *Forgetfulness of Immediate Information* (FII) *Executive Functions* (EF) und *Prospective Memory* (PM) effektiv zwischen kognitiv Gesunden und MCI trennen, woraus die Autoren schlussfolgern, dass nicht alle kognitiven Beschwerden dieselbe klinische Relevanz haben.

Buckley et al. (2017) verwenden einen Summen-Score, der als Mittelwert mehrerer z-transformierter SCD-Skalen gebildet wird. In diesen Wert fließt unter anderem eine Subskala des MFQ ein, die mit 18 Items die generelle Häufigkeit des Vergessens misst. Von der E-Cog wird zudem die Skala Gedächtnis sowie ein Sieben-Item-Fragebogen (adaptiert vom *Structured Telephone Interview for Dementia Assessment* (STIDA), (Go et al., 1997)) einbezogen. Ein höherer Wert auf dieser SCD-Skala konnte mit einer erhöhten Konzentration von enthorinalen kortikalen Tau-Leveln und Amyloid-Leveln in klinisch unauffälligen älteren Probanden in Verbindung gebracht werden.

Zahlreiche SCD-Fragebögen liegen nicht nur in der Version für den Selbstbericht, sondern auch für den Fremdbbericht vor (z. B. SCD-Q ‚TheirCog‘ [Rami et al., 2014], E-Cog [Farias et al., 2008], CCI [Rattanabannakit et al., 2016]). Sie ermöglichen somit auch die Erfassung der Wahrnehmung subjektiver kognitiver Beschwerden durch einen Angehörigen und den Probanden selbst. Auf diesen Zusammenhang wird in Kapitel 2.3.5 gesondert eingegangen. Generell kann festgehalten werden, dass fragebogenbasierte Erhebungsmethoden und statistische Messmethoden umfassend vorhanden sind. Interviewbasierte Ansätze und erlebnisbegründete Operationalisierungen mit offenen Antwortformaten fehlen.

### 2.3.3 Qualitative Erfassung von subjektiver kognitiver Verschlechterung

Wenige Studien haben sich bislang mit den qualitativen Merkmalen von SCD auseinandergesetzt. Burmester, Leathem und Merrick (2015) haben mithilfe einer Online-Umfrage in über 400 gesunden Probanden (über 40-Jährige) eine offene Frage verwendet („*Welche Gedächtnisbeschwerden erleben Sie im Alltag?*“), um sowohl spontane Beschwerden zu erfassen und das Ausmaß der Belastung ausgehend durch die kognitive Beschwerde mit denen aus einem Fragebogen zu vergleichen. Mit der qualitativen Inhaltsanalyse konnten die Gedächtnisbeschwerden in 23 Kategorien abgebildet werden. Insgesamt berichteten Probanden spontan weitaus weniger Beschwerden als im Fragebogen berichtet wurden, wobei fünf der berichteten Beschwerden nicht mit einem Fragebogen abgebildet werden konnten (unter anderem die Beschwerde „*sich mehrere Dinge gleichzeitig merken*“, die von den Probanden als stark belastend wahrgenommen wurde). Die Häufigkeit der Beschwerden war zudem unabhängig von dem Belastungserleben der kognitiven Beeinträchtigung. Das *Vergessen von Namen* wurde dreimal so häufig von Probanden berichtet wie andere Gedächtnisbeschwerden, wurde aber nur von wenigem Probanden als belastend wahrgenommen. Insgesamt wurden spontan berichtete Beschwerden belastender wahrgenommen als dieselben Beschwerden im Fragebogen (v. a. „*Mehrere Dinge gleichzeitig tun*“, „*Dinge die andere mir gesagt haben*“, „*Personen*“, „*Fakten*“, „*Prozedurale Gedächtnisinhalte*“). Burmester et al. (2015) betonen, dass Fragebögen potenziell belastende Gedächtnisprobleme übersehen und Probanden spontan zwar weniger unterschiedliche Beschwerden berichten, aber diese Beschwerden gerade diejenigen sind, die den Probanden persönlich belasten (Burmester et al., 2015).

Eine weitere inhaltliche Arbeit, die sich mit den Zusammenhängen von SCD und Biomarkern auseinandersetzt, ist die von La Joie et al. (2016). In dieser Mixed-Methods-Studie erfolgte eine detaillierte Untersuchung der 39 Item-Inhalte der *Cognitive Difficulties Scale* (CDS) (Derouesné et al., 1993). In Probanden mit amnestischer MCI schienen Beta-Amyloid-negative Patienten häufiger folgende Items zu berichten: „*Ich habe Probleme, Namen von bekannten Personen zu erinnern*“, „*Ich erkenne Personen, die mir eigentlich bekannt sind, nicht*“ und „*Ich habe Probleme, Namen von Objekten zu finden*“. Aβ-positive Probanden berichteten häufiger von Items im Bereich der *Orientierung* und z. B. davon, dass sie *den Tag der Woche oder den Tag des Monats* nicht mehr wussten. Die Items bezogen auf die zeitliche Orientierung trennten zusammen mit dem Merken von häufig genutzten Telefonnummern und

dem Item „*blank mind*“ zwischen Probanden mit SCD und Probanden mit amnestischem MCI (La Joie et al., 2016). Kritisch angemerkt werden sollte, dass diese Studie eher einem quantitativen Design entspricht und die qualitativen Aspekte lediglich auf die Item-Inhalte bezogen sind.

Ein anderer Ansatz, der sich methodisch von den zuvor genannten Studien entscheidet, ist die Arbeit von Bailey et al. (2018). Vor dem Hintergrund, in Gedächtnisambulanzen Konversationsprofile zu erstellen, haben die Wissenschaftler in einer systematischen Literaturzusammenfassung Merkmale ausgearbeitet, die das Kommunikationsverhalten der Patienten charakterisieren und Demenz-Patienten von Probanden mit funktioneller Gedächtnisstörung trennen sollen. Mit Hilfe einer qualitativen narrativen Arbeit wurden klinische Merkmale beschrieben, die im Kommunikationsmuster in Gedächtnisambulanzen auffielen und mit kognitiven Einschränkungen einhergingen. Die interaktionalen Features sind in **Tabelle 4** abgebildet. Die Merkmale umfassen überwiegend Beobachtungen und sind weniger auf inhaltlich qualitative Aspekte ausgelegt.

**Tabelle 4.** *Kommunikationsprofile in Gedächtnisambulanzen (Bailey et al. 2018)*

Merkmale, die ein Kliniker beim Erfassen von kognitiven Beschwerden berücksichtigen sollte	
<b>Merkmale, die auf eine funktionale Gedächtnisstörung hinweisen</b>	<b>Merkmale, die auf eine neurodegenerative Erkrankung hinweisen</b>
Patient erscheint alleine	<i>Patient erscheint mit einer Begleitperson, die mehr besorgt über das Gedächtnis des Probanden ist als der Patient selbst</i>
Besorgt über sein Gedächtnis	<i>Dreht den Kopf zur Begleitperson, wenn der Proband nicht weiß, wie er antworten soll</i>
Berichtet eine klare persönliche Geschichte und gibt detaillierte Beispiele von Gedächtnisfehlern	<i>Kann nicht auf die persönliche Geschichte verweisen oder detaillierte Auskunft darüber geben, was er am letzten Wochenende getan hat</i>
Zeigt Arbeitsgedächtnis-Kompetenzen in der Interaktion (verweist auf etwas bereits zuvor Berichtetes)	<i>Gedächtnisbeschwerden werden generalisierend beschrieben – ‚andauernd‘ oder ‚immer‘ –, ohne diese mit spezifischen Beispielen zu hinterlegen</i>
Beantwortet komplexe Fragen	<i>Zeigt Defizite im Kurzzeitgedächtnis innerhalb des Gesprächs (wiederholt sich häufig)</i> <i>Benutzt Humor, um während der kognitiven Testungen ‚sein Gesicht zu wahren‘</i>

Zusammenhänge zwischen dem qualitativen subjektiven Erleben der kognitiven Beschwerden mit AD-Biomarkern wurden bislang lediglich in der Arbeit von Buckley et al. (2015) erfasst. Mit dem Ziel, die subjektive Erfahrung von kognitiven Beschwerden in gesunden Probanden und im Rahmen eines pathologischen Prozesses in Patienten qualitativ abzubilden, dienen die dort erarbeiteten Kategorien auch als Grundlage für das in vorliegender Arbeit verwendete Kodierschema (**Studie II**). Mit Hilfe eines inhaltsanalytischen/Grounded-Theory-basierten Ansatzes wurde im Rahmen der AIBL Study mit SCD- und MCI-Probanden ein Interview bezüglich ihrer kognitiven Beschwerden geführt (R. F. Buckley, Ellis, et al., 2015). Das semistrukturierte Interview beinhaltete acht mögliche Szenarien (z. B. ein Objekt in der Wohnung wiederfinden oder Namen erinnern), um den Umgang mit Gedächtnisproblemen zu erfragen. Nachfragen wurden gestellt, um die Häufigkeit der Szenarios, Details in Zusammenhang mit den Szenarios sowie Bewältigungsansätzen des Patienten zu erfragen. Phrasen und Sätze, welche die Erfahrung der Probanden im Umgang mit Gedächtnisstörungen widerspiegeln, wurden herausgefiltert und deskriptiv kodiert. Von den zwölf identifizierten Kategorien zeigten sich *übermäßige Sorgen, aufwendige Bewältigungsstrategien, ablehnende Haltung, Voranschreiten und Abhängigkeit* prädiktiv für Biomarker-Positivität (Aβ+) in MCI. Gesunde Kontrollprobanden mit Aβ+ berichteten zudem von einer verstärkten Wahrnehmung des *Voranschreitens* der Gedächtnisprobleme im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mit unauffälligen Biomarkern. Eine depressive Symptomatik konnte in letzteren mit *einer relativen Abwesenheit von räumlich-zeitlichen Kontextfaktoren, aufwendigen Bewältigungsstrategien, Sorgen* und dem *Voranschreiten der Erkrankung* assoziiert werden. Die Studie von R. F. Buckley, Ellis, et al. (2015) stellt eine erste phänomenologische Charakterisierung von Probanden mit SCD dar, die nicht auf Fragebogenmethoden und binäre Messinstrumente zurückgreift.

#### **2.3.4 Erhebungskontext von subjektiver kognitiver Verschlechterung**

Obwohl SCD zu einer der meistgenannten Beschwerden gehört, suchen nur rund 25 % dieser Probanden einen Arzt auf (Anthony F. Jorm et al., 2004; Waldorff et al., 2008). Gründe, warum ein Arzt konsultiert wird, variieren. Unter anderem scheint die Wahrnehmung, dass das eigene

Gedächtnis schlechter als das von Gleichaltrigen ist, einen Einfluss darauf zu haben (Hurt et al., 2012). Personen mit an Demenz erkrankten Angehörigen und solche, die über die Symptomatik informiert sind, besuchen ebenfalls häufiger einen Arzt (Hodgson & Cutler, 2004; Hurt et al., 2012; Werner, 2003).

In der qualitativen Arbeit von Begum et al. (2013) wurden mögliche Beweggründe für das Suchen von Hilfe bei Probanden mit Gedächtnisbeschwerden exploriert. Zentrale Beweggründe waren zum einen das Ausmaß der Sorgen, die mit den Beschwerden einhergingen, wobei auch die Angst, eine Demenz zu entwickeln, von Personen genannt wurde. Zum anderen war das kausale Erklärungsmodell für die Beschwerde relevant. Probanden, die einen Arzt aufsuchten, berichteten vermehrt von biomedizinischen Ursachen und familiärer Vorbelastung. Zudem war die Wahrnehmung des Gesundheitssystems und insbesondere des Hausarztes bei den Probanden, die Hilfe suchten, positiver. Des Weiteren waren das Angebot von informellen Hilfestellungen durch Familie und Freunde sowie alternative Wege zur Versorgung bedeutsam (Begum et al., 2013). Hurt et al. (2012) griffen auf quantitative Methoden zurück und fanden, dass Probanden, die Hilfe suchten, ihre Beschwerden ernster nahmen und zudem der Glaube an die Kausalität der Beschwerden ausschlaggebend war. Sie attribuierten, dass ihre Beschwerden pathologisch bedingt sein könnten, und berichteten zudem häufiger von Verwandten mit Demenzerkrankung. Probanden, die keine Hilfe suchten, führten die Beschwerden eher auf das normale Altern oder auf Stress zurück, weshalb sie keinen Handlungsbedarf sahen (Hurt et al., 2012).

Stewart schlug vor dem Hintergrund dieser Problematik vor, den Begriff der Beschwerde („*complaints*“) im klinischen Kontext zu verwenden und den Begriff Einschränkung („*impairment*“) in epidemiologischen Settings zu belassen (Stewart, 2012). Die SCD-I rät diesbezüglich, dass das Setting und das Rekrutierungsprozedere genau erläutert werden sollen, um Einflüsse von Stichprobe bzw. Erhebungskontext in SCD-Studien transparent zu machen (Molinuevo et al., 2017).

Bei der hohen Prävalenz von subjektiven kognitiven Beschwerden kann der Prozess des aktiven Hilfesuchens darauf hinweisen, dass der Patient die Beschwerden möglicherweise als bedrohlicher wahrnimmt und diese deshalb eine erhöhte klinische Bedeutsamkeit haben (Jessen, Wiese, et al., 2014). Gesunde Probanden, die eine Gedächtnisambulanz aufsuchten,

zeigten deutlich erhöhte Konversionsraten zu MCI im Vergleich zu Probanden welche nicht Hilfe in einer Ambulanz suchen (Cheng et al., 2017). Auch das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, ist bei Probanden mit subjektiven kognitiven Beschwerden, die eine Gedächtnisambulanz aufsuchen, deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung (Slot et al., 2019). Snitz, Lopez et al. (2015) fanden erhöhte Amyloid-Werte bei kognitiv gesunden Probanden einer Gedächtnisambulanz im Vergleich zu Probanden aus der Allgemeinbevölkerung. Abdelnour et al. (2017) konnten eine reduzierte kognitive Leistung in SCD-Probanden einer Gedächtnisambulanz nachweisen.

In Gedächtnisambulanz-Patienten mit SCD konnte zudem eine vermehrte depressive Symptomatik beobachtet werden (Perrotin et al., 2017). Kuhn et al. (2019) zeigten, dass SCD-Probanden, die eine Klinik aufsuchten, nicht nur selbst von vermehrten depressiven Symptomen berichteten, sondern auch die Angehörigen häufiger von kognitiven Einschränkungen erzählten. Befunde von Perrotin et al. (2016) zeigten bei Probanden, die eine Gedächtnisambulanz besuchten und unter subjektiven kognitiven Beschwerden litten, ein reduziertes Volumen der grauen Substanz sowie eine stärkere depressive Symptomatik im Vergleich zu Probanden aus der Allgemeinbevölkerung.

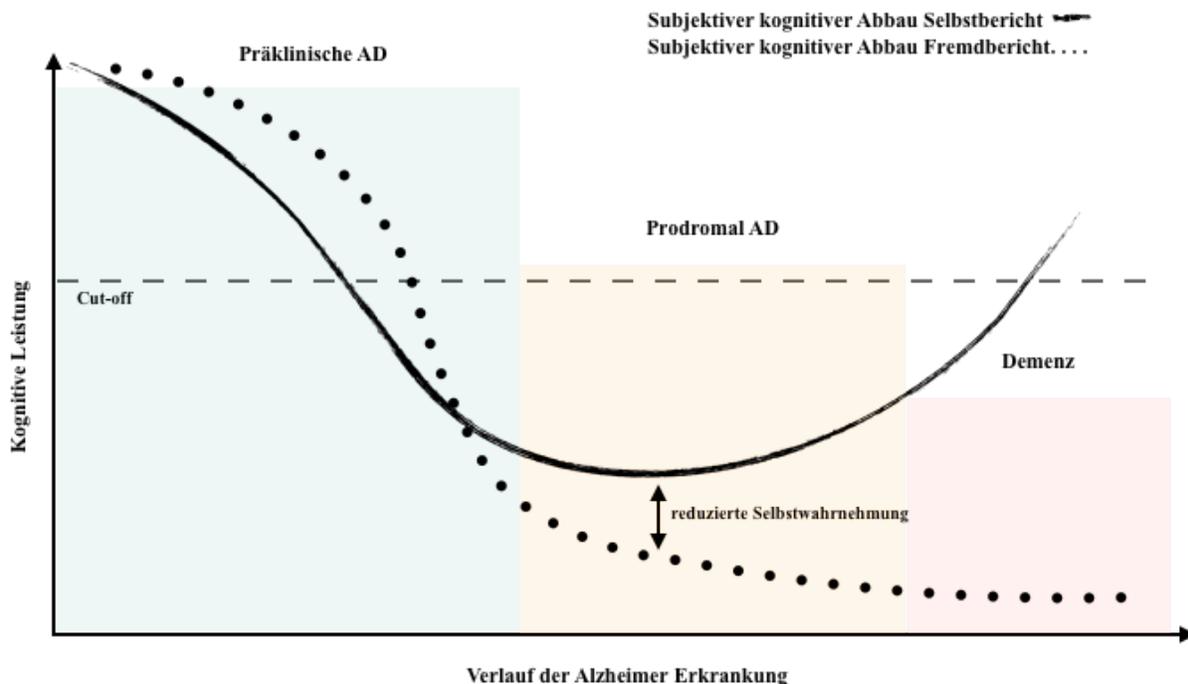
Y. Chen et al. (2017) konnte zudem aufzeigen, dass 30 % der Probanden, die eine Gedächtnisambulanz aufsuchten, zu MCI konvertierten, im Vergleich zu 5 % in der allgemeinen Bevölkerung – und dies ohne kognitive Beeinträchtigung. Snitz et al. (2018) untersuchten kürzlich, ob SCD-Patienten einer Gedächtnisambulanz über einen Zeitraum von drei Jahren eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, MCI zu entwickeln als Patienten aus einer Bevölkerungsstichprobe. Laut ihrer Forschung erhöhte SCD das Risiko MCI zu entwickeln deutlich, wenn die Probanden eine Gedächtnisambulanz besuchten.

### **2.3.5 Zusammenhang von selbst- und fremdberichteten subjektiven kognitiven Beschwerden**

Unter den zahlreichen Selbstbeurteilungsfragebögen existiert auch eine Fremdbeurteilungsversion (siehe Kapitel 2.3.2). In den SCD-Plus-Kriterien ist ebenfalls die Bestätigung der Beschwerden durch einen Informanten enthalten (siehe **Tabelle 3**). Bei Sánchez-Benavides et al. (2018) zeigte sich die Bestätigung durch einen Informanten als bester

Prädiktor für schlechte kognitive Leistung und verringertes Volumen in der grauen Substanz. Empirisch gibt es Hinweise, dass die Aussagen des Informanten mehr mit der Testleistung der Person zusammenhängen als die Selbstbeurteilung (A. F. Jorm et al., 1994; Rami et al., 2014, R. F. Buckley, Saling, Ellis, et al., 2015; Caselli et al., 2014; Rueda et al., 2015).

Andere Befunde zeigen, dass der Informant bei seiner Bewertung stärker durch die affektive Verfassung von ihm oder dem Angehörigen beeinflusst ist (Caselli et al., 2014; A. F. Jorm et al., 1994; Rami et al., 2014). So konnten R. F. Buckley, Saling, Ellis et al. (2015) nachweisen, dass selbstberichtete Sorgen bei klinisch unauffälligen Probanden mit den Sorgen der Angehörigen übereinstimmten. Dies war besonders dann der Fall, wenn die Probanden selbst unter besonders vielen Sorgen litten. Die subjektive kognitive Beurteilung von Angehörigen konnte in einigen Studien besser die Progression zu einer Demenz vorhersagen als die selbstberichteten Beschwerden (Cacchione et al., 2003; Carr et al., 2000).



**Abbildung 2.** Zusammenhang zwischen Selbst- und Fremdbewertung von subjektiven Beschwerden (Cacciamani et al., 2017)

Selbst- und Fremdurteil unterliegen bezogen auf die subjektiven kognitiven Beschwerden einer gewissen Dynamik mit zeitweisen Konvergenzen und Divergenzen (Buckley et al. 2015). Ein reduziertes Krankheitsbewusstsein, oftmals bezeichnet als Anosognosie (Jenkinson & Fotopoulou, 2014), wird bei fortschreitenden kognitiven Beeinträchtigungen beobachtet und variiert von einer Überschätzung bis hin zu einer kompletten Leugnung kognitiver Einschränkungen bei Alzheimer-Patienten (siehe **Abbildung 2**). In diesen ist mangelndes Bewusstsein ein bekanntes Symptom (Galeone et al., 2011; Starkstein, 2014). Eine Überschätzung der kognitiven Leistung konnte auch im prodromalen Stadium nachgewiesen werden (Berger-Sieczkowski et al., 2019; Lehrner et al., 2015). In Patienten mit amnestischem MCI verringerte sich das Krankheitsbewusstsein mit der Progression der Krankheit hin zur AD-Demenz (Lehrner et al., 2015). In Patienten mit MCI konnte eine reduzierte Selbstwahrnehmung mit funktionellen und strukturellen Gehirnveränderungen in Verbindung gebracht werden, die meist im Verlauf einer AD zu beobachten sind (Chetelat et al., 2009; Ries et al., 2007; Senturk et al., 2017; Starkstein, 2014). Außerdem zeigte sich bei diesen Patienten ein schnellerer Übergang zur Demenz (Chetelat et al., 2009) sowie ein AD-typisches Biomarker-Profil (Edmonds et al., 2014). Aufgrund dieser Befunde liegen auch Empfehlungen vor, subjektive Gedächtnisbeschwerden aus den MCI-Kriterien auszuschließen (Lenehan et al. 2012). Rueda et al. (2015) postulierten, dass selbstberichtete Beschwerden bei gesunden älteren Erwachsenen und MCI-Patienten im frühen Stadium als valide angesehen werden könnten, wohingegen die Validität des Urteils der Angehörigen ab dem MCI-Stadium zunähme.

MCI-Patienten mit positivem Biomarker-Profil unterschätzen ihre kognitiven Beschwerden im Vergleich zu MCI-Patienten mit unauffälligen Biomarkern. Edmonds et al. (2014) schlussfolgerten, dass der Einschluss von SCD in die MCI-Kriterien zu vermehrten Fehlklassifikationen führt (Edmonds et al., 2014). Munro et al. (2018) zeigten, dass Patienten mit MCI, die eine Alzheimer-Demenz entwickelten, ihre Gedächtnisleistung überschätzten, wohingegen MCI-Patienten, die über die Zeit stabil blieben, ihre kognitive Leistung eher unterschätzten. In Patienten mit MCI herrscht demnach Uneinigkeit über die Wahrnehmung und die Rolle von subjektiven kognitiven Beschwerden. In den MCI-Kriterien wurden zunächst Gedächtnisbeschwerden mit aufgenommen, dann aber um die Bestätigung durch einen

Angehörigen ergänzt (R. C. Petersen, 2004). In einem Review von 2009 zeigte sich, dass das Level an Krankheitsbewusstsein in MCI-Patienten stark variierte (Roberts et al., 2009).

Die Erhebungsmethoden zur Erfassung des Krankheitsbewusstseins variieren. Die gängigsten sind zum einen *die klinische Beurteilung* (durch den behandelnden Arzt/Psychologen, der den Patienten befragt und unter Einbezug von Angehörigen und Testdiagnostik eine Einschätzung auf einer Skala abgibt), *die Leistungsdiskrepanz* (zwischen neuropsychologischer Testung und der Selbsteinschätzung in diesem Test) und *die Diskrepanz zwischen den selbstberichteten Beschwerden der betreffenden Person und einem Informanten* (meist umgesetzt mit parallelen Fragebögen, weshalb diese Variante auch als *Fragebogendiskrepanz* bezeichnet wird) (Leicht & Gertz, 2009; Tondelli et al., 2018).

Eine weitere Möglichkeit, das Bewusstsein für Gedächtnisdefizite zu erfassen, ist nach Vannini et al. (2017) die Diskrepanz zwischen objektivem Gedächtnis-Score, erfasst mithilfe des verzögerten Abrufs in einer Wortliste (Wechsler et al. 1981), und den subjektiven Gedächtnisbeschwerden (ebd.), gemessen in einer Subskala des MFQ. Objektives und subjektives Maß wurden mit einer klinisch unauffälligen Stichprobe mit unauffälligem Biomarker-Profil z-standardisiert. Die Diskrepanz der beiden Werte wurde dann als Proxy für das Gedächtnisbewusstsein bewertet, wobei Werte im negativen Bereich eine Überschätzung der Gedächtnisleistung repräsentierten (*objektive Leistung < subjektive Einschätzung*) und höhere Werte eine Unterschätzung der Leistung (*objektive Leistung > subjektive Einschätzung*). In Vannini et al. (2017) zeigte sich in MCI-Patienten mit positivem Amyloid-Befund eine Überschätzung der eigenen Gedächtnisleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der Probanden mit auffälligen Amyloid-Werten ein erhöhtes Bewusstsein für Gedächtnisbeschwerden aufwiesen. Einen ähnlichen Ansatz wählten Verfaillie et al. (2019) sowohl mit der Selbst- und Fremdbeurteilungsskala des CCI als auch mit einem Leistungsdiskrepanzindex bestehend aus objektivem und subjektivem Gedächtnisleistungsmaß. Eine Assoziation mit Biomarkern wurde in gesunden Probanden nur mit dem Leistungsdiskrepanzindex gefunden, der darauf hindeutete, dass eher ein erhöhtes Bewusstsein für kognitive Defizite bei Biomarker-Auffälligkeit besteht.

Ein Diskrepanzscore gebildet als Differenz zwischen Selbst- und Angehörigenversion des E-Cog (Farias et al., 2008) wurde von Edmonds et al. (2018) in MCI und gesunden

Kontrollprobanden eingesetzt. MCI-Patienten zeigten einen zunehmenden Wert im Diskrepanz-Score, der mit positiven Biomarkern und AD in Verbindung gebracht werden konnte. Dieser Effekt wurde durch eine Zunahme der wahrgenommenen Beschwerden der Angehörigen getrieben.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Cacciamani et al. (2017) in der INSIGHT-Kohorte gefunden. In dieser aus kognitiv unbeeinträchtigten Probanden bestehenden Stichprobe wiesen 47 % der Probanden mit verringertem Krankheitsbewusstsein (*Informant > Selbstbericht*) Amyloid-Ablagerungen auf, im Vergleich zu den Probanden, die sich ihrer Symptome bewusst waren bzw. deren eigene Beurteilung mit der des Angehörigen übereinstimmte. Rattanabannakit et al. (2016) berechneten einen Diskrepanz-Score aus dem Selbst- und Fremdbbericht des CCI und fanden in einem gemischten Sample (kognitiv unbeeinträchtigte und Probanden einer Gedächtnisambulanz) bei reduzierter Selbstwahrnehmung (*Informant > Selbstbericht*) eine schlechtere objektive Testleistung. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine zunehmende Diskrepanz zwischen Selbst- und Fremdurteil den Verlust des Krankheitsbewusstseins der Patienten widerspiegelt. Dies ist in **Abbildung 2** als Diskrepanz bereits im grünen Bereich des präklinischen Stadiums sichtbar.

Kritisch anzumerken ist die mögliche Selektionsverzerrung. Probanden, deren Angehörige bereit sind, Auskünfte zu geben, gehören möglicherweise zu einer Gruppe mit einem funktionierenden sozialen Netz, was wiederum mit einem reduzierten Risiko für Demenz und funktionale Einschränkungen einhergeht (Fratiglioni et al., 2000, 2004).

## **2.4 Kovariaten, Konfunder und Charakteristika von subjektiver kognitiver Verschlechterung**

Im Folgenden werden Einflussvariablen beschrieben, die in Zusammenhang zu SCD beobachtet wurden. Neben der Kognition und demografischen Variablen sollen affektive Einflussfaktoren und Persönlichkeitsvariablen kurz in ihrem Zusammenhang zu SCD skizziert werden.

## **2.5 subjektiver kognitiver Verschlechterung, demografische Variablen und körperliche Gesundheit**

Subjektive kognitive Beschwerden nehmen mit zunehmendem Alter zu (Holmen et al., 2013; Barry Reisberg & Gauthier, 2008). In populationsbasierten Studien mit älteren gesunden Erwachsenen konnten zudem auch eine niedrigere Bildung (C. Jonker et al., 2000, Holmen et al., 2013) und weibliches Geschlecht (C. Jonker et al., 2000) mit dem Vorhandensein von SCD assoziiert werden. Obwohl geringere Bildung insgesamt mit vermehrten Gedächtnisbeschwerden einherging (Stewart, 2012), zeigte SCD bei einem höheren Bildungslevel eine höhere Vorhersagekraft für späteren kognitiven Abbau und inzidente AD-Demenz (van Oijen et al., 2007).

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede ist die Befundlage nicht eindeutig. Empirisch zeigte sich sowohl, dass Männer häufiger von SCD berichteten (Holmen et al., 2013; Paradise et al., 2011; Wang et al., 2004) als auch, dass SCD vermehrt in Frauen berichtet wurden (Genziani et al., 2013; Mol et al., 2007; Tomita et al., 2014). Rickenbach et al. (2015) fanden, dass Männer eher dazu tendieren, ihre Gedächtnisleistung zu überschätzen, wohingegen Frauen diese eher unterschätzen (Rickenbach et al., 2015). In Tomita et al. (2014) zeigte sich, dass bei Männern ein Zusammenhang zwischen SCD und Kognition beobachtet werden konnte, der in Frauen nicht gefunden wurde (Tomita et al., 2014). In Hinblick auf das Demenzrisiko fand sich in einer Populationsstudie ein Zusammenhang zwischen Demenz und SCD nur in Frauen (Pérès et al., 2011). Männer berichteten in einer aktuellen Studie häufiger SCD ohne dazugehörige Sorgen (Heser et al., 2019). Längsschnittlich über den Zeitraum von 13 Jahren zeigte sich, dass in Frauen SCD sowohl mit als auch ohne Sorgen mit einem erhöhten Risiko einer Demenz assoziiert war. Ein erhöhtes Risiko für Demenz zeigte sich in Männern nur bei denjenigen, die zusätzlich zu ihren berichteten subjektiven Beschwerden Sorgen angaben (Heser et al., 2019).

Auch eine Vielzahl von somatischen Beschwerden konnte mit subjektiven kognitiven Beschwerden in Verbindung gebracht werden. Stewart (2012) nennt unter anderem Epilepsie, Parkinson, die Menopause, Multiple Sklerose, Krebs und Schädel-Hirn-Traumata. Zudem wurden Zusammenhänge mit vaskulären Risikofaktoren wie Rauchen und Hypercholesterolemie berichtet (Paradise et al. 2011). Auch bei Migränepatienten wurden vermehrt subjektive kognitive Beschwerden beobachtet (Lee et al., 2017).

Neben diesen Variablen kann SCD von zahlreichen externen, das Wohlbefinden betreffenden Variablen beeinflusst werden. Ganz allgemein geht das Berichten von kognitiven Beschwerden mit einer schlechteren Lebensqualität und einem reduzierten generellen Wohlbefinden einher (Slot et al., 2018; Mol et al., 2007). Zudem wurde ein Zusammenhang subjektiver kognitiver Störungen mit einer verringerten mentalen Gesundheit beschrieben (Mol et al., 2007).

Neben körperlichen Erkrankungen wurden auch verschiedenste Behandlungen wie die Chemotherapie (Ganz et al., 2013), Eingriffe im Rahmen von koronaren Herzerkrankungen bzw. Bypass-Operationen (Gallo et al., 2005) oder die Elektrokrampftherapie (Schulze-Rauschenbach et al., 2005) mit SCD assoziiert.

Ein Zusammenhang zwischen dem Schlafverhalten und SCD konnte ebenfalls beobachtet werden. Stocker, Khan, Henry und Germain (2017) fanden, dass Schlaflosigkeit mit verstärkter SCD assoziiert war. Auch eine schlechte Schlafqualität und Tagesmüdigkeit konnten bei älteren Probanden mit SCD in Verbindung gebracht werden. Der Zusammenhang zwischen selbstberichteten Schlafproblemen und SCD in zwei großen Kohorten mit kognitiv gesunden älteren Probanden zeigte, dass vermehrte Schlafprobleme mit vermehrten subjektiven kognitiven Problemen einhergingen (Angeliki Tsapanou et al., 2018).

Probanden, die über subjektive Beschwerden im SCD-Q klagten, wiesen über die Beobachtungsdauer von zwei Jahren eine niedrigere Gesamtschlafzeit sowie kürzere Bettzeiten auf als Probanden ohne SCD (Bubbico et al., 2019). Da Schlafprobleme in älteren Probanden mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht wurden (A. Tsapanou et al., 2017; Angeliki Tsapanou et al., 2018), wird davon ausgegangen, dass sie ursächlich für SCD sein könnten. Bei Probanden mit Schlafapnoe zeigte sich bei vermehrter Schläfrigkeit stärkeres SCD (Vaessen et al., 2015).

Hinsichtlich genetischer Faktoren wurde ein Zusammenhang mit SCD vor allem vor dem Hintergrund von präklinischem AD untersucht. Apolipoprotein E (Genotyp) e4 gehört zu einem der bekanntesten Alzheimer-Risikogene (Liu et al., 2013). Träger von einem oder zwei e4-Allelen haben ein erhöhtes Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. In Studien mit Gedächtnisambulanzpatienten zeigte sich, dass Patienten mit SCD dieselbe Prävalenz an APOEe4-Genotyp-Trägern hatte wie MCI-Patienten (Mandecka et al., 2016). In einer anderen

Studie zeigte sich, dass APOEε4 ein Moderator für den Zusammenhang von SCD und kognitivem Abbau war (Samieri et al. 2014). Eine deutsche Multicenter-Studie (Heinz Nixdorf Recall Studie) fand in weiblichen SCD-Probanden (SCD erfasst über eine Frage nach Gedächtnisproblemen im Vergleich zu vor zwei Jahren) über den Verlauf von fünf Jahren einen Zusammenhang zwischen APOE4 und einer inzidenten MCI-Diagnose (Müller-Gerards et al., 2019). In Männern war die Abwesenheit des APOEε4-Gens in Probanden mit SCD mit vermehrten MCI-Diagnosen assoziiert. Eine kürzlich erschienene systematische Literaturzusammenfassung betrachtete die Prävalenz von APOE4 in SCD über 25 Studien hinweg. Probanden mit SCD wiesen keine signifikant höhere Prävalenz auf als gesunde Kontrollen. Das Vorhandensein von APOEε4 ging allerdings mit objektiven kognitiven Einschränkungen einher, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass ein Zusammenhang zwischen APOEε4, SCD und AD existiert, der Mechanismus jedoch unklar ist und für ein besseres Verständnis die Erfassung von SCD besser standardisiert werden sollte (Ali et al., 2018).

### 2.5.1 Subjektive kognitive Verschlechterung und Kognition

Selbstberichtete kognitive Beschwerden sind ein bedeutsamer Prädiktor für den Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit (Glodzik-Sobanska et al., 2007; van Oijen et al., 2007). Trotzdem ist die Befundlage heterogen und bei 17 % der älteren Probanden mit SCD zeigen sich keine akuten kognitiven Einschränkungen (Mitchell, 2008).

Empirisch ergaben sich zum Teil schwache oder nicht nachweisbare Zusammenhänge zwischen subjektiven und objektiven kognitiven Beschwerden (R. Buckley et al., 2013; Minett et al., 2005; M. Reid et al., 2012; Rönnlund et al., 2011; Slavin et al., 2010). Eine neuropsychologische Untersuchung erfasst die Leistung eines Probanden nur zu einem Zeitpunkt, wohingegen subjektive Beschwerden eine schon länger voranschreitende Veränderung abbilden können. Auch Probanden mit einer hohen Baseline-Leistungsfähigkeit, deren Leistung noch im Normbereich liegt, würden durch eine objektive Leistungsmessung nicht als kognitiv beeinträchtigt identifiziert werden (Jessen et al. 2014).

Obwohl demzufolge geschlussfolgert werden könnte, dass subjektive Beschwerden nicht unbedingt mit objektiven messbaren Beschwerden einhergehen, spricht die Befundlage dafür, dass es einen Zusammenhang zwischen objektiver Leistung und subjektiven Beschwerden gibt, auch wenn dies oftmals nur durch spezifische sensitive Testverfahren nachweisbar ist. So konnten beispielsweise Rabin et al. (2014) bei älteren SCD-Probanden, trotz unauffälliger episodischer Gedächtnisleistung schlechtere Leistung in einem prospektiven Gedächtnistest im Vergleich zu einer klinisch unauffälligen Kontrollgruppe nachweisen. In einem experimentellen Kurzzeitgedächtnistest (*Feature-binding Test*) zeigten SCD-Patienten einer Gedächtnisambulanz subtile Einschränkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe, obwohl beide Gruppen ähnliche und unauffällige Werte in klinischen Standardgedächtnistests erzielten (Koppara et al., 2015). In einer Studie von X. Chen et al. (2019) konnte gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen Amyloid-Pathologie und SCD durch die Gedächtnisleistung der letzten vier Jahre mediiert wurde.

Längsschnittlich zeigte sich bei 18,2 % der Personen mit subjektiven Beschwerden auch ein Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit (Comijs et al., 2002) und innerhalb von vier Jahren konvertierten fast ein Viertel der Probanden mit subjektiven Beschwerden in das MCI-Stadium

(Mitchell et al. 2014). Ein subtiler kognitiver Abbau konnte bei Probanden mit SCD bereits vor dem Eintreten einer leichten kognitiven Störung gefunden werden (Koppara et al., 2015).

Bessi et al. (2018) zeigten, dass Probanden mit SCD, die über sieben Jahre eine Demenz entwickelten, schon zur Baseline schlechter in einem verbalen Langzeitgedächtnistest abschnitten als Probanden mit SCD, die keine Demenz entwickelten.

Ein zukünftiger kognitiver Abbau konnte außerdem bei Probanden beobachtet werden, die mindestens drei SCD-Plus-Merkmale erfüllten. Diese wiesen in Fernández-Blázquez et al. (2016) im freien und im verzögerten Abruf in einem Gedächtnistest schlechtere kognitive Leistungen auf als gesunde Kontrollen.

Aktuelle Studien zeigen ebenfalls Zusammenhänge zwischen subjektiv berichteten kognitiven Beschwerden und schlechterer objektiver Leistung in kognitiv gesunden Probanden (z. B. in der SCIENCE-Kohorte [Slot et al., 2018] oder der ALFA-Kohorte [Sánchez-Benavides et al., 2018]). In Slot et al. (2018) bestand der Zusammenhang zu kognitiver Leistung nur mit dem CCI und nicht mit dem SCF, der die subjektive Kognition in einem kürzeren Zeitraum erfasste („*im letzten Jahr*“ im Vgl. zu „*vor 5 Jahren*“ im CCI [Rattanabannakit et al., 2016; Van Der Flier et al., 2014]).

### **2.5.2 Subjektive kognitive Verschlechterung und affektive Variablen sowie Persönlichkeitsmerkmale**

Emotionale Einflussvariablen, v. a. depressive Symptome, sind ein bekannter Risikofaktor für AD (S. T. Chen et al., 2014). Depressionen und depressive Symptome konnten sowohl im prodromalen Stadium als auch in Zusammenhang mit SCD in zahlreichen Kohorten berichtet werden (Ismail et al., 2017; Lyketsos & Olin, 2002; R. F. Buckley et al., 2013; Chin, Oh, Seo, & Na, 2014; Comijs et al., 2002; Sánchez-Benavides et al., 2018).

Mit steigendem Alter steigt das Risiko für Gedächtnisbeschwerden bei depressiven Patienten (Chandler & Gerndt, 1988) und bei Patienten mit rein subjektiven kognitiven Einschränkungen konnten verstärkte depressive Symptome festgestellt werden (Edmonds et al., 2014). Mit einer Spezifität von 75 % konnten subjektive Gedächtnisbeschwerden Depression im Alter vorhersagen (Chandler & Gerndt, 1988).

Ein ruminativer/grübelnder Denkstil sowie die Diagnose einer Depression in der Vergangenheit konnten ebenfalls mit SCD assoziiert werden (Anthony F. Jorm et al., 2004; Sachs-Ericsson et al., 2008).

Fraglich ist, inwieweit SCD durch die aktuelle depressive Symptomatik beeinflusst werden. So scheint der MCQ, der eigentlich Gedächtnisbeschwerden erfassen soll, laut M. Reid et al. (2012) vom affektiven Status und nicht von der Gedächtnisleistung beeinflusst. Einige Autoren gehen deshalb davon aus, dass die Verbindung von subjektiven Gedächtnisbeschwerden mit Depressionen stärker ist als mit den tatsächlichen kognitiven Einschränkungen (C. Jonker et al., 2000; L. M. Reid & MacLulich, 2006). R. F. Buckley, Ellis, et al. (2015) schlussfolgerten bezüglich dessen, dass Depressivität möglicherweise stärker mit SCD in gesunden Probanden assoziiert ist als in Probanden, die bereits eine leichte kognitive Einschränkung aufweisen.

Skalen, die Depressionen messen, erfassen jedoch häufig auch die subjektive Kognition (z. B. die GDS nach Yesavage et al., 1982). Dadurch würden Probanden möglicherweise einen höheren Score im Bereich Depressivität erreichen, ohne wirklich depressiv zu sein (Jessen et al., 2007). Einige Studien korrigieren deshalb um den subjektiven kognitiven Anteil der Depression, um einen Zusammenhang zwischen beiden Symptomen zu betrachten (Benito-León et al., 2010; Potter et al., 2009; Schmand et al., 1997). Zusammenhänge könnten so

ausgelegt werden, dass ein Proband bemerkt, dass sein Gedächtnis schlechter wird, und er daraufhin vermehrte depressive Symptome entwickelt. Dies wiederum könnte zu einer weiteren Beeinträchtigung der Kognition führen (Zandi, 2004).

Da die Richtung des Zusammenhangs bislang unklar ist und die depressive Symptomatik (unterhalb des klinischen bedeutsamen Bereichs einer Major Depression) sowohl als Prodrom einer Demenz als auch als unabhängiger Risikofaktor für eine Demenz angesehen wird (Leyhe et al., 2017), sollte im Bereich der SCD-Forschung nicht für diese subklinische Symptomatik kontrolliert werden, da ein Teil der möglichen geteilten Varianz dadurch verschwinden würde (Brailean et al., 2019).

Angstsymptomatik ist im Forschungsfeld von SCD ebenfalls von Relevanz. Studien konnten sowohl einen Zusammenhang von SCD mit negativem Affekt als auch mit Angstsensitivität finden (Dux et al., 2008). In der ALFA-Kohorte berichteten Probanden mit SCD von einer stärkeren Angstsymptomatik gemessen mit der Goldberg-Skala für Angst und Depression als Probanden ohne SCD (Sánchez-Benavides et al., 2018). SCD-Probanden in Fernández-Blázquez et al. (2016) berichteten von mehr depressiven Symptomen, mehr Ängsten und erreichten höhere Werte in Apathie. Bei einer weiteren Klassifizierung in Probanden, die zusätzlich SCD-Plus-Merkmale erfüllten, zeigte sich, dass diese Probanden auch höhere Werte in der GDS und der Trait-Angst berichteten als SCD-Probanden, die keine weiteren SCD-Plus-Merkmale berichteten (Fernández-Blázquez et al., 2016).

In einer Metaanalyse von Hill et al. (2016), die 58 Veröffentlichungen einbezog, zeigten sich querschnittliche Zusammenhänge von subjektiven kognitiven Beschwerden und sowohl Ängsten als auch depressiven Symptomen. Bezogen auf längsschnittliche Ergebnisse scheint der Zusammenhang von Angst und SCD vor allem durch die Angst vor Funktionsverlust getrieben zu sein (Hill et al., 2016). Andere Studien deuten darauf hin, dass Angst möglicherweise den Zusammenhang zwischen subjektiven und objektiven Gedächtnisbeschwerden moderiert. Personen, die zu Ängsten neigen, würden dementsprechend auch häufiger Gedächtnisprobleme berichten, selbst wenn keine objektiven Einschränkungen vorliegen (Dux et al., 2008). Dies stimmt mit den Befunden überein, die einen Zusammenhang zwischen der Angst vor AD und subjektiven Gedächtnisbeschwerden finden konnten. Je höher die Angst vor einer möglichen AD und die Sorge um mögliche Gesundheitsvorsorge,

finanzielle Bedürfnisse sowie die mit einer AD einhergehenden Verluste und persönliche Stressoren, desto mehr Aufmerksamkeit wurde auf die Gedächtnisleistung und Gedächtnisbeschwerden gerichtet (Potter et al., 2009).

Bezogen auf das emotionale Erleben und die Persönlichkeit fanden Ausén, Edman, Almkvist und Bogdanovic (2009), dass Gedächtnisambulanzpatienten mit SCD und MCI deutlich mehr somatische Ängste ausdrückten und eine deutlich geringere Stressresistenz aufwiesen. Zudem zeigten sich sowohl in SCD- als auch in MCI-Probanden erhöhte Werte im Bereich Aggressivität, was stimmig mit oftmals beobachtbaren neuropsychiatrischen Symptomen ist. Probanden mit SCD wiesen deutlich geringere Werte in der Persönlichkeitsvariable „*Attention Seeking*“ auf (Ausén et al., 2009).

Auch psychosozialer Stress konnte im Zusammenhang mit subjektiven kognitiven Beschwerden beobachtet werden (Österberg et al., 2014; Paradise et al., 2011; Sandström et al., 2012). Der Zusammenhang von wahrgenommenem Stress und SCD ist in Potter et al. (2009) sogar als unabhängig vom Einfluss von Depressionen und Ängsten berichtet. In Gedächtnisambulanzpatienten berichteten 71 % der SCD-Patienten von psychosozialem Stress, wohingegen nur 18 % der MCI-Patienten Stress in den letzten drei Monaten berichteten (Elfgren et al., 2010).

Bezogen auf Persönlichkeitsmerkmale gibt es Hinweise darauf, dass Neurotizismus und verringertes Selbstwertgefühl in Verbindung mit subjektiven kognitiven Beschwerden stehen (Comijs et al., 2002). Neurotizismus als Persönlichkeitseigenschaft moderierte in Snitz, Weissfeld et al. (2015) den Zusammenhang zwischen der globalen A $\beta$ -Deposition und subjektiven kognitiven Beschwerden, gemessen mit dem MFQ, in gesunden Kontrollen. Bei Probanden mit höheren Neurotizismuswerten war der Zusammenhang zwischen Biomarkern und SCD stärker als bei Probanden mit einem geringeren Wert an Neurotizismus.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Bessi et al. 2018 zeigte sich, dass emotionale Stabilität in gesunden Probanden mit SCD mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergehend, zu MCI zu konvertieren (Bessi et al. 2018). Intellektuelle Aktivitäten gingen dagegen mit einem geringeren Progressionsrisiko einher (Bessi et al. 2018). In Berger-Sieczkowski et al. (2019) zeigten Patienten mit amnestischen MCI deutlich geringere Werte in Extraversion, Offenheit und Empathie verglichen mit SCD-Patienten.

### 2.5.3 Subjektive kognitive Verschlechterung vor dem Hintergrund anderer Ätiologie

Bereits im vorherigen Abschnitt wurden Ängste und Depressionen im Zusammenhang mit SCD beschrieben. Studien legen nahe, dass SCD eher mit depressiven Symptomen einhergeht als mit objektiver Kognition (Burmester et al., 2016; L. M. Reid & MacLulich, 2006). Im Rahmen einer depressiven Erkrankung kann es aber auch zu objektiven kognitiven Beeinträchtigungen kommen. Besonders ältere Patienten mit Depressionen haben Schwierigkeiten in Gedächtnistests wie dem freien Abruf einer Wortliste (Marazziti et al. 2010) und berichten über Einschränkungen in exekutiven Funktionen (Morimoto et al., 2015). Depressionen gelten zudem als Risikofaktor für eine AD (Cherbuin, Kim & Anstey 2015). Kognitive Einschränkungen im Rahmen einer depressiven Episode wurden seit den 1980er Jahren häufiger mit dem klinischen Zustand der Pseudodemenz als ein reversibles Phänomen beschrieben (Brodaty & Connors, 2020). Aktuelle Metaanalysen legen nahe, dass die kognitiven Beeinträchtigungen auch nach Remission der depressiven Episode besonders in den Bereichen *Selektive Wahrnehmung*, *Arbeitsgedächtnis* und *Langzeitgedächtnis* bestehen bleiben können (Semkovska et al., 2019). Sáez-Fonseca, Lee und Walker (2007) postulieren, dass Depressionen mit reversibler kognitiver Beeinträchtigung eher die Prodrome einer Demenz sind als ein Risikofaktor.

Die antizipatorische Demenz (*anticipatory dementia*) (Hodgson & Cutler, 1997), Demenzsorgen (*dementia worry*) (Kessler et al. 2012) oder einfach die Angst vor einer Alzheimererkrankung (*Fear of Alzheimer's Disease, FAD*) gehören zu den größten mit dem Alter assoziierten Ängsten (Wortmann, 2011) und werden von 30 bis 60 % der Erwachsenen erlebt (Cantegreil-Kallen & Pin, 2012). Konzeptuell wird FAD als eine spezifische Gesundheits Sorge verstanden (Kessler et al., 2012). Philipps, Müller, Preische und Laske (2017) fanden, dass Probanden mit FAD häufiger auch von SCD berichteten und zudem signifikant häufiger einen an Demenz erkrankten Verwandten im engen Familienkreis hatten (76 % mit einem erkrankten Elternteil).

Um Probanden zu beschreiben, bei denen keine neurologische Erkrankung als pathologische Ursache vermutet wird, haben Hildreth und Church (2015) einen Begriff zur Beschreibung einer Gruppe von Patienten eingeführt, bei denen die Gedächtnisdefizite nicht auf eine Alzheimer-Pathologie zurückzuführen sind: die funktionale Gedächtnisstörung

(*Functional Memory Disorder, FMD*) (Stone et al., 2015). Diese wurde als Konzept in Verbindung gebracht mit überdurchschnittlichem Bildungsniveau, depressiven Symptomen, einem ruminativen Denkstil, einer perfektionistischen Einstellung und dem Erleben von stressbezogenen Situationen sowie interpersonellen Konflikte und Überarbeitung. Für FMD sollte zudem eine organische Ursache der kognitiven Beeinträchtigung ausgeschlossen werden (Blackburn et al., 2014).

Die Diagnosekriterien für eine FMD nach Schmidtke umfassen seit mindestens einem halben Jahr Beschwerden der Gedächtnisfunktion, die vom Patienten als erheblich wahrgenommen werden. Zudem sollten subjektive psychosoziale Belastungsfaktoren vorliegen und die Leistung im verbalen Gedächtnis und der Aufmerksamkeit über 1,5 SD der alterskorrigierten Norm liegen. Organische Ursachen, psychiatrische Erkrankungen sowie ein Alter über 75 gelten als Ausschlusskriterien (K Schmidtke, 1995).

Stone et al. 2015 haben für die FMD eine diagnostische Typologie aufgestellt und verschiedene klinische FMD-Profile beschrieben, die in der Neurologie mit Gedächtnisbeschwerden vorstellig wurden, ohne dass bei den Probanden ein Zusammenhang zur Demenz gefunden werden konnte. Die FMD-Typen sind in **Tabelle 5** zusammenfassend dargestellt (K Schmidtke, 1995; Schmidtke et al., 2008)

**Tabelle 5.** *Typologie der Functional Memory Disorder*

<b>FMD-Typologie nach Stone et al. 2015</b>
1) Gedächtnisbeschwerden als Teil einer Depression oder Angsterkrankung
2) ‚Normale‘ Gedächtnisbeschwerden, die Fokus der Aufmerksamkeit und Angst werden (Patienten sind häufig jung, haben hohe Erwartungen an ihre Gedächtnisleistung oder wurden zur neurologischen Abklärung von einem Hausarzt überwiesen)
3) Funktionale Gedächtnisstörung (FMD; Patient kann eine detaillierte Beschreibung seiner Gedächtnisdefizite geben)
4) Ängste bezüglich der Gesundheit und vor Demenz (FAD, Patient äußert starke Ängste vor Demenzerkrankung)
5) Gedächtnisprobleme als Teil einer neurologischen Funktionsstörung (Patient zeigt u. a. linkseitige Parese und leidet primär an einer anderen Erkrankung wie z. B. Fibromyalgie)
6) Retrograde dissoziative Amnesie (u. a. auch Verlust der Persönlichkeit),
7) Gedächtnisbeschwerden im Zuge des Gebrauchs verschreibungspflichtiger Medikamente oder Substanzmissbrauch
8) Erkrankungen anderen Ursprungs als Demenz (z. B. Multiple Sklerose, B12-Mangel, Infektionen des ZNS)
9) Patienten, die FMD-Symptome zeigen, aber dann eine Demenz entwickeln
10) Übertreibung (große Diskrepanz zwischen berichteten und beobachteten Leistungen) (K Schmidtke, 1995; Schmidtke et al., 2008)
<i>Anmerkung.</i> Die Typologie wurde ins Deutsche übersetzt und ist entnommen aus Stone et al. (2015).

### 3. Zielsetzung

Wie im zweiten Abschnitt dargestellt, sind subjektive kognitive Störungen ein Risikofaktor der Alzheimer- Demenz und im präklinischen Stadium für die Früherkennung von Interesse. Obgleich sich die Forschung zunehmend auf die Vereinheitlichung des Konstrukts konzentriert, kann SCD im Kontext verschiedener Ätiologien auftreten und ist als Phänomen entsprechend komplex und heterogen. Trotz der Bemühungen, Charakteristika auszuarbeiten, welche die Spezifität einer präklinischen AD erhöhen, fehlt es an patientennahen Beschreibungen und qualitativen Ausarbeitungen. Erfahrungen und Perspektive des Patienten sollten in den Vordergrund rücken, um spezifischen Merkmale erlebnisnah zu validieren.

Die Studien der vorliegenden Dissertation wurden mit dem Ziel durchgeführt, das oben zusammenfassend beschriebene Wissen über die spezifischen Merkmale von subjektiven kognitiven Beschwerden im Rahmen der präklinischen Alzheimer-Demenz mithilfe von qualitativen Methoden zu erweitern und vor dem Hintergrund des stark biologisch orientierten Forschungsfeldes das subjektive Erleben des Patienten zu betonen.

In zwei qualitativen Studien wird mit unterschiedlichen methodologischen Ansätzen das Erleben von subjektiven kognitiven Beschwerden phänomenologisch in unterschiedlichen Patientengruppen untersucht. Die dritte Studie validiert bereits extrahierte qualitative Merkmale von SCD mit CSF-Biomarkern, die von zentraler Bedeutung für die Diagnostik der präklinischen AD sind. Dadurch soll ein umfassenderes Verständnis für SCD im Rahmen der präklinischen AD entstehen und eine Präzisierung des Konstruktes in Abgrenzung zu den genannten Konfoundern und Ätiologien erfolgen.

**Studie I** exploriert die Art der geschilderten Beschwerden, die von Probanden einer Gedächtnisambulanz, Patienten mit einer depressiven Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden berichtet werden. Der Fokus dieser Arbeit liegt darauf, *was* die Patienten in einem klinischen Interview als alltägliche kognitive Beschwerden schildern.

**Studie II** bezieht sich auf das Erleben der subjektiven Beschwerden und betrachtet qualitative Merkmale der Beschwerdeschilderungen vor dem Hintergrund der von Buckley et al. (2015) beschriebenen phänomenologischen Beschwerdekategorien. Im Kontrast zu Studie I wird sowohl eine andere qualitative Methodik verwendet als auch auf den Umgang mit den Beschwerden fokussiert, d. h. *wie* subjektive kognitive Probleme geschildert werden.

In **Studie III** wird der Zusammenhang der bereits aus der Literatur bekannten Charakteristika von SCD (SCD-Plus-Merkmale) mit Biomarkern geprüft, um die Validierung dieser AD-relevanten Merkmale von SCD durch eine weitere Datenquelle, auf Basis von Interviewdaten, zu verbessern.

Anders als die im Großteil des SCD-Feldes verwendeten Fragebogenverfahren (siehe 2.3.2) weist das Interviewformat als Ausgangspunkt zur Erfassung von subjektiven kognitiven Beschwerden in vorliegender Arbeit eine hohe Ähnlichkeit mit einem Arztgespräch in einer diagnostischen klinischen Situation auf. Die Interviews wurden entwickelt, um SCD möglichst breit zu erfassen und auch Merkmale abzufragen, die in Fragebogenformaten oder binären Einzelfragen keinen Raum finden. Spezifische Details von SCD, die mit präklinischer AD und den damit einhergehenden Biomarkern assoziiert werden können, sollen mit Hilfe eines naturalistischen Interviews erfasst werden. Die Verwendung von qualitativer Methodik ermöglicht es, ein Bindeglied zwischen der biologisch durch Biomarker-Diagnostik definierten AD und dem klinischen subjektiven Erleben des Patienten zu schaffen.

## 4. Methodische Grundlagen

Die vorliegende Dissertation greift sowohl auf qualitative als auch auf quantitative Methoden zurück. Die Datenerhebung erfolgte mittels strukturiertem/semi-strukturiertem Interview. Die verwendeten Interviewverfahren sowie die genutzten Methoden werden im Folgenden kurz skizziert.

### 4.1 Interviewverfahren zur Erfassung der subjektiven kognitiven Beschwerden

Die Grundlage der hier berichteten Studien bilden zwei SCD-Interviews, die entwickelt wurden, um sowohl qualitative als auch quantitative Aspekte von SCD samt der in der Literatur beschriebenen Charakteristika zu erfassen.

Das halboffene leifadenstrukturierte Interview der ersten beiden Studien (**Studie I u. II**) wurde aufbauend auf den in der Arbeit von Rachel Buckley induktiv extrahierten SCD-Kategorien gebildet. Als Eingangsfrage diente die Formulierung: *„Welche geistigen Veränderungen haben Sie mit dem Altern bemerkt?“*. Nach dem Freibericht wird der Fokus auf konkrete Beispiele sowie den Belastungsgrad dieser Symptome gelegt, um dann mit dem vom Patienten zu dem als am meisten belastend wahrgenommenen Symptom vertiefende Fragen zu stellen. Dieser Fragenzyklus wurde mit zwei Veränderungen durchgeführt, die der Patient als störend bewertete.

Das Interview, das im Rahmen der DELCODE-Studie zur Anwendung kommt (**Studie III**), ist strukturierter und wurde aufbauend auf die SCD-Plus-Kriterien entwickelt. Das Interview beginnt angelehnt an ein diagnostisches Gespräch mit einem Arzt mit der offenen Frage: *„Haben Sie in den letzten Jahren Veränderungen Ihrer geistigen Leistungsfähigkeit bemerkt? Können Sie mir dazu Beispiele aus dem Alltag nennen?“*. Ziel dieser Frage ist es, einen möglichst spontanen Bericht der Testperson über selbst wahrgenommene, besonders auffällige Veränderungen zu erhalten. Im nachfolgenden Teil stellt der befragende Studienarzt fünf Hauptfragen zum Thema Gedächtnis, Wortfindung, Planen, Konzentration und sonstige kognitive Bereiche. Wird eine dieser Hauptfragen bejaht, werden zu jeder der bejahten Hauptfragen vier Nachfragen gestellt, die sich auf wahrgenommene Sorgen, den Beginn der Symptomatik, den Vergleich mit Gleichaltrigen und mögliche ärztliche Konsultationen beziehen.

Im zweiten Teil des SCD-Interviews wird die Begleitperson befragt. Auch diese erhält die fünf Hauptfragen zu den oben genannten kognitiven Domänen sowie eine zusätzliche sechste Frage nach Veränderungen im Verhalten oder der Persönlichkeit.

Die Patienteninterviews aus **Studie I und II** wurden von der Verfasserin dieser Arbeit (LM) in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Bonn sowie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Bonn im Rahmen der neuropsychologischen Diagnostik durchgeführt. Gesunde Kontrollpersonen wurden im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) im Rahmen einer Normierungsstudie interviewt.

Interviews für **Studie III** wurden von Studienärzten im Rahmen der DELCODE-Studie an den Standorten Berlin, Bonn, Köln, Göttingen, Magdeburg, München, Rostock und Tübingen durchgeführt. Die seit dem Jahr 2014 am DZNE laufende DELCODE-Studie ist eine multizentrische longitudinale Studie, die sich mit der Früherkennung von kognitiver Beeinträchtigung und Demenz bei Risikogruppen und Personen in frühen Krankheitsstadien beschäftigt. Eingeschlossen werden gesunde Kontrollprobanden, Patienten mit SCD, leichten Gedächtnisstörungen und leichter Demenz. Die Studie umfasst etwa 1000 Probanden mit jährlichen Untersuchungsterminen. Die Patienten wurden über Gedächtnisambulanzen der zehn teilnehmenden Standorte gewonnen. Neben einer ausführlichen klinischen Diagnostik, dem SCD-Interview und einer neuropsychologischen Untersuchung werden u. a. auch MRT- und CSF-Daten erhoben, wobei letztere in **Studie III** in Zusammenhang mit den Interviewdaten analysiert werden. Zum Zeitpunkt der Analyse wurde ein Interim-Baseline-Datensatz verwendet. Die in den Studien eingesetzten Interviews sind in **Tabelle 6** abgebildet.

**Tabelle 6.** *SCD-Interviewfragen***Studie I & II**

Semi-strukturiertes Interview	Theoretischer Hintergrund
<i>Welche geistigen Veränderungen haben Sie mit dem Altern bemerkt?</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erzählen Sie doch mal.</li> <li>• Was genau meinen sie damit? / Können sie ein konkretes Beispiel aus ihrem Alltag nennen?</li> <li>• Gibt es noch andere Bereiche ihrer geistigen Leistungsfähigkeit in denen ihnen Veränderungen auffallen?</li> <li>• Was empfinden sie als besonders störend? / besonders bedeutsam?</li> </ul>	
Wann und wo ist (...) in ihrem Alltag das letzte Mal vorgekommen?	Relative Abwesenheit von räumlich-zeitlichen Kontextinformationen <sup>1</sup>
Wie häufig kommt (...) vor? Kommt (...) häufiger als früher vor?	Erhöhte Häufigkeit von Gedächtnisaussetzern <sup>1</sup>
Kommt (...) nur in besonderen / speziellen Situationen vor oder ist dies ein generelles Problem?	Situationsbezogene Fehler/Aussetzer <sup>1</sup>
Kommt (...) in Situationen vor, in denen sie abgelenkt waren oder in denen sie abgelenkt wurden?	Aufmerksamkeitsschwankungen und Vagheit <sup>1</sup>

**Semi-strukturiertes Interview**

**Theoretischer Hintergrund**

Tritt (...) NUR in Situationen auf, in denen sie sich stark emotional belastet fühlen?

Einfluss von Affekten auf die Gedächtnisstörung<sup>1</sup>

Haben sie den Eindruck, dass (...) zugenommen hat? / Können sie den Verlauf beschreiben?

Voranschreiten der Erkrankung<sup>1</sup>

Glauben Sie, dass diese Veränderung über eine normale, ihrem Alter entsprechend zu erwartende Veränderung, hinausgeht?

Macht ihnen (...) Sorgen? / Welche Sorgen konkret?

Eine Empfindung der Predomination und wachsende Sorgen über Gedächtnisstörungen<sup>1</sup>

Wie war ihre erste emotionale Reaktion als sie (...) zum ersten Mal bemerkt haben?

Einfluss der Gedächtnisstörungen auf Affekte<sup>1</sup>

Wie helfen sie sich, wenn (...) auftritt?

Waren sie mit dieser Strategie erfolgreich?

Aufwändige Bewältigungsstrategien<sup>1</sup>

Gibt es eine Person, an die sie sich wenden in solchen Situationen? / Suchen sie Hilfe?

Abhängigkeit<sup>1</sup>

## Studie III

## DELCODE SCD Interview

## Theoretischer Hintergrund

Haben Sie in den letzten Jahren Veränderungen Ihrer geistigen Leistungsfähigkeit gemerkt? Können Sie mir dazu Beispiele aus dem Alltag nennen?

- Ist Ihr Gedächtnis schlechter geworden?
- Müssen Sie häufiger nach Wörtern suchen als früher?
- Haben Sie zunehmende Schwierigkeiten beim vorausschauenden Planen oder beim Einhalten von Ordnung?
- Machen Sie vermehrt Fehler, wenn Sie sich nicht voll auf eine Sache konzentrieren?
- Haben Sie eine Verschlechterung in anderen geistigen Leistungen bemerkt?

Angelehnt an die Kognitiven Domänen im DSM-5<sup>2</sup>:

- Lernen und Gedächtnis
- Sprache / Wortfindung
- Organisations-/Planungsfähigkeit
- Aufmerksamkeit / Konzentration
- Andere kognitive Störungen
- Soziale Kognition (nur in der Fremdanamnese)

*Falls ja, macht ihnen das Sorgen?*

SCD-Plus Kriterium<sup>3</sup>

*Falls ja, wann hat die Verschlechterung begonnen?*

SCD-Plus Kriterium<sup>3</sup>

*Falls ja, ist Ihre Leistung in diesem Bereich schlechter als bei anderen Ihres Alters?*

SCD-Plus Kriterium<sup>3</sup>

*Falls ja, haben Sie deshalb schon mal einen Arzt aufgesucht oder mit Ihrem Arzt über diese Probleme gesprochen (vor der Vorstellung in der Gedächtnisambulanz)?*

- Wann das erste Mal?

*Anmerkung.* SCD = Subjective Cognitive Decline. <sup>1</sup>=Qualitative Kategorien (R. F. Buckley, Ellis, et al., 2015); <sup>2</sup>=DSM-5 Domänen (American Psychiatric Association, 2013); <sup>3</sup>= SCD-Plus Kriterien nach (Molinuevo et al., 2017).

## 4.2 Qualitative Methodik

Die Auswertung der **Studien I und II** folgt den wissenschaftstheoretischen Grundlagen der qualitativen Forschung. Die qualitative Methodik versteht sich als Entdeckungsverfahren und dient weniger der Theorienprüfung als vielmehr dem Ziel, theoretisch Neues in empirischen Phänomenen zu entdecken, um daraus auf Abstraktionen und Verallgemeinerungen zu schließen (Mey & Mruck, 2010). Aus einer empirischen Datenmenge sollen Codes bzw. Regeln abgeleitet werden, die eine theoretische Erklärung für ihr Zustandekommen bieten (Mey & Mruck, 2011). Das Vorgehen folgt der theoretischen Grundlage der Hermeneutik, die als *Lehre vom Verstehen* auf die Interpretation und Deutung von Texten ausgelegt ist (Sichler, 2010). Die *reflektierte Offenheit* gehört zu den Grundvoraussetzungen der qualitativen Methodik. Diese setzt eine Herangehensweise voraus, die unabhängig von A-priori-Strukturen ist. Vorwissen wird je nach Phase des Forschungsprozesses reflektiert und vor dem Hintergrund des Offenheitsprinzips eingebunden (Breuer, 2018).

Nach Flick (2014) wird in der qualitativen Forschung zwischen drei Forschungszielen unterschieden: a) *der hermeneutischen Analyse* von tieferliegenden Strukturen; b) *der Beschreibung von Prozessen in sozialen Situationen* und c) *dem Zugang zu subjektiven Sichtweisen*. Letzteres ist für das Ziel der vorliegenden Arbeit und das Erleben von subjektiven kognitiven Beschwerden zentral. Theoretische Grundlage zu diesem Zugang bieten die Phänomenologie und der symbolische Interaktionismus. Bei der Datenerhebung wird vorwiegend auf Leitfadeninterviews oder narrative Interviews zurückgegriffen (Helfferich, 2014). Die vorliegende Arbeit bedient sich dem ‚Mixed-Methods‘-Verfahren. Diese integrative Methodik geht von A-priori-Strukturen aus und kombiniert qualitative und quantitative Methoden (Mayring, 2010). Im explorativen Design wird zweistufig vorgegangen, wobei der qualitative Teil am Anfang steht und im Anschluss die qualitativ ausgearbeiteten Kategorien quantifiziert werden.

#### 4.2.1 Induktive Verfahren (Studie I)

Mithilfe der induktiven qualitativen Methodik werden datengetriebene explorative Gesetzmäßigkeiten und Strukturen aufgedeckt (Mey & Mruck, 2010). Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Erleben von subjektiven kognitiven Störungen in drei verschiedenen Probandengruppen zu beschreiben, da die Möglichkeit besteht, neue Themenbereiche zu explorieren, ohne an gegebene theoretische Strukturen gebunden zu sein.

Die IPA als induktives Verfahren orientiert sich an den Prinzipien der Phänomenologie, der Hermeneutik und der Ideografie (Smith & Osborn, 2015): ideografisch, da von einem Einzelfall ausgehend auf generelle Aussagen geschlossen werden soll (Willig 2013); phänomenologisch, weil die IPA Erfahrungen exploriert und versucht, diese mit den Worten des Probanden möglichst erlebnisnah auszudrücken (Smith et al. 2009) und hermeneutisch, weil aus Aussagen Bedeutungen und theoretische Schlussfolgerungen gezogen werden, um eine dahinterliegende Theorie aufzustellen. Zur Umsetzung der IPA muss die Datensammlung mit einem meist halbstrukturierten Interview in einer möglichst homogenen Stichprobe erfolgen (Willig, 2013). Folglich wurden in **Studie I** homogene Gruppen basierend auf ihrer diagnostischen Zuordnung gebildet (*eine Gedächtnisambulanzpatientengruppe, eine Gruppe von Probanden mit einer klinischen Diagnose einer Major Depression und gesunde Kontrollprobanden*).

Der Ablauf der IPA ist zyklisch und verläuft in einem iterativen Wechselspiel aus Abstraktion bzw. Themenfindung und der Arbeit am Text. Demnach wird versucht, nah am beschriebenen Text und dem zu erforschenden Phänomen zu bleiben (*im Falle der hier analysierten Interviews wird so nah wie möglich am Wortlaut des Patienten geblieben*).

Konkret wird der Text sukzessive durchlaufen, mit dem Ziel vorläufige Themen zu identifizieren. Die Themen werden dann als Cluster gruppiert, summiert und tabellarisch abgebildet. Dieser Vorgang erfolgt pro Interview. Mit dieser Liste von Themen wird das Textmaterial wiederholt durchgegangen, um die Deckung zwischen Themen und Inhalten des Textes zu prüfen. Können nicht alle Textstellen abgedeckt werden, müssen weitere Themen gebildet werden. Sukzessive werden die Interviews der Probanden durchgearbeitet, wobei die Neubildung von Themen immer mit einer Prüfung des Textmaterials einhergeht, um eine optimale Anpassung zwischen Text und Thema zu ermöglichen. Abschließend folgt eine

Strukturierung in unter- und übergeordnete Themen, wobei sich stets eng am Text und demnach des Wortlauts des Probanden orientiert wird.

#### 4.2.2 Deduktive qualitative Verfahren (Studie II)

Als deduktives qualitatives Verfahren wurde die qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring gewählt, um basierend auf theoretischen Grundlagen bereits extrahierte SCD-Kategorien in der vorhandenen Stichprobe zu prüfen.

Die qualitative Inhaltsanalyse nach Philipp Mayring hat die Zielsetzung, Kommunikationsmaterial systematisch und regelgeleitet zu analysieren, um Nachvollziehbarkeit und Wiederholbarkeit zu schaffen und eine im Anschluss folgende quantitative Analyse zu ermöglichen (Mayring, 2010). In ihrem Ursprung wurde die qualitative Inhaltsanalyse in der Kommunikationswissenschaft für große Datenmengen entwickelt und ist gut geeignet für ‚Mixed-Methods‘-Ansätze, die qualitative und quantitative Analyseschritte verbinden. Die in **Tabelle 7** dargestellten Grundannahmen ermöglichen ein strukturiertes und regelgeleitetes Vorgehen (Mayring & Gahleitner, 2019). Neben der Theoriebildung und Hypothesenfindung eignet sich die qualitative Inhaltsanalyse auch zur Hypothesenüberprüfung. Mit dem Ziel, sprachliches Material systematisch und regelgeleitet zusammenzufassen, bilden transkribierte Audiodateien die Datenbasis. Im Fall der vorliegenden Arbeit sind die verschriftlichten Interviews die Datengrundlage.

**Tabelle 7.** Grundannahmen der qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring (Mayring & Gahleitner, 2019)

<b>Die acht Grundannahmen der qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring</b>
1. Einsortieren des Materials in ein Kommunikationsmodell
2. Formulieren von Analyseregeln
3. Analyse folgt einem Ablaufmodell
4. Erstellen eines Kategoriensystem
5. Zuordnung von Kategorien zu den Textstellen
6. Rückkopplungsschleifen
7. Systematischer Einsatz von Gütekriterien
8. Einbezug quantitativer Analysen

In der konkreten Umsetzung wird mit dem Aufstellen von Hypothesen basierend auf früheren Theorien und Studien begonnen, die dann in Form von Kategorien operationalisiert und in einem Kategoriensystem abgebildet werden, das zentral für die Zuordnung von Textstellen ist. Kategorien werden auf Basis der aktuellen Literatur aufgestellt und an dem vorhandenen Textmaterial bzw. den Interviews auf ihr Wiederfinden getestet. *In vorliegender Arbeit wurden die von Rachel Buckley induktiv erarbeiteten SCD-Kategorien als Grundlage verwendet.*

In einem weiteren Arbeitsschritt werden die Kategorien ausformuliert bzw. definiert. Prototypische Textstellen können als Ankerbeispiele aufgenommen werden. Zusätzlich werden Kodierregeln bestimmt, die der Abgrenzung zwischen den verschiedenen Kategorien dienen. Textstellen, die nicht eindeutig kodiert bzw. durch Kategorien abgedeckt werden können, müssen diskutiert werden und das Kategoriensystem ist entweder um eine neue Kategorie zu erweitern oder es muss eine bestehende Kategorie so angepasst werden, dass alle Textpassagen abgedeckt werden können.

Ein Kategoriensystem mit Kodierschema ist in der qualitativen Inhaltsanalyse wie folgt aufgebaut: Jede Kategorie erhält einen Namen, eine Definition, ein Ankerbeispiel und eine Kodierregel (siehe **Tabelle 8**). Das vollständige Kodierschema ist im Anhang A abgebildet. Das Ankerbeispiel stellt den Prototyp einer jeden Kategorie dar und ordnet Objekten assoziierte Eigenschaften eines stellvertretenden Objektes zu. Die Kodierregel grenzt die Kategorie von anderen Kategorien ab, um die Zuordnung zu erleichtern und den Unterschied zu anderen Kategorien zu verdeutlichen. Zentrale Gütekriterien bei solch einer inhaltsanalytischen Arbeit stellen die Intra-Koder-Übereinstimmung und die Inter-Koder-Übereinstimmung dar. Für beide sind Übereinstimmungsindizes berechenbar.

**Tabelle 8.** Ausschnitt aus dem SCD-Kategoriensystem

Definition	Ankerbeispiel	Kodierregel
<p><b>Erhöhte Häufigkeit von kognitiven Problemen</b></p> <p>Subjektives Erleben einer quantitativen Zunahme der Häufigkeit von Gedächtnis- oder anderen kognitiven Fehlern. Gemeint ist die subjektive Einschätzung der Häufigkeit.</p>	<p><i>„Mir fällt es oft schwer mich zu erinnern.“</i></p>	<p>Der Patient verwendet Adverbien wie „oft“, „häufig“, „dauernd“, „immer“ oder Phrasen wie „die ganze Zeit über“ in Verbindung mit Gedächtnisbeschwerden. Demgegenüber stehen Verbalisationen wie „selten“, „fast nie“ oder „manchmal“ als ein Zeichen für eine seltene und weniger intrusive Erfahrung, welche mit dem Ausschluss dieser Kategorie einhergeht. Abzugrenzen ist die Kategorie B9 welche sich nicht auf die Quantität, sondern die Qualität der Beschwerde bezieht.</p>
<p><b>Ein Empfinden von Predomination und wachsenden Sorge über Gedächtnisstörungen</b></p> <p>Eine Empfindung der Predomination und wachsender Sorge bezüglich der Häufigkeit von Gedächtnisfehlern.</p>	<p><i>„es passiert ein paar Mal am Tag, allermindestens“ (1)</i>  <i>„Ich habe das ganze Haus auf den Kopf gestellt, um es zu finden“ (2)</i>  <i>„es wird sicherlich heute passieren“ oder „Ich kann mich nicht wirklich daran erinnern. Aber ich vermute es ist eine lange Zeit her“ (3)</i></p>	<p>Zeitliche Phrasen die implizit mit Sorgen verbunden sind (1). Dies bezüglich werden Hinweise auf Beängstigung ausgedrückt (2). Sorge verbunden mit einer Wahrnehmung von gesteigerter Häufigkeit (3)</p>

*Anmerkung.* Die zusammengeführten Kategorien in ihrer 1. Version. Entnommen aus der unveröffentlichten Bachelorarbeit von Andreas Spiekermann; SCD= Subjective Cognitive Decline.

### 4.3 Statistische Analysen und Datenauswertung

Qualitative Daten wurden im Audioformat aufgezeichnet und als Textdatei transkribiert. Die Analysen des qualitativen Datenmaterials erfolgten mit Word. Im Rahmen einer Bachelorarbeit (unveröffentlicht Spiekerman 2018) wurde das Kategoriensystem zudem in QCA-Maps übertragen (Mayring & Fenzl, 2014b). Dieses Online-Tool dient der qualitativen Datenanalyse und ermöglicht das Kodieren von Textpassagen und die korrekte Umsetzung der qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring et al. (2014a).

Da in **Studie II** die Fragestellung explorativ gehalten ist, werden quantitativ lediglich die Kategorien nach ihrer Häufigkeit der Kodierung aufgelistet. Folglich repräsentieren häufigere Kategorien jene Phänomene, die möglicherweise eine zentralere Bedeutung für die jeweilige Gruppe haben. Diese können in einer Rangreihe abgebildet werden.

Im Rahmen der deduktiven Studie (**Studie II**) stellt der Kodierleitfaden das Analyseinstrumentarium dar. Das gesamte Material ist ordinal definiert. Insgesamt wird die Kodierhäufigkeit über das ganze Material abgebildet. Gruppenunterschiede werden betrachtet und Inter- und Intrarater-Reliabilität wurden nach der Empfehlung von Mayring und Fenzl (2014a) an 10 % zufällig ausgewähltem Interviewmaterial kodiert. Die Übereinstimmung wurde mit Hilfe von Cohens Kappa bestimmt (Fleiss & Cohen, 1973).

Alle quantitativen Analysen wurden mit der SPSS-Version 23, 24 und 25 (IBM für Windows) durchgeführt. Neben deskriptiven und inferenzstatistischen Verfahren wurden zur Häufigkeitsauswertung der qualitativen Kategorien non-parametrische Verfahren angewendet. Details über die quantitative Auswertung sind in den Originalpublikationen beschrieben.

## 5. Kurzzusammenfassungen der einzelnen Studien

Im Folgenden sind die Publikationen, die dieser kumulativen Dissertation zugrunde liegen, in Form von Kurzzusammenfassungen dargestellt. Details über Methodik, Analyse und Ergebnisse finden sich in den Originalpublikationen, die der vorliegenden Arbeit angehängt sind (siehe Anhang B).

Folgende Veröffentlichungen bilden die Grundlage dieser Dissertation:

Miebach, L., Wolfsgruber, S., Frommann, I., Fließbach, K., Jessen, F., Buckley, R., & Wagner, M. (2019). Cognitive complaints in memory clinic patients and in depressive patients: an interpretative phenomenological analysis. *The Gerontologist*, 59(2), 290-302. <https://doi.org/10.1093/geront/gnx208>

Miebach, L., Wolfsgruber, S., Frommann, I., Buckley, R., & Wagner, M. (2018). Different Cognitive Complaint Profiles in Memory Clinic and Depressive Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(4), 463–475. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.10.018>

Miebach, L., Wolfsgruber, S., Polcher, A., Peters, O., Menne, F., Luther, K., ... & Buerger, K. (2019). Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0515-y>

### **5.1 Studie I – Cognitive Complaints in Memory Clinic Patients and in Depressive Patients: An Interpretative Phenomenological Analysis**

Subjektive kognitive Einschränkungen sind im Rahmen der präklinischen Alzheimer-Demenz ein möglicher Risikofaktor für Biomarker-Auffälligkeiten, kognitive Störungen und die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (Amariglio et al., 2012; Chételat et al., 2010; Koppara et al., 2015; Perrotin, 2012; Van Harten et al., 2013; Verfaillie et al., 2018). Auch in der Allgemeinbevölkerung und bei Patienten mit depressiven Erkrankungen werden subjektive Beschwerden über ein nachlassendes Gedächtnis häufig berichtet (Balash et al., 2010, 2013; Begum et al., 2012; Ginó et al., 2010; Hill et al., 2016). Trotz der hohen Prävalenz subjektiver kognitiver Beschwerden gibt es Hinweise darauf, dass spezifische qualitative Merkmale und Eigenschaften von SCD von Bedeutung sind, um Personen mit einem erhöhten Demenzrisiko zu identifizieren (Wolfsgruber et al., 2014). Für eine subjektive kognitive Beschwerde, bei der die Wahrnehmung des Probanden im Fokus steht, ist die Exploration der subjektiven kognitiven Erfahrung Voraussetzung für das Verständnis von SCD und das übergeordnete Ziel. Spezifische Merkmale von präklinischer AD sollen von Alltagsbeschwerden oder Beschwerden im Rahmen einer depressiven Erkrankung getrennt werden. Die aktuelle SCD-Forschung stützt sich dabei jedoch überwiegend auf geschlossene Selbstbeurteilungsfragebögen, die nicht basierend auf dem eigentlichen Erleben des Patienten entwickelt wurden (L. A. Rabin et al., 2015). Qualitative Verfahren sind notwendig, um subjektive Erfahrungsberichte deskriptiv vollständig und erlebnisnah abbilden zu können.

Anhand eines semi-strukturierten Leitfadeninterviews wurde dieser Fragestellung an 21 kognitiv gesunden älteren Kontrollprobanden, 18 nicht dementen Probanden einer Gedächtnisambulanz und elf psychiatrischen Patienten mit einer Diagnose einer klinischen Depression nachgegangen. Zentral für die Analyse war die offene Frage: *Haben Sie in den letzten Jahren Veränderungen ihrer geistigen Leistungsfähigkeit bemerkt?* Alle Interviews wurden aufgezeichnet, transkribiert und mit der IPA ausgewertet.

Über alle Gruppen hinweg wurden Beschwerden berichtet, die sich als generelle Gedächtnisbeschwerden einordnen ließen (z. B. „*So die Merkfähigkeit, ich kann mir manche Sachen halt nicht merken*“) oder solche, die dem Bereich des prospektiven Gedächtnisses

zugeordnet werden konnten: „*Wenn ich mir keinen Einkaufszettel schreibe, vergesse ich die Hälfte*“.

Auch Wortfindungsstörungen („*So Begriffe die ich immer benutzt habe, die finde ich plötzlich nicht mehr*“), Probleme mit dem Namensgedächtnis („*Ich kannte das Gesicht, aber der Name viel mir nicht mehr ein, obwohl ich ihn sonst immer wusste*“) und Konzentrationsschwierigkeiten wurden sowohl von den Patientengruppen als auch von den gesunden Kontrollprobanden berichtet.

Weitere Kategorien, die unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit berichtet wurden, waren ‚Monitoring von Handlungsabläufen‘ („*Ich muss dauernd meinen Schlüssel suchen*“) und ‚Inhalte verarbeiten‘ („*Vokabeln lernen klappt nicht mehr so gut*“). Da viele Probanden zusätzlich und unabhängig von einer *Vergesslichkeit* berichteten, wurde dies als zusätzliche Kategorie hinzugenommen, da oftmals nicht eindeutig nachzuvollziehen war, welche kognitive Domäne mit dieser Begrifflichkeit gemeint war (zu der Beschwerde *Vergesslichkeit* wurden bei der Frage nach einer Alltagssituation dann z. B. Konzentrationsstörungen oder Probleme im Bereich des Namensgedächtnisses genannt).

Insgesamt konnten 16 distinkte Kategorien extrahiert werden, die abhängig von der diagnostischen Gruppe berichtet wurden (siehe **Tabelle 9**). Davon traten zehn Beschwerdekategorien nur spezifisch bei Gedächtnisambulanzpatienten auf. Die Schilderungen dieser Patienten wiesen den größten Detailreichtum auf. Die Patienten konnten problemlos Beispiele aus ihrem Alltag schildern und zeigten häufig eine emotionale Beteiligung, indem sie z. B. wütend, traurig oder besorgt über die erlebte kognitive Beschwerde berichteten.

Thematisch berichteten GDA-Patienten unter anderem von einem *generellen Abbau, einer Verlangsamung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit* sowie Problemen beim *Planen und der Organisation*. Über 20 % der Gedächtnisambulanzpatienten schilderten zudem *Black-outs*: „*Da fehlen mir komplette Erinnerungen*“. Ebenfalls distinkt wurde von einer *Verlangsamung* gesprochen, einer *verringerten kognitiven Flexibilität*, einem *Derealisationserleben*, einer *Dyskalkulie* und vereinzelt auch von dem *Gefühl, die Kontrolle zu verlieren*.

Die Beschwerden von depressiven Patienten zeichneten sich durch das *Gefühl einer unspezifischen Überforderung* aus. Dies wurde von über 60 % der Patienten berichtet. Obwohl globale Beschwerden über Gedächtnisprobleme häufig waren, blieben diese Schilderungen abstrakt und überinklusiv, ohne detailreiche Berichte von Erfahrungswerten. Generell schienen die kognitiven Beschwerden mehr aus fehlendem Antrieb zu resultieren und sind vor dem Hintergrund der depressiven Symptomatik zu erklären (z. B. „*Alles fällt mir so schwer und ich merke, dass ich mich zu vielem nicht mehr aufraffen kann*“). Drei Beschwerdekategorien wurden nur von depressiven Patienten berichtet und weitere drei nur von gesunden Kontrollprobanden (siehe **Tabelle 9**). Auch wenn von den Kontrollprobanden sieben Personen *keine Veränderungen in der Kognition* wahrnahmen, berichtete ein Großteil von *Problemen beim Lernen* von neuen Dingen oder *von einer erhöhten Ablenkbarkeit*.

Im Vergleich zur standardisierten Diagnostik mittels eines Fragebogens (E-Cog) und den neurokognitiven Domänen des DSM-5 zeigte sich, dass die unter Gedächtnisambulanzpatienten berichteten Beschwerden nicht mit den geläufigen Diagnoseinstrumenten abgebildet werden können (siehe **Tabelle 10**). Aktuelle Diagnoseinstrumente decken folglich das breite Spektrum des subjektiven Erlebens kognitiver Einschränkungen nicht ab.

Zusammenfassend für Studie I kann festgehalten werden, dass wenige aktuelle Studien sich mit der Erfahrung und den detaillierten Beschreibungen von subjektiven kognitiven Beschwerden befassen. In vorliegender Studie berichten sowohl gesunde ältere Erwachsene als auch Patienten einer Gedächtnisambulanz und solche mit einer Depression von subjektiven kognitiven Einschränkungen. Qualitativ unterscheiden sich die Schilderungen der Beschwerden sowohl inhaltlich als auch bezogen auf die Qualität der Äußerungen. Standardisierte Verfahren und diagnostische Klassifikationsinstrumente decken weder die Breite der Beschwerden ab, noch können sie qualitative Unterschiede adäquat erfassen. Eine Erfassung von SCD mit Hilfe von klinischen Interviews könnte dabei helfen, Probanden zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für die präklinische AD haben. Qualitative Kategorien sollten in den diagnostischen Prozess eingebunden werden, um die Erfassung spezifischer und erlebnisnaher zu gestalten.

**Tabelle 9.** Vergleich der im Interview genannten subjektiven kognitiven Beschwerden welche distinkt in den einzelnen Gruppen auftreten

Gesunde Kontrollen	<i>n</i> (%)	Gedächtnisambulanz- Patienten	<i>n</i> (%)	Depressive Patienten	<i>n</i> (%)
Keine Veränderung der geistigen Leistungsfähigkeit		Allgemeiner Abbau		Unspezifische Überforderung	
„also ich hab das Gefühl, dass ich ansonsten noch gut auf der Höhe bin und eh... sehe dem Ganzen, meinem Alter ganz positiv entgegen (lacht)“	7 (33.3)	„Da ist halt ein geistiger und körperlicher Abbau und es sind einige Sachen, die ich trotz großer Anstrengung nicht mehr richtig erledigen kann“	7 (38.9)	“Alles fällt mir so schwer und ich merke das ich mich zu vielem nicht mehr aufraffen kann“	7 (63.6)
Erhöhte Ablenkbarkeit		Verlangsamung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit		Störungen des formalen Denkflusses	
„Wenn das Radio läuft kann ich dabei zum Beispiel nicht mehr lesen“	5 (23.8)	„Ich kann Filme nicht mehr so schnell verstehen und auch das Aufnehmen von Texten fällt schwerer“	6 (33.3)	„Meine Gedanken sind irgendwie nicht mehr wie meine eigenen“ Handlungsinitiierung	3 (27.3)
Inhalte verarbeiten		Planung		„Ich muss für den nächsten Tag einen konkreten Plan haben, damit ich alles bewältigt kriege.“	
„Vokabeln lernen klappt nicht mehr so gut“	3 (14.3)	„Ich hatte immer Ordnung in meinen Unterlagen, jetzt habe ich da Schwierigkeiten“	6 (33.3)		2 (18.2)
		Aussetzer			
		„Ich hab so richtig Lücken, da fehlen mir komplette Erinnerungen und Gespräche. Die sind komplett weg.“	4 (22.2)		

Gesunde Kontrollen	<i>n</i> (%)	Gedächtnisambulanz- Patienten	<i>n</i> (%)	Depressive Patienten	<i>n</i> (%)
		Visuell-räumliche Wahrnehmungsstörung			
		„Ich schätze manchmal Abstände falsch ein und laufe dann gegen Dinge“	4 (22.2)		
		Verlangsamung			
		„Alles geht langsamer... auch das denken.“	3 (16.7)		
		Kognitive Flexibilität			
		„Wenn ich mehrere Sachen gleichzeitig machen muss, dann komme ich immer durcheinander und bleibe dann bei der einen Aufgabe hängen.“	3 (16.7)		
		Derealisationserleben			
		„Und dann erinnere ich mich einfach komplett falsch an gewisse Sachen“			
		„... und das ist von mir ja nicht gelogen, sondern ich hab sie so falsch in Erinnerung. Mein Gedächtnis ist irgendwie verformt, dann auch. Es ist nicht so, dass es überhaupt nicht das ist, sondern es ist irgendwie verändert“	2 (11.1)		
		Dyskalkulie			
		„An der Kasse da bin ich dann schon gestresst, wenn ich das Geld passend geben soll.“	1 (5.6)		
		Kontrollverlust erleben			
		„Ich merke dann, wie ich nicht mehr schaffe alles so zu lenken wie ich es gerne hätte“	1 (5.6)		
		„also ich hab nicht mehr die Kontrolle [...].... die Sachen kontrollieren wie ich es gerne möchte!“			

Anmerkung. n= Anzahl der Probanden

**Tabelle 10.** Vergleich zwischen berichteten Beschwerden der Gedächtnisambulanzpatienten und den neurokognitiven Domänen des DSM-5 und des E-Cog

SCD Themen der Gedächtnisambulanzpatienten	Neurokognitive Domänen DSM-5	E-Cog Domänen (Farias et al. 2008)
Verlangsamung	komplexe Aufmerksamkeit	-
Wortfindungsstörungen	Sprache	Sprache
Namensgedächtnis Monitoring von Handlungsabläufen	Sprache Exekutive Funktionen	Sprache (Organisation)
Inhalte verarbeiten / Verlangsamung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit	komplexe Aufmerksamkeit	-
Konzentrationsstörung	komplexe Aufmerksamkeit	geteilte Aufmerksamkeit
Visuell-räumliche Orientierungsstörungen	perzeptuell-motorische Fähigkeiten	Visuell-räumliche Fähigkeiten
Allgemeines Klagen über das Gedächtnis	Lernen und Gedächtnis	Gedächtnis
Kognitive Flexibilität	komplexe Aufmerksamkeit	geteilte Aufmerksamkeit
Planung	Exekutive Funktionen	Organisation
Aussetzer	(Lernen und Gedächtnis)	(Gedächtnis)
Dyskalkulie	komplexe Aufmerksamkeit	geteilte Aufmerksamkeit
Kontrollverlust erleben	-	-
Derealisationserleben	-	-
Allgemeiner Abbau	-	-
Vergesslichkeit	Lernen und Gedächtnis	Gedächtnis
Inhalte merken	Lernen und Gedächtnis	Gedächtnis
Prospektives Gedächtnis	Lernen und Gedächtnis	(Planung)
-	Soziale Kognition	-

*Anmerkung.* DSM-5= Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen; E-Cog= Everyday Cognition Scale; SCD = Subjective Cognitive Decline;  
Die Tabelle zeigt den Vergleich der mittels IPA erfassten Beschwerde Kategorien der Gedächtnisambulanzpatienten mit den Neurokognitiven Domänen des DSM-5 und den Skalen des E-Cog als repräsentatives quantitatives Instrument; Domänen in Klammern stehen für unklare Domänen Zuteilung.

## 5.2 Studie II – Different Cognitive Complaint Profiles in Memory Clinic and Depressive Patients

Auch wenn ein breites Spektrum an SCD-Fragebögen existiert und sich Studien bereits mit den Kovariaten und Eigenschaften von SCD beschäftigt haben (siehe 2.4), gibt es wenige Untersuchungen, welche die qualitativen Merkmale von SCD im Rahmen von präklinischer AD beleuchten (R. F. Buckley, Saling, Frommann, et al., 2015; L. A. Rabin et al., 2015). Die vorliegende Arbeit verwendet einen deduktiven qualitativen Ansatz, bei dem qualitative Merkmale mit Hilfe eines semi-strukturierten Interviews in verschiedenen Patientengruppen angewendet wurden. Grundlage bildeten zwölf induktiv erarbeitete Beschwerdekategorien, die von Buckley et al. (2015) nach den Prinzipien der Grounded Theory extrahiert wurden (R. F. Buckley, Ellis, et al., 2015) (siehe 4.2.1). Die Studie zeigte, dass Probanden mit MCI und auffälligem Biomarker-Profil vermehrt Sorgen äußerten, mehr aufwändige Bewältigungsstrategien anwendeten, eine ablehnende Haltung aufwiesen und zudem abhängiger von ihren Angehörigen zu sein schienen. Basierend auf diesen Vorbefunden wurde ein qualitatives Kodierschema erstellt, das nach der qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring (Mayring, 2010) auf Interviewdaten angewendet werden kann (siehe **Tabelle 11**). Die vorliegende Studie zielte darauf ab, bereits bekannte qualitative Merkmale, die in MCI-Patienten gefunden wurden, in einer Gedächtnisambulanzstichprobe zu replizieren und um die Erfahrungen und Schilderungen depressiver Patienten zu erweitern. Methodisch wurde auf ein halbstrukturiertes Leitfadenterview zurückgegriffen, das durch die Nähe zu einem diagnostischen Gespräch in der Behandlungsroutine eine hohe Nähe zu einer naturalistischen klinischen Interaktion zwischen Patienten und Behandler aufweisen soll.

Befragt wurden 23 Probanden einer Gedächtnisambulanz (CC), 21 psychiatrische Patienten mit der Diagnose einer Depression (Major Depression; MD) und 21 gesunde Kontrollen (HC) im Alter von 55 bis 86 Jahren.

Die Interrater-Reliabilität der finalen Kodierung erreichte mit einer Übereinstimmung von 91 % ( $K = .799$ ;  $p < .001$ ; 95 % CI: .685–.912) eine gute Reliabilität, die Intrarater-Reliabilität mit 95 % Übereinstimmung eine exzellente Reliabilität ( $K = .875$ ;  $p < .001$ ; 95 % CI: .785–.965).

Bei einer Betrachtung der Zusammenhänge von kognitiver Leistung mit den einzelnen Beschwerdekategorien zeigte sich, dass Probanden, die im Gespräch eine ablehnende Haltung zeigten und eine voranschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses berichteten, eine geringere Leistung im *Mini Mental State Examination* (MMSE, [Folstein, Robins, & Helzer, 1983]) erzielten. Eine geringere Leistung im Bereich der verbalen Flüssigkeit ging einher mit den Kategorien *Abwesenheit von Kontextfaktoren*, *Abhängigkeit*, *Aufmerksamkeitschwierigkeiten* und *Einfluss der Gedächtnisbeschwerden auf den Affekt*. Auch die Äußerung von Sorge und die Erfahrung, dass der Affekt einen Einfluss auf das Gedächtnis hat, gingen mit schlechterer verbaler Flüssigkeit einher. Die Leistung im verzögerten Abruf konnte in Zusammenhang gebracht werden mit dem Äußern von *wahrgenommenem Voranschreiten der Beschwerden*, dem Äußern von *Sorgen*, der Erfahrung von *emotionalem Einfluss auf das Gedächtnis* sowie dem *Vorbeireden des Patienten* (was das nicht angemessene Antwortverhalten des Patienten beschreibt). Eine schlechtere Leistung im TMT-B hing mit acht der 13 Beschwerdekategorien zusammen, wobei der höchste Zusammenhang mit der *Abwesenheit von Kontextfaktoren in der Erzählung*, *übermäßigen Beschwerden*, *dem Vorbeireden*, *einer ablehnenden Haltung* und *dem Voranschreiten der Gedächtnisbeschwerden* gefunden wurde. Im Zusammenhang zum ECog als Fragebogenbasiertes SCD-Maß zeigte sich zu allen Kategorien außer zu der *fehlenden Beschreibung von Kontextmerkmalen*, der *Situationsabhängigkeit der Beschwerden*, dem *Berichten von Aufmerksamkeitsproblemen* und von *aufwändigen Bewältigungsstrategien*, der *ablehnenden Haltung* und der *Abhängigkeit des Patienten von der Hilfe anderer*. Der fehlende Zusammenhang war in diesen Kategorien zu erwarten, da diese Kategorien das Beschwerdeverhalten des Patienten, die Konsequenzen der Beschwerden oder einen Erfahrungswert bezogen auf die Beschwerde abbildeten, der im Fragebogen schwer abgebildet werden kann.

In der Gedächtnisambulanzgruppe wurden sieben Themen signifikant häufiger genannt als in der gesunden Gruppe und bei den depressiven Patienten. Patienten der Gedächtnisambulanz beschrieben ein *Voranschreiten der kognitiven Beschwerden* ebenso wie eine *verstärkte Häufigkeit der kognitiven Einschränkungen*. Auch die in der Literatur häufig erwähnten *Sorgen* wurden von dieser Gruppe vermehrt geäußert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe schilderten sie häufiger, dass ihre Gedächtnisbeschwerden *einen Einfluss auf*

*ihren Affekt* hatten, sie *auf aufwendige Bewältigungsstrategien* zurückgriffen und *abhängig von anderen Personen* sind. Auch die Kategorie *Vorbeireden* kam signifikant häufiger in Probanden der Gedächtnisambulanz vor.

Wie in der Studie von Buckley et al. trennten einige Kategorien nicht signifikant zwischen den Gruppen. Dazu gehörten die Kategorien *affektiver Einfluss auf die Kognition*, *Aufmerksamkeitsschwankungen*, *übermäßige Beschwerden* und *situationsabhängige Gedächtnisbeschwerden*. Zudem konnte die Anwendung des Kategoriensystems auf depressive Patienten einige Kategorien hervorheben, die möglicherweise von Bedeutung für kognitive Beschwerden einer anderen Ätiologie sind (siehe **Abbildung 3**).

Depressive Patienten erfüllten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant häufiger die Kategorien *relative Abwesenheit von Kontextfaktoren*, *Voranschreiten*, *Einfluss der Kognition auf den Affekt* und *Sorgen*. Vier Kategorien unterschieden sich zwischen Gedächtnisambulanzpatienten und depressiven Patienten. Als charakteristisch für depressive Patienten zeigten sich die Kategorien der *relativen Abwesenheit von Kontextfaktoren*, *Situationsabhängigkeit*, *Aufmerksamkeitsschwankungen* sowie des *affektiven Einflusses auf das Gedächtnis*. Die erfüllten Kategorien sind im Rahmen des symptomatischen Spektrums einer Depression gut zu erklären und einzuordnen. Der affektive Einfluss auf das Gedächtnis kann aufgrund der Abhängigkeit von der depressiven Symptomatik zustande kommen. Die relative Abwesenheit von Kontextfaktoren kann als Anhaltspunkt dafür dienen, dass sich Personen vor dem Hintergrund der depressiven Erkrankung kognitive Fehler nicht so umfassend merken werden wie Gedächtnisambulanzpatienten, die vermutlich mehr Aufmerksamkeit auf die Details legen.

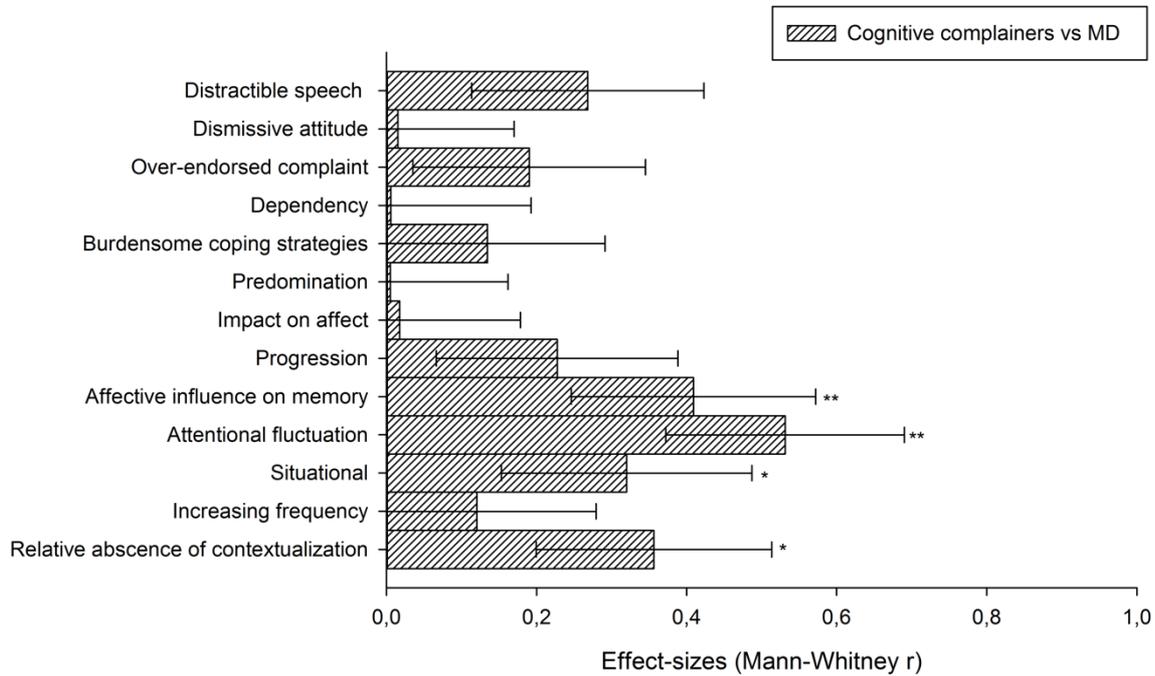
Diese Anwendung eines kategorialen SCD-Kodierschemas auf Patienteninterviews zeigt, dass qualitative Merkmale angewendet auf Schilderungen von subjektiven kognitiven Beschwerden zwischen diagnostischen Gruppen getrennt werden können. Eine weitere Charakterisierung der phänomenologischen und qualitativen Merkmale von potenziell AD-spezifischen SCD ist daher äußerst vielversprechend. Zur Spezifizierung der subjektiven kognitiven Beschwerden und zur Erstellung eines Beschwerdeprofils von Probanden im Bereich der präklinischen AD ist eine Biomarker-Validierung ein notwendiger nächster Schritt.

**Tabelle 11.** Definition und Ankerbeispiele sowie Operationalisierung der subjektiven Beschwerdekategorien im Interview

SCD-Kategorie	Definition und Ankerbeispiel	Operationalisierung im Interview
Relative Abwesenheit von räumlich-zeitlichen Kontextinformationen	Kontextinformationen werden nicht berichtet. Antworten sind detailarm und dichotomisiert.  z.B. <i>„Um, oh, vielleicht uh .. oh, vielleicht war es, oh, möglicherweise heute.“</i>	Wann und wo ist (...) in ihrem Alltag das letzte Mal vorgekommen?
Erhöhte Häufigkeit von kognitiven Problemen	Subjektives Erleben einer Zunahme der Häufigkeit von Gedächtnisfehlern.  z.B. <i>„oft“, „häufig“, „immer“, „die ganze Zeit über“</i> gelten.	Wie häufig kommt (...) vor? Kommt (...) häufiger als früher vor?
Situationsbezogene Fehler/Aussetzer	Gedächtnisfehler, die in bestimmten Situationen auftreten.  z.B. <i>„Besonders wenn ich in der Garage bin. Ich lege Dinge an einen bequemen Ort und vergesse dann wo ich sie hingelegt habe.“</i>	Kommt (...) nur in besonderen / speziellen Situationen vor oder ist dies ein generelles Problem
Aufmerksamkeitsschwankungen	Die Unfähigkeit den Aufmerksamkeitsfokus auf relevante Stimuli zu richten wird als Aufmerksamkeitschwankung/Vagheit bezeichnet.  z.B.: <i>„Ich war irgendwie unkonzentriert“</i>	Kommt (...) in Situationen vor, in denen sie abgelenkt waren oder in denen sie abgelenkt wurden?
Einfluss von Affekten auf die Gedächtnisstörung	Einfluss von Affekten auf das Gedächtnis  z.B. <i>„Als ich gestresst war in der Zeit, war ich hoffnungslos.“</i>	Tritt (...) nur in Situationen auf, in denen sie sich stark emotional belastet fühlen?
Voranschreiten der Erkrankung	Die Gedächtnisstörung wird als allmählich fortschreiten wahrgenommen.  z.B. <i>„Es hat wahrscheinlich vor Jahren begonnen und es ist schlecht jetzt und wird immer und immer schlimmer. Schlimmer als jemals zuvor.“</i>	Haben sie den Eindruck, dass (...) zugenommen hat? / Können sie den Verlauf beschreiben?
Einfluss der Gedächtnisstörungen auf das affektive Erleben	Gedächtnisfehler wirken sich auf den Affekt der Person aus  z.B. <i>„Ich bin sehr frustriert darüber.“</i>	Wie war ihre erste emotionale Reaktion als sie (...) zum ersten Mal bemerkt haben?

SCD-Kategorie	Definition und Ankerbeispiel	Operationalisierung im Interview
Eine Empfindung der Predomination und wachsenden Sorge über Gedächtnisstörungen	wachsender Sorge bezüglich der Häufigkeit von Gedächtnisfehlern  z.B. „ <i>Es hat mich beunruhigt und ich habe das ganze Haus auf den Kopf gestellt, um es zu finden</i> “	Macht ihnen (...) Sorgen? / Welche Sorgen konkret?
Aufwändige Bewältigungsstrategien	Verwendet aufwendige Strategien zur Kompensation von Gedächtnisstörungen  z.B. „ <i>Ich lasse Dinge da, wo ich sie sehen kann.</i> “	Wie helfen sie sich, wenn (...) auftritt? Waren sie mit dieser Strategie erfolgreich?
Abhängigkeit	Abhängigkeit bedeutet der Ausdruck eines Verlassens auf andere, um funktionelle Lücken zu schließen, die Folgen von Gedächtnisverlust sind.  z.B. „ <i>Gewöhnlich, frage ich meinen Mann, mir zu helfe und es für mich zu finden.</i> “	Gibt es eine Person, an die sie sich wenden in solchen Situationen? / Suchen sie Hilfe?
Übermäßige Zustimmung	Überinklusive Beschreibungen eines sehr schlechten Gedächtnisses einschließlich mehrerer kognitiven Domänen  z.B. „ <i>Ich habe vergessen wie man kocht.</i> “	Beschwerde Kategorien wurden nicht im Interview abgebildet, sondern wurden basierend auf dem Antwortverhalten im Verlauf des ganzen Interviews kategorisiert
Ablehnende Haltung	Verteidigung, Rationalisierung oder Rechtfertigungen.  z.B. „ <i>Man wird halt verrückt im Alter</i> “.	
Vorbeireden (neue Kategorie)	Der Patient geht nicht auf die Frage ein und spricht über etwas anderes oder schweift vom inhaltlichen Fokus der Ausgangsfrage ab	

*Anmerkung.* Kategorien nach Buckley et al. 2015; (...) = genannte kognitive Beschwerde zu Beginn des Interviews.



**Abbildung 3.** Effektstärken des Vergleichs von Gedächtnisambulanzpatienten (*Cognitive complainers*) mit depressiven Patienten (MD) und die Häufigkeit der erfüllten qualitativen Kategorien (Mann-Whitney U; \* $<.05$ ; \*\* $<.01$ ).

### **5.3 Studie III - Which features of Subjective Cognitive Decline are related to Amyloid Pathology? Findings from the DELCODE Study.**

Der aktuelle Forschungsschwerpunkt im Bereich der präklinischen Alzheimer-Demenz liegt neben der Verbesserung der Erhebungsmethoden auch darauf, die Erfassung von spezifischen Merkmalen zu verbessern, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, eine spätere AD zu entwickeln. Die SCD-Plus-Merkmale wurden zur Risikoanreicherung vorgeschlagen, um Probanden mit subjektiven kognitiven Beschwerden zu identifizieren, die gemäß der NIA-AA-Richtlinien zur präklinischen Alzheimer-Stufe gehören (Jack et al., 2018; Molinuevo et al., 2017).

Bisherige Studien konnten vereinzelte Merkmale validieren, die mittels Fragebögen oder Kombinationen aus Fragebögen und Interviews operationalisiert wurden (siehe 2.3.1). Bei bislang äußerst heterogener Operationalisierung und überwiegend fragebogenbasierter Erhebung der SCD-Plus-Merkmale untersucht die vorliegende Studie mit einem strukturierten Interview den Zusammenhang dieser Merkmale mit CSF-AD-Biomarkern (A $\beta$ -42, total Tau, A $\beta$ 42/Tau-Ratio). Das Interview wurde für die Erfassung von SCD im Rahmen der präklinischen AD entwickelt und erfasst neben fünf verschiedenen kognitiven Domänen (Gedächtnis, Sprache, Planung, Aufmerksamkeit, Andere) die SCD-Plus-Kriterien, die sich auf das subjektive Erleben des Patienten beziehen (Gedächtnisbeschwerden, Beginn innerhalb der letzten fünf Jahre, schlechtere Leistung im Vergleich zu Gleichaltrigen, Bestätigung von kognitiven Beeinträchtigungen durch einen Informanten).

Die Stichprobe umfasste 205 Probanden der DELCODE-Studie ohne objektive kognitive Einschränkungen, d. h. sowohl Patienten, die aufgrund ihrer subjektiven kognitiven Beschwerden die Gedächtnisambulanz besuchten, jedoch im dortigen Screening keine objektiven kognitiven Einschränkungen vorwiesen (SCD), als auch gesunde Kontrollen (HC) und Angehörige ersten Grades von Personen mit Demenzerkrankung (REL). In der Stichprobe waren 52 % Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 68,9 Jahren. Über alle Probanden hinweg schilderten 76,1 % eine kognitive Verschlechterung in mindestens einer kognitiven Domäne, wovon 72 % auch von Sorgen bezüglich dieser Beschwerden berichteten. In der Gruppe der SCD-Patienten sprachen 90,5 % von Sorgen. Über 60 % der Beschwerden wurden im Bereich Gedächtnis und in der Sprache berichtet.

Obwohl die Probanden der gesunden Kontrollgruppe bei Studieneinschluss keine Sorgen angaben, berichteten 14,5 % der gesunden Kontrollen beim Interview mit dem Studienarzt von Sorgen bezüglich ihrer kognitiven Verschlechterung. Die Gruppen unterschieden sich zudem in der Anzahl der erfüllten SCD-Plus-Merkmale. SCD-Probanden erfüllten im Durchschnitt 3,5 Merkmale, Kontrollprobanden hingegen nur 0,9. Auch im Hinblick auf die Biomarker-Level zeigten sich Gruppenunterschiede. SCD-Probanden erreichten geringere altersadjustierte CSF-A $\beta$ 42-Level und niedrigere CSF-A $\beta$ 42/Tau-Ratios im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Ein Überblick über die CSF-A $\beta$ 42-Level-Unterschiede bei erfüllter kognitiver Domäne bzw. erfülltem SCD-Plus-Feature ist in **Tabelle 12** dargestellt. Im ganzen Sample zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedrigerem CSF-A $\beta$ 42-Level mit berichteten Beschwerden in der Domäne Gedächtnis und im Bereich Sprache. Von den SCD-Plus-Kriterien zeigte sich neben den Gedächtnisbeschwerden ein signifikanter Zusammenhang mit dem Beginn der subjektiven kognitiven Beschwerden innerhalb der letzten fünf Jahre und der Bestätigung der Beschwerden durch einen Informanten. Die Aufsummierung der SCD-Plus-Merkmale als SCD-Maß zeigte sich im um das Alter und die Bildung korrigierten Modell als signifikanter Prädiktor für verringertes CSF-A $\beta$ 42-Level und einem niedrigeren CSF-A $\beta$ 42/Tau-Ratio und erklärte auch über die Zunahme von objektiver Kognition hinaus noch Varianz (siehe **Tabelle 13**). Ein Summenscore gebildet aus der Anzahl der im Interview berichteten Domänen war ebenfalls unabhängig von Alter, Bildung und Geschlecht ein Prädiktor für geringere CSF-A $\beta$ 42-Level und einem niedrigeren CSF-A $\beta$ -42/Tau-Ratio. Ein Zusammenhang mit dem CSF-total-Tau-Level konnte weder mit einzelnen SCD-Plus-Merkmalen, SCD-Domänen noch einem der beiden Summenscores gefunden werden.

Die drei SCD-Plus-Merkmale *Verschlechterung im Bereich Gedächtnis, Beginn der subjektiven Störungen innerhalb der letzten fünf Jahre und Bestätigung der Beschwerden durch einen Informanten* konnten signifikant mit einer Amyloid-Pathologie in Verbindung gebracht werden. Die mit der Verschlechterung assoziierten Sorgen zeigten sich hinsichtlich der Amyloid-Pathologie nur auf Trendlevel signifikant. Bezüglich der diagnostischen Gruppeneinteilung zwischen Einschlusskriterien und Angaben im Interview zeigten sich Diskrepanzen in der Häufigkeit der berichteten Sorgen. Die Probanden schilderten im Interview Sorgen, die zuvor nicht berichtet wurden. Neben den einzelnen SCD-Merkmalen konnte auch

ein aus dem Interview gebildeter SCD-Plus-Summen-Score mit CSF-Biomarkern assoziiert werden.

Die Studie stützt die Validität der SCD-Plus-Kriterien als Prädiktoren der AD-Pathologie. Die Ergebnisse stützen die Anwendbarkeit von Kriterien-basierten Interviewansätzen zur Erfassung von spezifischen Merkmalen von SCD. Beschwerden im Bereich des Gedächtnisses und der Sprache sowie Beschwerden, die in den letzten fünf Jahren begonnen haben, und die Bestätigung der Beschwerden durch einen Angehörigen konnten mit Amyloid-Pathologie in Verbindung gebracht werden. Die Verwendung von Summen-Scores, die SCD-Plus-Kriterien oder kognitive Domänen aggregieren, scheinen eine gute Vorhersagekraft zu bieten und eignen sich als quantitatives Maß.

**Tabelle 12.** Assoziation zwischen einem einzelnen SCD-Plus-Merkmal und den SCD-I-Domänen mit dem CSF-A $\beta$ 42 Level

N=205			CSF-A $\beta$ -42-level (pg/ml)		F	$\eta_p^2$	$p^a$
			M	(SD)			
<b>SCD-Plus Merkmale</b>							
Gedächtnis	Ja	n=129	720	-316	<b>7.65**</b>	.036	<b>.006</b>
	Nein	n=76	849	-293			
Beginn der Beschwerden innerhalb der letzten 5 Jahre	Ja	n=120	722	-312	<b>6.07*</b>	.029	<b>.015</b>
	Nein	n=85	833	-306			
Sorgen	Ja	n=113	727	-309	3.68	.018	.056
	Nein	n=92	819	-313			
Schlechtere Leistung im Vergleich zu gleichaltrigen	Ja	n= 35	695	-308	2.488	.012	.116
	Nein	n=170	783	-313			
Bestätigung durch einen Informanten	Ja	n=81	695	-315	<b>4.19*</b>	.032	<b>.017</b>
	Nein	n=124	816	-304			
			M	(SD)	F	$\eta_p^2$	$p^a$
<b>SCD-I-Domänen</b>							
Gedächtnis	Ja	n=129	720	-316	<b>7.65**</b>	.036	<b>.006</b>
	Nein	n=76	849	-293			
Sprache	Ja	n=127	727	-312	<b>5.18*</b>	.025	<b>.024</b>
	Nein	n=78	835	-306			
Aufmerksamkeit	Ja	n=62	738	-349	.751	.004	.387
	Nein	n=143	781	-297			
Planung	Ja	n= 26	704	-326	1.049	.005	.307
	Nein	n=179	777	-312			
Anderes	Ja	n=48	716	-302	1.65	.008	.201
	Nein	n=156	780	-313			

Anmerkung. M= Mittelwert; SD= Standard Abweichung; SCD= Subjective Cognitive Decline; \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$  \*\*\* $p < .001$ ; <sup>a</sup>=SCD-I-Domänen sind korrigiert für Alter, SCD-Plus Merkmale korrigiert für Alter und Bildung,  $\eta_p^2 > .01$ = Kleiner Effekt;  $\eta_p^2 > .06$ = mittlerer Effekt;  $\eta_p^2 > .14$ = großer Effekt (nach Cohen 1988).

**Tabelle 13.** Lineare Regression mit der Anzahl der erfüllten SCD-Plus Merkmalen und der Anzahl der berichteten SCD Domänen als Prädiktoren für AD Biomarker

Prädiktor	CSF A $\beta$ -42-level (pg/ml)			CSF A $\beta$ -42/tau-ratio			CSF- total Tau (pg/ml)		
	B	SE (B)	$\beta$	B	SE (B)	$\beta$	B	SE (B)	$\beta$
	R <sup>2</sup> =.054, F for change in R <sup>2</sup> = <b>11.49***</b>			R <sup>2</sup> =.047, F for change in R <sup>2</sup> = <b>10.024***</b>			R <sup>2</sup> =.001. F for change in R <sup>2</sup> =.001		
SCD-Plus Summenscoe	-0.059	0.017	-0.233***	-0.056	0.019	-0.217**	2.798E-05	0.018	0.000
	R <sup>2</sup> =.044, F for change in R <sup>2</sup> = <b>9.213**</b>			R <sup>2</sup> =.029, F for change in R <sup>2</sup> = <b>6.015*</b>			R <sup>2</sup> =.003. F for change in R <sup>2</sup> =.610		
SCD-I Domänenscore	-.062	0.020	-0.209**	-0.056	0.023	-0.170*	-.016	.020	-.055
	R <sup>2</sup> =.076, F for change in R <sup>2</sup> = 1.57			R <sup>2</sup> =.110, F for change in R <sup>2</sup> = <b>4.679**</b>			R <sup>2</sup> =.091. F for change in R <sup>2</sup> = <b>6.548***</b>		
SCD-Plus Summenscoe	-0.057	0.018	-0.225***	-0.053	0.022	-0.189**	-0.011	0.017	-0.043
	R <sup>2</sup> =.067, F for change in R <sup>2</sup> = 1.64			R <sup>2</sup> =.096, F for change in R <sup>2</sup> = <b>4.953**</b>			R <sup>2</sup> =.097. F for change in R <sup>2</sup> = <b>6.816***</b>		
SCD-I Domänenscore	-0.060	0.020	-0.203**	-0.048	0.022	-0.146*	-0.026	0.020	-0.090
	R <sup>2</sup> =.109, F for Change in R <sup>2</sup> = <b>7.35**</b>			R <sup>2</sup> =.135, F for change in R <sup>2</sup> = <b>5.657*</b>			R <sup>2</sup> =.115. F for change in R <sup>2</sup> = <b>5.430*</b>		
SCD-Plus Summenscoe	-0.053	0.017	-0.210**	-0.050	0.019	-0.177**	-0.014	0.017	-0.056
verzögerter Abruf	0.048	0.018	0.194**	0.046	0.019	0.167*	-0.041	0.017	-0.166*
	R <sup>2</sup> =.103, F for change in R <sup>2</sup> = <b>7.908**</b>			R <sup>2</sup> =.123, F for change in R <sup>2</sup> = <b>6.040*</b>			R <sup>2</sup> =.122. F for change in R <sup>2</sup> = <b>5.524*</b>		
SCD-I Domänenscore	-0.057	0.020	-0.193**	-0.045	0.022	-0.138*	-0.028	0.020	-0.098
verzögerter Abruf	0.050	0.018	0.201**	0.048	0.020	0.174*	-0.041	0.017	-0.167*

*Anmerkung.* SCD = Subjective Conitive Decline; B= unstandardisiertes Beta;  $\beta$ = standardisiertes beta; SE= standard Fehler; \* = p<.05; \*\* = p<.01; \*\*\*= p<.001.

#### **5.4 Studienzusammenfassung: Überblick über AD-spezifische Merkmale**

Um einen Überblick über die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zu ermöglichen, sind in **Tabelle 14** spezifische und qualitative Merkmale zusammenfassend dargestellt, die mit präklinischer AD in den Studien dieser Dissertation in Verbindung gebracht werden konnten. In **Studien I und II** zeigten sich die potenziell AD-typischen Marker als spezifisches Charakteristikum der Gedächtnisambulanzstichprobe. In **Studie III** konnten die SCD-Plus-Merkmale mithilfe von CSF-Amyloid und dem CSF-A $\beta$ /Tau-Ratio validiert werden.

Tabelle 14. Zusammenfassung der AD-spezifischen SCD-Merkmale

---

**Überblick über die in vorliegender Dissertation gefundenen spezifischen Merkmale, die SCD im Rahmen der präklinischen AD charakterisieren**


---

	<i>Potenziell AD-typische Merkmale</i>	<i>Nicht AD-typische Merkmale</i>
<b>Studie I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detailreiche Schilderung mit Alltagsbeispielen zu der kognitiven Beschwerde</li> <li>- Beschwerden lösen emotionale Reaktion aus und gehen mit Sorgen und Ärger einher</li> <li>- Beschreibung eines generellen Abbaus</li> <li>- Verlangsamung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit</li> <li>- Probleme im Bereich der Planung</li> <li>- Black-outs</li> <li>- Probleme im Bereich der visuell-räumlichen Orientierung</li> <li>- Verlangsamung</li> <li>- Verringerte kognitive Flexibilität</li> <li>- Derealisationserleben</li> <li>- Dyskalkulie</li> <li>- Kontrollverlustserleben einhergehend mit den kognitiven Problemen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abstrakte, überinklusive Beschwerden</li> <li>- Wenig detaillierte Schilderungen</li> <li>- Kognitive Beschwerden stehen in Zusammenhang mit depressiver Symptomatik und einem fehlenden Antrieb</li> <li>- Unspezifische Überforderung</li> <li>- Formale Denkstörungen</li> <li>- Probleme bei der Handlungsinitiierung</li> <li>- Altersattribuierte Beschwerden</li> <li>- Verstärkte Ablenkbarkeit</li> <li>- Probleme beim Lernen</li> </ul>
<b>Studie II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verstärkte Zunahme von SCD</li> <li>- Voranschreiten von SCD</li> <li>- Einfluss der Beschwerden auf das affektive Erleben</li> <li>- Sorgen verbunden mit den kognitiven Einschränkungen</li> <li>- Aufwendige Bewältigungsstrategien verbunden mit den kognitiven Beeinträchtigungen</li> <li>- Abhängigkeit von anderen</li> <li>- Ablehnende Haltung gegenüber der kognitiven Beschwerde</li> <li>- Vorbeireden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abwesenheit von Kontextdetails bei der Schilderung der typischen Beschwerden</li> <li>- Situationsabhängige Beschwerden</li> <li>- Aufmerksamkeitsschwankungen</li> <li>- Einfluss der Stimmung auf die kognitive Leistung</li> </ul>
<b>Studie III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kognitive Beschwerden im Bereich Gedächtnis</li> <li>- Kognitive Beschwerden im Bereich der Sprache</li> <li>- Beginn der kognitiven Beschwerden innerhalb der letzten fünf Jahre</li> <li>- Kognitive Beschwerden in mehreren kognitiven Domänen</li> <li>- Mehrere erfüllte SCD-Plus-Merkmale</li> </ul>	

---

*Anmerkung.* AD= Alzheimer Disease; SCD = Subjective Cognitive Decline.

---

## 6. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse

In vorliegender Dissertation wird SCD als subjektive Erfahrung und klinisches Symptom im Rahmen der präklinischen AD interviewbasiert erfasst und als individuelles Phänomen mit verschiedenen qualitativen Methoden untersucht sowie quantitativ mit pathologischen Markern der AD in Beziehung gesetzt. Diese Forschungsarbeit nutzt erstmalig die Methode des klinischen Interviews zur Erhebung von SCD und ermöglicht damit einen Kontext, der dem psychiatrischen diagnostischen Gespräch am nächsten kommt.

Qualitativ wurde sich mit dem phänomenologischen Erleben subjektiver kognitiver Störungen in einer induktiven qualitativen Studie auseinandergesetzt. Verschiedene subjektive Erfahrungswerte wurden über die verschiedenen Ausprägungen und Arten der subjektiven kognitiven Beschwerden zusammengefasst und anhand einer interpretativen phänomenologischen Analyse erfasst. Die einzelnen Erfahrungskomponenten von SCD wurden phänomenologisch beleuchtet und deskriptiv in ihrem Auftreten in einzelnen diagnostischen Gruppen beschrieben. Das so erfasste subjektive Erleben der Probanden unterschied sich bei Gedächtnisambulanzpatienten, depressiven Patienten und gesunden Kontrollen essenziell, was nicht mit Hilfe von vorhandenen qualitativen Klassifikationssystemen und Fragebögen abgedeckt wird. Probanden einer Gedächtnisambulanz berichteten charakteristisch von Problemen mit dem Kurzzeitgedächtnis, einer Verlangsamung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, verminderter kognitiver Flexibilität, Problemen im Planen oder visuell-räumlichen Orientierungsschwierigkeiten. Zudem war dies die einzige Gruppe, die Black-outs schilderte. Da affektive Symptome und im Besonderen Depressionen laut Empirie im Zusammenhang mit SCD stehen, wurde auch eine Stichprobe mit depressiven Patienten befragt. Dabei konnte ein Unterschied in der Qualität der Beschwerden vom Erleben der Gedächtnisambulanzpatienten und depressiven Patienten erfasst werden. Patienten mit Depression berichteten von Beschwerden wie unspezifischer Überarbeitung, formalen Denkstörungen oder der Initiierung von Handlungen, die zum Teil auf die depressive Symptomatik zurückzuführen sind.

Mit der qualitativen Inhaltsanalyse wurden zudem bereits existierende Kategorien repliziert und erstmalig in einer Stichprobe mit depressiven Patienten angewendet. Gruppenunterschiede deuten darauf hin, dass Gedächtnisambulanzpatienten eine vermehrte Häufigkeit ihrer subjektiven kognitiven Beschwerden wahrnehmen, das Gefühl haben, dass

diese Beschwerden stärker zunehmen, und zudem einen Einfluss auf ihre Stimmung haben. Auch Sorgen werden von Probanden der Gedächtnisambulanz häufiger geäußert. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe greifen sie auf aufwendigere Bewältigungsstrategien zurück und sind öfter abhängig von ihrem Umfeld. Zum Teil zeigte sich bei den Probanden der Gedächtnisambulanz allerdings auch eine ablehnende Haltung bezüglich der Gedächtnisbeschwerden sowie dem Vorbeireden, was das nicht angemessene Beantworten der Fragen des Interviewers beinhaltete. Bei beiden qualitativen Studien wurde auf ein klinisches Interview zurückgegriffen, das dem diagnostischen Gespräch nahekommen sollte.

Die dritte Studie im Rahmen von DELCODE greift zur Erfassung von subjektiven Beschwerden ebenfalls auf ein Interviewverfahren zurück, das entwickelt wurde, um Merkmale zu erfassen, die mit der präklinischen AD in Verbindung gebracht werden können und somit spezifische Aspekte erfassen. Einige SCD-Merkmale, wie das Berichten von Gedächtnisbeschwerden und das Auftreten der Beschwerden innerhalb der letzten fünf Jahre, konnten mit CSF-A $\beta$ -42 und dem CSF-A $\beta$ /Tau-Ratio als biologische Korrelaten der AD in Zusammenhang gebracht werden. Die Aufsummierung der einzelnen im Interview erfragten kognitiven Domänen sowie der SCD-Plus-Kriterien zeigte sich ebenso als prädiktives Summenmaß für Biomarker.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass interviewbasierte Ansätze zur Erfassung von SCD im Rahmen von präklinischer AD eine Alternative zu Fragebogenverfahren sind. Klinische Interviews ermöglichen es, SCD nuancierter und qualitativ allumfassender zu erfassen. Bei hoher Prävalenz von SCD auch in gesunden Erwachsenen und Patienten mit depressiven Erkrankungen ist das Erfassen von ebensolchen spezifischen qualitativen Merkmalen von Bedeutung. Im Folgenden werden mögliche spezifische Marker für präklinische AD diskutiert und es wird auf mögliche Schwierigkeiten der SCD-Forschung v. a. bezogen auf die Selbstwahrnehmung und die Verwendung von SCD zur diagnostischen Klassifizierung eingegangen. Zunächst werden generelle Implikationen für die Operationalisierung von SCD zusammengefasst; im Anschluss werden einzelne Merkmale vor dem theoretischen Hintergrund diskutiert.

## **6.1 Implikationen für eine bessere Operationalisierung von subjektiver kognitiver Verschlechterung und qualitative Merkmale zur Risikoklassifikation**

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergeben sich Implikationen für die SCD-Forschung und die Verwendung von SCD zur Risikoklassifikation. Einen generellen Vorteil, den SCD mit sich bringen, ist der hohe negative prädiktive Wert (negativer Vorhersagewert, engl.: *Negative Predictive Value*). Personen, die kein SCD äußern und sich keine Sorgen um ihr Gedächtnis machen, können sich relativ sicher sein, dass sie keine Demenz und keine leichte kognitive Störung haben. Damit hat diese einfache Erfassung von SCD einen Vorteil gegenüber neuropsychologischen Tests, die zur Früherkennung eingesetzt werden. Als Beispiel ist hier der MMSE (Mitchell, 2009) zu nennen. Dieser zeichnet sich z. B. durch einen hohen positiven prädiktiven Wert aus (> 85 %), weist allerdings einen deutlich geringeren negativen prädiktiven Wert auf (P. Müller & Müller, 2019). Einen Nachteil, den SCD jedoch mitbringen, ist die hohe Prävalenz, die es notwendig macht, dass spezifische Merkmale identifiziert werden, um den positiven prädiktiven Wert erhöhen (d. h. die Probanden zu identifizieren, die SCD berichten und eine präklinische AD haben).

In den vorliegenden Studien berichteten die Mehrheit der Probanden subjektive kognitive Beschwerden (vgl. **Studie I, II und III**). Hierunter fallen sowohl gesunde Kontrollen, die in **Studie III** in über 50 % der Fälle von subjektiven kognitiven Beschwerden berichteten, als auch die in **Studie I und II** beschriebenen Probanden mit einer klinischen Depression. Dies stimmt mit vergleichbar hohen Prävalenzen aus Populationsstudien überein: In der LIFE-Adult-Studie berichten 53 % von Gedächtnisproblemen (Tobias Luck et al., 2018). In der Bevölkerungsstichprobe des Vallecas-Projekts schilderten sogar 69,6 % eine kognitive Beschwerde (Fernandez Flanquez 2016).

Um die Spezifität von SCD für präklinische AD zu erhöhen, werden in den SCD-Plus-Kriterien Beschwerden im Bereich Gedächtnis genannt, die mit einem erhöhten Risiko für präklinische AD einhergehen sollen (Molinuevo et al., 2017). Im qualitativen Interview in **Studie I** werden Gedächtnisbeschwerden eher unspezifisch von allen drei Gruppen genannt. Gesunde Kontrollen schildern häufiger Beschwerden, die dem prospektiven Gedächtnis angehören und Beispiele beinhalten wie „von einem Raum in den anderen gehen“. Diese

Beschwerde würde rein inhaltlich ebenfalls der Gedächtnisdomäne zugeordnet werden. Die Patienten der Gedächtnisambulanz nennen kognitive Beschwerden in deutlich mehr Bereichen und Domänen als gesunde Kontrollen und depressive Patienten. Aus dem Bereich der Gedächtnisdomäne schildern diese z. T. drastische Beschwerden wie Black-outs, welche die Patienten emotional verunsichern und sich auch in anderen Studien schon spezifisch für MCI-Patienten zeigten (La Joie et al., 2016). Weniger die Domäne Gedächtnis, sondern mehr das Ausmaß und die Art der Beschwerde könnten demnach eine Relevanz für SCD im Rahmen einer präklinischen AD haben.

Dies bestätigt sich durch die qualitativen Merkmale, die in **Studie II** in der Gedächtnisambulanzstichprobe repliziert wurden. Die Patienten berichteten von einer verstärkten Zunahme der subjektiven kognitiven Beschwerden und einer empfundenen voranschreitenden Verschlechterung. Zudem hatte das Erleben einen Einfluss auf ihre Stimmung und ihr Alltag wurde dadurch beeinflusst, dass sie z. T. *auf aufwendige Bewältigungsstrategien* oder die Hilfe von Angehörigen zurückgreifen mussten. Die Beschwerden werden demnach als ein zum Teil gravierender Prozess wahrgenommen, der einen deutlichen Einfluss auf den Alltag hat.

In **Studie III** zeigten sich neben Beschwerden in der Domäne Gedächtnis auch Beschwerden in den Domänen *Sprache* und *Anzahl der genannten Domänen mit Beschwerden* prädiktiv für Amyloid. Für die Operationalisierung von SCD könnte folglich auf das zuvor genannte Ausmaß bzw. die Schwere der Beschwerden, operationalisiert über die Anzahl der Domänen (vgl. **Studie III**), oder die in der Literatur verwendeten Summen-Scores zurückgegriffen werden (R. F. Buckley et al., 2017).

Im theoretischen Teil der vorliegenden Arbeit wurde eine qualitative Studie vorgestellt (Abschnitt 2.3.3), die postuliert, dass spontan berichtete Beschwerden genau diejenigen Beschwerden darstellen, welche die Probanden am stärksten belasten. Fragebogenverfahren erfassen zwar Beschwerden, die häufig genannt werden, bilden aber dadurch nicht zwangsläufig die subjektiven kognitiven Belastungen ab, die der Person wirklich Sorgen bereiten (Burmester et al. 2015). Dies kann zum Teil durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Die spontan berichteten Beschwerden in **Studie I** lassen sich nur teilweise mit den kognitiven Domänen gängiger Instrumente abdecken. Zahlreiche gängige Beschwerden, wie „*von einem Raum in den anderen gehen und vergessen, was man dort wollte*“, wurden

unabhängig von der diagnostischen Gruppe geschildert. Fokus sollte daher nicht wie in der überwiegenden Fragebogendiagnostik auf allgemeine Beispiele, sondern vielmehr auf die spontan berichteten Beschwerden gelegt werden, d. h. auf solche Beschwerden, die der Patient frei äußert.

### **6.1.1 Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung: Sorgen und Konsistenz**

Sorgen im Zusammenhang mit den kognitiven Beschwerden wurden ebenfalls als Merkmal zur Risikoanreicherung beschrieben. Ähnlich wie die zuvor genannten kognitiven Beschwerden wiesen auch die Nennung von Sorgen bezüglich der kognitiven Einschränkung in **Studie III** hohe Prävalenzen auf. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum dieses Merkmal in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant mit Biomarkern assoziiert werden konnte.

Allgemein ist diese Prävalenz (ca. 55 % über die drei in Studie III untersuchten Gruppen hinweg) vergleichbar mit 47 % in der SCIENCE-Kohorte, die ebenfalls ein Interview zur Erhebung der Sorgen nutzte (Verfaillie et al. 2019). Studien, die Fragebogenverfahren verwenden, berichten von geringeren Prävalenzen, wie 24,1 % in der Mayo Clinic of Aging (Van Harten et al., 2018). Demnach ist fraglich, ob diese Schwankungen in der Prävalenz auf methodische Unterschiede zurückzuführen sind (Fragebogen vs. Interviewansätze).

In **Studie III** berichten von den gesunden Kontrollen, die bei Studieneinschluss keine subjektiven Beschwerden schilderten, 14,5 % im Interview mit dem Studienarzt sorgenvolle kognitive Beschwerden. Im Kontrast dazu berichteten von den in der Gedächtnisambulanz rekrutierten SCD-Probanden 10 % zur Baseline keine Sorgen in unserem SCD-Interview, obwohl dies ein Einschlusskriterium der SCD-Gruppe war. Gründe für diese Differenz in der Konstanz der Aussage können neben möglicher fehlender Stabilität von SCD und einer mangelnden internen Konsistenz des SCD-Konstruktes (Ávila-Villanueva & Fernández-Blázquez, 2017) auch individuelle Unterschiede in der persönlichen Verfassung abhängig von Tageszeit und Stimmung sein. Bereits in Wolfsgruber et al. (2016) zeigte sich, dass konsistent berichtete Sorgen im Längsschnitt mit erhöhtem Risiko klinischer Progression einhergingen. Die Konstanz, mit der SCD berichtet wird, könnte demnach ein Merkmal sein, das die SCD-Plus-Merkmale ergänzen könnte.

Der in Abschnitt 2.3.4 erwähnte Erhebungskontext, der mit SCD im Rahmen von präklinischer AD in Verbindung gebracht wurde (Rodríguez-Gómez et al., 2015; Slot et al., 2019), könnte mit der in **Studie III** gefundenen Diskrepanz zwischen den im Interview und im Screening berichteten Sorgen in Verbindung stehen.

In einem Selbstbeurteilungsbogen Sorgen anzugeben, hat möglicherweise andere Auswirkungen, als diese Sorgen in einem Interview gegenüber einem Arzt zu äußern. Die Bedeutsamkeit des persönlichen Kontaktes mit einer Fachperson und das Bewusstsein über das Äußern einer Sorge könnten zur Validität von SCD beitragen. Durch das Gespräch mit einer medizinisch geschulten Fachperson gerät der Proband in eine mögliche „Krankenrolle“ und reflektiert seine Beschwerden unter Umständen mehr vor dem Hintergrund möglicher Konsequenzen (Borgetto, 2016). Die neben dem Kontext mögliche Relevanz der Krankenrolle könnte ein weiter Untersuchungsgegenstand in der SCD-Forschung sein.

### **6.1.2 Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung: die Selbstwahrnehmung und der Bezugszeitraum**

Um subjektive kognitive Beschwerden zu erfassen, ist das subjektive Urteil der betreffenden Person eine Grundvoraussetzung. Folglich muss die Fähigkeit der Person, ihren eigenen Zustand einzuschätzen, ausreichend sein, um die eigene Leistung einzuordnen (Selbstwahrnehmung) bzw. einen Vergleich zwischen früherem und aktuellem Erleben (Bezugszeitraum) zu ziehen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Wolfgruber et al. (2014) fanden in Patienten mit MCI einen Interaktionseffekt zwischen der objektiven Gedächtnisleistung und SCD. Die subjektiven Gedächtnisbeschwerden waren bei leichter kognitiver Beeinträchtigung prädiktiver für das Demenzrisiko und verloren ihre Vorhersagekraft mit zunehmender Gedächtniseinschränkung. Ist die Fähigkeit, die eigene Leistung einzuordnen, aufgrund der kognitiven Einschränkungen nicht weitergegeben, würde die Person keine subjektive Beeinträchtigung mehr wahrnehmen. Es käme zu Fehleinschätzungen und zu einer verringerten Selbstwahrnehmung (siehe **Abbildung 2**). In Grambaite et al. (2013) zeigte sich, dass in MCI-Patienten die kognitiven Beschwerden mit zunehmender Symptomatik abnahmen, wohingegen Probanden ohne kognitive Beeinträchtigung mit zunehmender Verschlechterung mehr subjektive Beschwerden

berichteten. Dem *Cognitive Awareness Model* (CAM; [Hannesdottir & Morris, 2007; Morris & Hannesdottir, 2004]) zufolge finden bei gesunder Selbsteinschätzung in frontalen Regionen Vergleichsprozesse zwischen der eigenen im episodischen Gedächtnis gespeicherten Leistung und dem Wissen über die eigene Person als semantisches Wissen statt. Der Vergleich und das Wissen über die eigene Person werden an das *Metakognitive Awareness System* (MAS) weitergeleitet, wodurch die Person einen bewussten Zugang zu ihren eigenen Fähigkeiten erhält (Hannesdottir & Morris, 2007). Kommt es in Folge einer Störung z. B. zu einer Störung des MAS, wäre das Bewusstsein über die eigenen Fähigkeiten grundsätzlich beeinträchtigt. Bei einer Störung des Abgleichs zwischen aktueller Erfahrung und dem eigenen Wissen über die Person könnte aber auch eine Einschätzung über den Beginn der Beschwerden erschwert sein. Der Bezugszeitraum (*die kognitive Leistung im Vergleich zu...*) ist sowohl als SCD-Plus-Merkmal („*Beginn der Beschwerden innerhalb der letzten 5 Jahre*“ [Molinuevo et al., 2017]) als auch bei den in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Fragebogenverfahren von Bedeutung. In Slot et al. (2018) konnte zwischen objektiver kognitiver und subjektiver Leistung nur ein Zusammenhang gefunden werden, wenn die Probanden ihre Leistung im Vergleich zu *vor fünf Jahren einschätzen* sollten (erfasst mit dem CCI). Ein Zusammenhang zwischen objektiver kognitiver Leistung und der Einschätzung *im Vergleich zu vor einem Jahr* (SCF) zeigte in der SCIENCe-Kohorte keinen Zusammenhang. In **Studie III** zeigte sich das SCD-Merkmal „*Beginn der Beschwerden innerhalb der letzten 5 Jahre*“ als signifikanter Prädiktor für das CSF-Aß-Level. Probanden, die dieses Merkmal erfüllten, schienen demnach in der Lage, einen aktiven Vergleich zwischen aktueller Leistung und der Leistung vor mehreren Jahren zu ziehen.

In **Studie II** wurde im qualitativen Interview das Merkmal *Voranschreiten* der kognitiven Beschwerde und die *zunehmende Häufigkeit* verstärkt von Gedächtnisambulanzpatienten berichtet. Vor dem Hintergrund der möglichen Störung im Abgleich von Erinnerungen bei beginnenden kognitiven Einschränkungen der Probanden könnten allgemeinere Aussagen, die sich lediglich auf ein subjektiv erlebtes *Voranschreiten des Abbaus* beziehen und nicht auf einen genauen Bezugsrahmen (z. B. E-Cog im Vergleich zu vor zehn Jahren [Farias et al., 2008]) für die Erhebung von SCD geeigneter sein.

### **6.1.3 Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung:**

#### **Abhängigkeit und die Beurteilung durch einen Informanten**

Ein weiteres SCD-Plus-Merkmal, das in Studien mehrfach mit präklinischer AD in Verbindung gebracht werden konnte, ist die Beurteilung von SCD durch einen Angehörigen (Sánchez-Benavides et al., 2018).

In **Studie III** wurde mit Hilfe eines parallel zum Probandeninterview aufgebauten Angehörigeninterview das Merkmal „*Bestätigung der subjektiven Beschwerden durch einen Informanten*“ geprüft. Dieses Merkmal konnte in vorliegender Studie mit einem signifikant geringeren Aß-Level in Verbindung gebracht werden. Auch in der ALFA-Kohorte konnte dieses Merkmal sowohl mit schlechterer kognitiver Leistung als auch geringerem Volumen in der grauen Substanz assoziiert werden (Sánchez-Benavides et al., 2018). Neben der gefundenen Assoziation mit auffälligen CSF-Biomarkern berichteten in **Studie II** die Gedächtnisambulanzpatienten häufiger von einer *Abhängigkeit*. Laut der in R. F. Buckley, Ellis et al. (2015) beschriebenen Definition bezieht sich dieses Merkmal auf die Hilfsbedürftigkeit der betreffenden Person und die Abhängigkeit von Vertrauenspersonen. Auch in Buckley et al. (2015) zeigte sich diese Kategorie in MCI-Patienten mit positiven Amyloid-Status erhöht. Auch wenn das Informanturteil in SCD-Studien einbezogen werden sollte, könnte diese qualitative Kategorie eine Ergänzung darstellen, wenn Probanden keine Begleitperson oder keinen Angehörigen haben, der sich bereiterklärt, an einer Testung teilzunehmen. Auf die Möglichkeit, das Informanturteil für die in der Theorie beschriebene Einschätzung der Selbstwahrnehmung zu nutzen, wird im folgenden Abschnitt gesondert eingegangen.

### **6.1.4 Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung:**

#### **Selbstwahrnehmung und die Beurteilung der Aussagenqualität**

Die Einschätzung der korrekten Selbstwahrnehmung von SCD sichert die Grundannahme, die es möglich macht, SCD als Risikofaktor zu verwenden. Umsetzbar ist dies durch eine Prüfung der Selbstwahrnehmung, ähnlich einer Beschwerdevalidierung, oder durch eine Prüfung der Aussagequalität. Wird dies z. B. an die psychologische Glaubhaftigkeitsbeurteilung angelehnt, sollte nach Westhoff und Kluck (1998) sowohl die Aussagekompetenz als auch die Aussagezuverlässigkeit gegeben sein. Diagnostische Grundlagen der Beschwerdevalidierung sind die Konsistenz- und Plausibilitätsanalysen (Merten, 2011). Im Rahmen von SCD könnte die Selbstwahrnehmung als Aussagen- oder

Leistungsdiskrepanzmaß (siehe Abschnitt 2.3.5) für eine Form der Aussagenkompetenz bzw. Zuverlässigkeit stehen.

Die Kategorien *Ablehnende Haltung* und *Vorbeireden* (**Studie II**) spielen in Bezug auf die Beurteilung der Aussagenqualität über Selbstwahrnehmung eine wesentliche Rolle. Diese Kategorien charakterisieren Probanden der Gedächtnisambulanz, die Vermeidungsverhalten zeigen bzw. eine Abwehrhaltung gegenüber der kognitiven Beschwerde einnehmen. Dies äußerte sich im Interview darin, dass die Probanden nicht adäquat auf Fragen des Interviewers eingingen, abschweiften und den inhaltlichen Fokus im Gespräch verloren. Bailey, Poole und Blackburn (2018) fanden übereinstimmend mit diesem Merkmal, dass die Fähigkeit der Probanden, auf die Fragen des Arztes angemessen zu reagieren, zwischen Probanden mit FMD und AD-Demenz trennte. Eine Berücksichtigung dieser qualitativen Kategorien könnte zur Beurteilung der Aussagequalität herangezogen werden.

Als Qualitätsmerkmal wird im Rahmen von Glaubhaftigkeitsbeurteilungen (Westhoff, Kluck) unter anderem auch *der Grad des Detailreichtums* genannt. Nach Greuel (1988) sind Aussagen dann erlebnisbegründet, wenn sie unter anderem entsprechend der Schilderung des Phänomens Handlungselemente enthalten, wie die Schilderung des Erlebens phänomenaler Kausalität oder origineller Details. Auch in **Studie II** spielt der Detailgrad der Schilderung im Vergleich des Berichtes von subjektiven Beschwerden von Probanden mit Depressionen und Probanden einer Gedächtnisambulanz eine Rolle. Wird der Interpretation von Greuel (1988) gefolgt, würden die detailreichen Schilderungen der Gedächtnisambulanzstichprobe dafür sprechen, dass die Beschwerden erlebnisbegründet sind und sie eigenes Erleben schildern, das möglicherweise nicht in einer Krankheitsangst begründet ist. Befunde der Konversationsanalysen von Jones et al. (2016) postulierten hingegen, dass detailarme Sprache in Gedächtnisambulanzpatienten ein Merkmal für neurodegenerative Erkrankungen ist. Im Vergleich dazu konnte detailreiche Sprache in Probanden mit einer FMD beobachtet werden. Die Stichprobe bestand dort jedoch zu einem Großteil aus Probanden mit Demenz bzw. amnestischer MCI, wo die kognitiven Einschränkungen bereits stark ausgeprägt sind. Hier wäre das Antwortverhalten potenziell durch die reduzierte Selbstwahrnehmung beeinflusst, was die konträre Befundlage erklärt. Eine detailreiche Schilderung, wie sie in der vorliegenden kognitiv nur leicht bzw. subklinisch (d. h. nicht MCI-) beeinträchtigten Stichprobe (**Studie I und II**) festgestellt wurde, könnte demnach ein Merkmal für eine korrekte Selbstwahrnehmung sein.

Dies stimmt mit linguistischen Befunden überein, die in Demenzpatienten von den sogenannten *inhaltsarmen Konversationen* berichten (Almor et al., 1999; Farias et al., 2012; Smolík et al., 2016). Diese sind dadurch charakterisiert, dass Patienten mit einer Alzheimer-Demenz in der Spontansprache zwar häufiger Pronomen benutzen, die Anzahl an Nomen allerdings reduziert ist, wodurch weniger Inhalt vermittelt wird als bei gesunden Kontrollen (Bucks et al., 2000). Aus diesen Befunden kann geschlussfolgert werden, dass Detailreichtum vs. Detailarmut der Schilderungen von kognitiven Beschwerden als Indikator für eine zugrunde liegende neurodegenerative Erkrankung immer im Kontext der bereits objektivierbaren kognitiven Defizite (und damit einhergehender reduzierter Selbstwahrnehmungsfähigkeiten) betrachtet werden muss.

Generell zeigte sich neben der Selbstbeurteilung auch in vorliegender Arbeit die Fremdbeurteilung als Merkmal, das mit Biomarkern assoziiert werden konnte (**Studie III**). Vor dem Hintergrund der reduzierten Selbstwahrnehmung und den in Abschnitt 2.3.5 beschriebenen Befunden empfiehlt sich demnach die Einbeziehung von Informanten. Potenziell ist die Erfassung der Selbstwahrnehmung – entweder über die Erfassung der Urteilsdiskrepanz, ein Leistungsdiskrepanzmaß oder aber durch die Prüfung der Aussagequalität z. B. mithilfe der zuvor genannten Merkmale – von Bedeutsamkeit, um SCD als präklinischen Marker zu nutzen.

### **6.1.5 Merkmale von subjektiver kognitiver Verschlechterung:**

#### **Situationsabhängigkeit und affektiver Einfluss**

In Abschnitt 2.5.2 wurden Zusammenhänge zwischen affektiven und Persönlichkeitsfaktoren beschrieben. Auch die in **Studie I und in Studie II** gefundenen qualitativen Kategorien weisen auf die Bedeutsamkeit des affektiven Erlebens hin. In Gedächtnisambulanzpatienten haben die kognitiven Beeinträchtigungen zum einen stärkeren Einfluss auf den Affekt im Vergleich zu gesunden Kontrollen (diese machen sich stärker Sorgen oder ärgern sich über die Beschwerden), zum anderen zeigte sich, dass bei depressiven Patienten die kognitiven Beschwerden mehr durch den Affekt beeinflusst werden (die Symptomatik ist zum Teil durch die depressiven Beschwerden bedingt). Auch spezifische Krankheitsängste vor einer AD (*Fear of Alzheimer Disease*, FOAD; [Norman et al., 2018]), können in diesem Zusammenhang genannt werden. Affektive Variablen sollten in zukünftigen

Analysen verstärkt differentialdiagnostisch und zur Klärung des Zusammenhangs mit präklinischer AD mit einbezogen werden.

**Studie II** erfasste mit der Kategorie *Situationsabhängigkeit*, ob die SCD häufig und in zahlreichen Kontexten auftreten, oder ob sie auf spezifische Situationen begrenzt sind. In Gedächtnisambulanzpatienten trat diese Kategorie seltener auf. Dementsprechend traten die Beschwerden in diversen Kontexten auf und sind möglicherweise stabiler als die Beschwerden, die spezifisch und situationsabhängig bei depressiven und gesunden Kontrollen auftraten. Wiederholte Messungen und längsschnittliche Erhebungen sind notwendig, um diese Konsistenz zu prüfen. In Ávila-Villanueva und Fernández-Blázquez (2017) wird empfohlen, verschiedene Methoden zur Erfassung von SCD zu verwenden, um die Möglichkeit zu haben, die Stabilität von SCD zu erfassen.

Ergänzend für die aktuelle SCD-Diagnostik könnte die Erstellung einer klinischen Checkliste eine Möglichkeit sein, qualitative Ergänzungen in den klinischen Prozess miteinzubinden. Diagnostiker sollten zusätzlich zu einer inhaltlichen Betrachtungsweise qualitative Beobachtungen festhalten. Ergänzend könnten Merkmale wie die SCD-Plus-Merkmale (Molinuevo et al., 2017) und Konversationsmerkmale oder die in **Tabelle 4** dargestellten Kommunikationsprofile in Gedächtnisambulanzen (Bailey et al., 2018) eine Grundlage für eine solche Checkliste bilden.

## **6.2 Subjektive kognitive Verschlechterung in Früherkennung, Diagnostik und klinischer Versorgung**

Neben dem wissenschaftlichen Interesse ist auch das öffentliche Interesse an AD gewachsen (Interactive, 2011). Das gesellschaftliche Bewusstsein über soziale, psychologische, ökonomische und physische Folgen der Erkrankung nimmt stetig zu (Takizawa et al., 2014). Gepaart mit der Unaufhaltbarkeit der Erkrankung und dem Fehlen von Interventionsmöglichkeiten (Daviglius et al., 2010) erstaunt es nicht, dass die emotionale Beteiligung steigt und immer mehr Menschen einen Arzt aufsuchen.

Nach aktuellen Schätzungen sind ca. 30 % des Demenzrisikos auf modifizierbare Faktoren zurückzuführen (Livingston et al., 2017). Norton et al. (2014) nennen als potenziell beeinflussbare Risikofaktoren Inaktivität, Depressionen, Hypertonie, Adipositas, Rauchen und

niedrige Bildung (Norton et al., 2014). Fokus der klinischen Versorgung liegt demnach auf der Primärprävention und dem Ergreifen frühzeitiger Gesundheitsmaßnahmen im präklinischen Stadium (World Health Organization (WHO), 2017). Studien legen nahe, dass der Einsatz von multiplen Präventionsstrategien dem Einsatz von Einzelinterventionen überlegen ist (Imtiaz et al., 2014; Schneider & Yvon, 2013). Multidomäneninterventionen wurden bereits bei Personen mit erhöhtem Demenzrisiko über mehrere Jahre hinweg in den Bereichen Ernährung sowie kognitives und körperliches Training untersucht. Durch die präventiven Maßnahmen konnten Verbesserungen in der kognitiven Testleistung der Probanden erzielt werden (Smart et al., 2017). Ein Beispiel für eine Primärpräventionsstudie ist die *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER)* (Kivipelto et al., 2013). Das multimodale Interventionsprogramm wurde von 1105 Probanden über zwei Jahre absolviert, und es zeigten sich signifikante Verbesserungen im Bereich der Exekutivfunktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Rosenberg et al., 2018). Bei langsam voranschreitender Symptomentwicklung sind Personen mit SCD eine wesentliche Target-Population für solche präventiven Maßnahmen. Personen mit SCD profitieren, bei meist nur subtilen kognitiven Defiziten, stärker von den Präventionsmaßnahmen als Personen mit objektiven Einschränkungen (L. A. Rabin et al., 2017).

Ein Ziel von Prävention ist es auch, nicht notwendige Medizin zu vermeiden (Kühlein et al., 2018). Die richtige Auswahl des Patientenkollektivs für Präventionsmaßnahmen und Screening-Untersuchungen ist demnach zentral. Früherkennung und ein Screening von gesunden Patienten tendieren eher dazu, unabhängig von dem subjektiven Krankheitsempfinden zu überdiagnostizieren. Berücksichtigt werden muss, dass nur 50 % der Patienten mit MCI innerhalb der nächsten drei Jahre eine Demenz entwickeln (Van Der Flier & Scheltens, 2018). Bei zu breit ausgelegten Screening-Untersuchungen kommt es zwangsläufig zu falsch positiven Testergebnissen, die für den Betroffenen und deren Angehörige zu einer psychischen Belastung und zu unnötigen Kosten für das Gesundheitssystem führen können (Prince et al., 2015). Medizinische Versorgung und weitere Folgeuntersuchungen würden mit erneuten Kosten, psychischen Belastungen und Nebenwirkungen einhergehen (MRT, CT-PET, Liquorpunktion) (P. Müller & Müller, 2019).

Ein Großteil der Probanden, die mit Sorgen bezüglich ihres Gedächtnisses eine Gedächtnisambulanz oder eine Neurologie aufsuchen, wird, obgleich sie Verschlechterungen

ihres Gedächtnisses wahrnehmen, keine Demenz entwickeln. Studien zeigen, dass zwischen objektivem und subjektivem Gesundheitszustand nur ein geringer Zusammenhang besteht (Hausner & Frölich, 2013; Schirren, 2009). Eine psychiatrische Weiterbehandlung kann im Einzelfall möglicherweise gewinnbringender sein als eine Alzheimer-Präventionsmaßnahme. Die Verwendung des SCD-Konzeptes im klinischen Kontext ist ethisch deshalb nicht unbedenklich (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chetelat, et al., 2014; Montejo et al., 2011). Die Verwendung von SCD zur Risikoklassifizierung kommt einer Diagnose äußerst nah. In zahlreichen Studien wird von der „*SCD Diagnose*“ (Abdelnour et al., 2017) oder „*SCD Patients*“ (Kuhn et al., 2019; Markova et al., 2019) gesprochen. Für Patienten könnte der Eindruck entstehen, dass SCD zwangsläufig in einer Alzheimer-Demenz enden. Gesundheitsängste können durch zu breite Testungen (z. B. im Rahmen von empfohlenen Vorsorgetestungen der Krankenkassen) besonders bei Personen entstehen, die normalerweise unauffällig bleiben und von sich aus keine Gedächtnisambulanz aufsuchen würden (L. A. Rabin et al., 2017).

Schicktanz und Kollegen (2014) beschreiben sowohl individuelle als auch soziale Konsequenzen von Risikobeurteilung im asymptomatischen Stadium. Der durch die Klassifikation als Risikoperson entstehende psychologische Stress kann dazu führen, dass Personen überschnelle, nicht mehr umzukehende Entscheidungen treffen. Solche können bis hin zum vorsorglichen Suizid reichen und neben der Belastung für den Betroffenen auch für die Angehörigen eine Belastung darstellen (Schicktanz et al., 2014).

Aus biomedizin-ethischer Perspektive ist Früherkennung und die Klassifizierung in Risikogruppen für Präventivmaßnahmen ein ethisches Dilemma. Die Verwendung von Biomarker-Diagnostik ist durch ihre prädiktive Vorhersagekraft limitiert, insbesondere was den positiven prädiktiven Wert angeht. Zudem führt sie zu einem Konflikt zwischen dem Recht auf informationelle Selbstbestimmung und dem Recht auf Nichtwissen. Durch Früherkennungsmaßnahmen werden die mögliche Lebensführung des Betroffenen verändert und Entscheidungen für die Zukunft beeinflusst. (Antoine & Pasquier, 2013; Prvulovic & Hampel, 2011; Vanderschaeghe et al., 2018). Auch in einer Fokusgruppenbefragung von Vanderschaeghe et al. (2019) wurde vorrangig das Bedürfnis nach Wissen um den eigenen gesundheitlichen Zustand als Grund für eine Amyloid-PET-Untersuchung im präklinischen Bereich genannt. Dahinter stand für Betroffenen der Wunsch, die Ergebnisse den Angehörigen

zu kommunizieren und einen Einfluss auf die Zukunftsplanung zu haben. Das Fehlen geeigneter Interventionsmöglichkeiten wurden als ein Argument dargestellt, was gegen eine PET-Untersuchung sprach (Vanderschaeghe et al., 2019). In einer Stellungnahme der Bundesärztekammer wird bei subjektiven kognitiven Beschwerden empfohlen, auf prädiktive Tests zu verzichten, und primär eine neuropsychologische Abklärung vorzunehmen, um mögliche objektive Beschwerden zu validieren und den diagnostischen Prozess den Ergebnissen entsprechend anzupassen (Bundesärztekammer, 2018).

Eindeutig und zielführend ist der diagnostische Prozess nur dann, wenn die objektive Funktionsfähigkeit erheblich gestört und die Implikation in Form von Interventionsmöglichkeiten klar ist. Dies ist im präklinischen Stadium bei fehlenden Behandlungsoptionen nicht der Fall (Fox et al. 2014). Übergreifendes Ziel der Prävention ist eine Verbesserung der Lebensqualität. Beim Vorhandensein von kognitiven Einschränkungen ist ein subjektiver Bericht über die Lebensqualität unter Umständen nur bedingt möglich, wodurch der diagnostische Prozess ebenfalls beeinträchtigt sein kann (Whitehouse et al. 2019). Fehlende Einsicht in Symptomatik und eine damit einhergehende fehlende Urteilsfähigkeit wurden bereits in den Abschnitten 2.3.5 und 6.1.4 beschrieben. Im Verlauf der AD wurde eine solche reduzierte Selbstwahrnehmung schon in frühen Erkrankungsphasen und im Stadium mit leichter kognitiver Beeinträchtigung nachgewiesen (Lehrner et al., 2015). Eine Zunahme der Selbsteinschätzung über Lebensqualität oder Symptomatik wäre in diesem Fall wenig gewinnbringend. Der Schaden durch eine Stigmatisierung scheint besonders im frühen Krankheitsstadium (MCI) stärker zu sein, da unklar bleibt, ob der Patient eine Demenz entwickelt oder es sich lediglich um Beeinträchtigungen im Rahmen eines normalen Altersprozesses handelt (Johnson, Harkins et al. 2015). Eine frühzeitige ist nicht zwangsläufig auch eine rechtzeitige Diagnose (Dubois et al., 2015). Dubois et al. (2015) definieren Letztere als unabhängig vom Krankheitsstadium und bezogen auf das Individuum mit seinen Sorgen bezüglich der veränderten kognitiven Leistungsfähigkeit (Dubois et al., 2015). Wird den Geboten der patientenzentrierten Behandlung gefolgt, gilt bei fehlender Evidenz auch eine abwartende Haltung als angemessene Handlungsstrategie und dem Prinzip, einen Patienten nicht basierend auf seinen Risikofaktoren, sondern seiner Gefährdung zu behandeln (Lehman et al., 2015).

Diagnostiker, Hausärzte und Psychiater müssen für die Zuschreibung einer Diagnose auch über standardisierte Diagnosealgorithmen hinweg das subjektive Erleben des Patienten berücksichtigen und zudem darauf sensibilisiert sein, die Zuschreibung eines Krankheitswertes vor dem Hintergrund der medizinischen, psychischen und sozialen Folgen zu reflektieren (Stone et al., 2015). Eine physisch harmlose neuropsychologische Untersuchung kann vor dem Hintergrund der erlebten kognitiven Schwäche als belastend erlebt werden, da sie für die Betroffenen zeitintensiv und durch den Testcharakter als anstrengend wahrgenommen wird (Borst, 2003). Ein diagnostisches Interview könnte eine Möglichkeit sein, um vorab Probanden über ein qualitatives Kategoriensystem einzuordnen und ihnen somit weitere Untersuchungen zu ersparen bzw. diejenigen Probanden herauszufiltern, die einer möglichen Risikogruppe angehören.

### **6.2.1 Das Krankheitskonzept zu subjektiver kognitiver Verschlechterung und das diagnostische Gespräch**

Bereits im vorherigen Abschnitt wurde auf die hohe Prävalenz gegenüber dem Studienarzt geäußerten Sorgen im Interview (**Studie III**) und die Bedeutung der Sorgen im Rahmen der präklinischen AD eingegangen. Die in vorliegender Arbeit gefundenen Sorgen können ein Hinweis dafür sein, dass der Proband seine subjektiven Symptome selbst als nicht normgerecht bewertet (auch das SCD-Plus-Merkmal *„subjektiv schlechtere Leistung im Vergleich zu Gleichaltrigen“* spiegelt dies wider). Die in **Studie I** gefundenen qualitativen Berichte von gesunden älteren Probanden deuteten hingegen daraufhin, dass die Probanden ihre Beschwerden selbst als unauffällig attribuierten und ihnen keinen Krankheitswert zuschrieben (*„Ja ich fühle eigentlich keine Veränderung ich fühle mich eigentlich total fit. Also körperlich jetzt nicht unbedingt, aber geistig zu mindestens!“*). Befunde aktueller Studien konnten eine schlechtere Leistung im Vergleich mit Gleichaltrigen mit schlechterer kognitiver Leistung in Verbindung bringen (Markova et al., 2019). Die Bewertung der Beschwerden als ein nicht normgerechter Zustand sollte demnach in der SCD-Forschung berücksichtigt werden.

Die Motive eines Patienten, sich einer Frühdiagnostik zu unterziehen, variieren. Dahinter kann das Bedürfnis nach Wissen über die eigene gesundheitliche Zukunft stehen. Für einen Patienten muss eine Diagnose nicht zwangsläufig belastend sein, sondern ist unter Umständen auch erleichternd, da sie eine gedankliche Einstellung und Vorbereitung ermöglicht (Helmchen, 2006). Hill et al. (2016) fanden in diesem Zusammenhang, dass SCD besonders

dann mit affektiven Symptomen einherging, wenn die Probanden Angst vor einem Funktionsverlust erlebten (P. Müller & Müller, 2019). Dies zeigte sich auch in **Studie II**, in der die Gedächtnisambulanzpatienten einen Einfluss der subjektiven kognitiven Beschwerden auf den Affekt berichteten.

Aus der Perspektive subjektiver Krankheitstheorien beschreibt Flick (1991) den Weg zur „*Patientenkarriere*“ beginnend mit der Erfahrung von Symptomen, für die das Individuum Erklärungen sucht. Darauf folgt die eigene Zuschreibung eines Krankheitswertes und erst in der dritten Phase fasst der Patient den Schluss „*ich muss zum Arzt*“, um professionelle Hilfe für seinen krankheitswertigen Zustand zu erhalten. Als *Patient* sieht der Betroffene sich vor allem erst dann, wenn es um Reaktionen des Umfelds und um eine Behandlung geht (Flick, 1991). Die Zuschreibung eines Krankheitswertes scheint bei subjektiven kognitiven Beschwerden von Relevanz zu sein. Patienten der Gedächtnisambulanz berichteten in **Studie I** deutlich umfassender von den erlebten Beschwerden und den damit einhergehenden Erlebnissen, was auf ein erhöhtes Mitteilungsbedürfnis und den Wunsch, Sorgen und Symptome mitzuteilen, schließen lässt. In **Studie II** werden Sorgen vor allem in der Gedächtnisambulanz-Stichprobe und von den depressiven Patienten berichtet. Auch die in **Studie III** beobachtete Diskrepanz zwischen den berichteten Sorgen bei Studieneinschluss und dem SCD-Interview kann hiermit in Zusammenhang gebracht werden. Bei einem Probanden kann das durch einen Arzt durchgeführte Interview unbewusst dazu führen, dass dieser seinen Symptomen einen Krankheitswert zuschreibt und dadurch eine Verunsicherung und emotionale Beeinträchtigung erlebt. Ein diagnostisches Gespräch sollte demnach nicht nur der Feststellung dienen, sondern vielmehr als ein gemeinsamer Diskurs mit therapeutischem Wert gesehen werden. Wenn dieser Ansicht gefolgt wird, stellen die hier verwendeten interviewbasierten Ansätze eine Möglichkeit dar, SCD patientenzentriert zu erfassen und auf emotionales Erleben einzugehen (Hill et al., 2016). Psychotherapie und eine mögliche intensiviertere Versorgung über regelmäßige Besuche in einer Gedächtnisambulanz könnten zu einer Verringerung der Sorgen führen und dadurch zur Validität von SCD beitragen. Es wäre möglich, das Validieren der Sorgen hier als wirksame Intervention in den Interviewprozess einzubinden (Feil, 2010).

Umgesetzt werden kann ein supportives Eingehen auf den Patienten auch schon im Rahmen von Beratungsgesprächen oder diagnostischen Terminen in einer Gedächtnisambulanz. Das diagnostische Gespräch in Form eines klinischen Interviews könnte

demnach bereits als Intervention wirksam sein. Regelmäßige Check-up-Besuche in der Gedächtnisambulanz könnten Patienten beruhigen und ihnen die Sorgen nehmen sowie es ermöglichen, den Verlauf der Beschwerden, der Kognition und der dahinterliegenden Ätiologie genauer zu erfassen. Unabhängig von der dahinterliegenden Ätiologie sollte das primäre Ziel in der Versorgung von Patienten mit kognitiven Beschwerden im Erhalt der Funktionalität, der Unabhängigkeit, der Prävention von kognitivem Abbau und dem Erhalt der Lebensqualität liegen (Hildreth & Church, 2015).

### 6.2.2 Differentialdiagnostik: kranke Gesunde oder gesunde Kranke

Wenn die neuropsychologische Untersuchung unauffällig ist und auch Biomarker keine Hinweise auf eine präklinische AD geben, könnte die Gefahr bestehen, dass Patienten unberücksichtigt bleiben und im Versorgungskontext vernachlässigt werden (Elsey et al., 2015). Aufgrund der verschiedenen Ätiologien von SCD sollte die Differentialdiagnostik im Blick behalten werden. Auch eine Anpassung der Terminologie als Trennung zwischen Personen mit einer möglichen präklinischen AD und Personen, bei denen kognitive Symptome möglicherweise reversibel oder auf andere Ätiologien zurückzuführen sind, könnte diesbezüglich sinnvoll sein. Da SCD bereits im AD-Feld etabliert sind, wäre es eine Möglichkeit subjektive kognitive Defizite je nach Hintergrund anders zu benennen. Hildreth und Church (2015) nutzen z. B. zur Beschreibung von Probanden mit altersassoziierten kognitiven Beschwerden die Terminologie Alters-assoziierte Gedächtnisbeeinträchtigungen („*Age-associated memory impairment*“, AAMI, [Stone et al., 2015]).

Brähler und Scheer (1984) unterscheiden zwischen den verschiedenen Konstellationen von medizinischem Befund und subjektiver Beschwerde. Eine Diskrepanz zwischen objektivem Befund und subjektiver Beschwerde würde demnach zu „*kranken Gesunden*“ oder „*gesunden Kranken*“ führen. Im SCD-Forschungskontext werden diese Personen oftmals mit der Bezeichnung „*worried well*“ betitelt (Verity et al., 2018). Hier kann bei subjektiv erlebten Sorgen aber auch eine affektive Beteiligung die primäre Ursache sein. Laut einer Bevölkerungsbefragung aus dem Jahr 2017 gaben von über 2500 Personen 58 % Sorgen bezüglich Demenz an, wovon 25 % das Thema Demenz sogar große Sorgen bereitete (Eggert & Sulmann, 2017). Vor dem Hintergrund, der in **Abschnitt 2.4.4** vorgestellten antizipatorischen Angst vor Demenz sollte, genauer abgegrenzt werden, ob sich die Sorge auf die kognitive Verschlechterung oder die dahinterliegende Krankheitsangst bezieht. Eine Studie, welche die Angst vor einer Demenzerkrankung mit subjektiven und objektiven Gedächtnisbeschwerden in Beziehung setzte, postulierte, dass der Zusammenhang von objektiven und subjektiven Beeinträchtigungen durch die Sorge vor AD moderiert wird (Kinzer & Suhr, 2016).

Auch die in der Theorie genannte FMD könnte zur begrifflichen Abgrenzung von SCD als Merkmal der präklinischen AD hinzugezogen werden. Die von Stone et al. (2015) beschriebene Typologie (siehe **Abschnitt 2.4.4**; **Tabelle 5**) könnte so zur

differentialdiagnostischen Abklärung dienen. Das Konzept der FMD ist bislang wenig verbreitet, könnte aber zur Abgrenzung von SCD angewendet werden. Subjektive kognitive Beschwerden im Rahmen einer depressiven Erkrankung und auch die mit AD assoziierten Ängste werden über dieses Konstrukt mit abgedeckt. Welche Ätiologie ursächlich für die subjektiven Beschwerden ist, kann aber nur durch Biomarker-Diagnostik und Längsschnittuntersuchungen festgestellt werden.

### 6.3 Limitationen

Limitiert sind die **Studien I** und **II** durch das Fehlen von Biomarkern. Vor dem Hintergrund, der in Abschnitt 2.4.4 genannten unterschiedlichen Ursachen für SCD kann, nicht ausgeschlossen werden, dass die von den Patienten der Gedächtnisambulanz genannten Beschwerden auf eine andere Ursache als die AD zurückzuführen sind.

Obwohl die vorliegende Arbeit versucht, die Komplexität von SCD mithilfe von alternativen Verfahren wie qualitativen Methoden greifbarer zu machen, ist die Beschreibung einer subjektiven Erfahrung komplex und vor dem Hintergrund einer Pathologie schwer abzubilden. Besonders die in **Studie III** gewählte Interviewform ermöglicht wenig offene Antwortoptionen und zwingt durch ihre Struktur die Antworten des Patienten in ein kategoriales Maß, das dem Patienten wenig Raum für die eigenen Erfahrungen gibt. Um eine naturalistischere Interaktion zu schaffen, sollte das Interview offener gehalten werden. Die eigentlich spontan berichteten erlebnisnahen Beschwerden werden mithilfe von SCD-Plus-Merkmalen oder kognitiven Domänen erneut vereinfacht und reduziert, und auch die Extraktion der qualitativen Kategorien in **Studien I** und **II** ist im weitesten Sinne eine erneute Reduktion. Das Abhaken einer Checkliste bzw. von Merkmalen ist zwar ökonomisch und pragmatisch, da es wenig Wissen über die Erkrankung erfordert und über einfaches Aufsummieren von Kriterien eine einfache Diagnostik ermöglicht, verfehlt aber eine erlebnisnahe und personenzentrierte Erfassung von SCD.

Kritisch anzumerken ist zudem, dass die SCD-Merkmale in **Studie III** nur Zusammenhänge mit einer Amyloid-Pathologie zeigen. Gemäß den Forschungskriterien der NIA-AA müssen für die präklinische AD neben der Amyloidose auch die Tau-Pathologie nachgewiesen werden. Die Validierung der vorliegenden Studie würde demnach einer

präklinischen AD-Veränderung entsprechen. Fraglich ist generell, ob eine Befassung mit einer derartigen Validierung notwendig ist. Eine biologische Validierung von ICD-10 und DSM-IV gibt es nicht. Fokus der psychiatrischen Diagnostik liegt bislang eher auf der Nützlichkeit (Jäger 2008). Ein Großteil der aktuellen Forschung im Bereich der präklinischen AD und SCD legt den Fokus auf das Ziel der biologischen Validierung, wodurch versucht wird, eine möglicherweise eher dimensionale psychopathologische Erfahrung kategorial einzuteilen. Würde die Nützlichkeit von SCD in den Fokus gestellt, wäre dies eventuell hinfällig und der Umgang und die Versorgung von Patienten mit SCD könnte in den Vordergrund der Forschung gerückt werden.

Bei allen psychiatrischen Diagnosen und Krankheitsbildern bleibt das Problem, dass der Patient sein Erleben kommunizieren muss. So kommen zwar deskriptive Inhalte beim Diagnostiker an, die dann der generalisierten Feststellung einer Krankheit oder eines Symptoms dienen können, dies muss aber nicht zwangsläufig etwas mit der wertenden Selbstzuschreibung des Patienten zu tun haben, der ganz individuell sein Erleben beschreibt. Die Darstellung von SCD erfolgt demnach nicht deskriptiv, sondern vielmehr askriptiv. In dieser Askription sind nicht nur das Kriterium und klar umschriebene Phänomene enthalten, die problemlos mit einem Fragebogen abgebildet werden können, sondern auch Selbstzuschreibungen, eigene Erfahrungen und ein Appell nach medizinischer Hilfe. Diese enthaltene individuelle Komponente erfasst nicht die *Krankheit an sich*, sondern das Erleben des *Krankseins*, das eine medizinische bzw. professionelle Reaktion erfordert (Helmchen, 2006). Vor dem Hintergrund einer möglichen Alzheimer-Diagnose kann dahinter der Wunsch nach Klärung und einer umfangreichen Diagnostik stecken.

Methodisch ist die vorliegende Arbeit limitiert durch das querschnittliche Design, das es nicht ermöglicht, Aussagen über zeitliche Stabilität von SCD zu treffen. Es bleibt unklar, wie sich SCD über die Zeit verändern und welche Patienten eine kognitive Beeinträchtigung entwickeln. Interessant wäre auch die Beobachtung in den verschiedenen syndromalen Stadien, um genauer zu bestimmen, wann bzw. welche Aspekte von SCD möglicherweise in welchem Stadium ihre Prädiktionskraft verlieren. Hinsichtlich der Erhebungsmethode wäre es dringend notwendig, Fragebogenverfahren und Interviewverfahren zu vergleichen, um zu prüfen, ob die Methode einen Einfluss auf das Urteil haben könnte. Ebenfalls bezogen auf die Methode kann angemerkt werden, dass qualitative Verfahren zwar den Vorteil haben, dass mit ihnen

reichhaltige Daten erzeugt werden können, die Auswertung der Daten aber erheblich aufwendiger ist (Flick, 2014). Eine grundlegendere Problematik, die besonders in qualitativen Forschungskonzepten zum Tragen kommt, ist der *hermeneutische Zirkel*. Eine Wahrnehmung setzt ein Vorverständnis voraus, welches das Erkennen erst möglich macht, dieses aber dadurch auch einschränkt (Mey & Mruck, 2011).

Ein Merkmal, das in vorliegender Arbeit weitestgehend vernachlässigt wurde, ist der Kontext, in dem SCD erhoben wurde. In **Studie III** besteht das Sample sowohl aus Gedächtnisambulanzpatienten als auch aus gesunden Kontrollen. Zusammenhänge zwischen SCD und Biomarkern wurden über die Gesamtstichprobe hinweg analysiert, obwohl die Empirie zeigt, dass der Kontext bzw. das Setting bei der Erfassung von SCD eine Rolle spielt (Perrotin et al., 2017; Rodríguez-Gómez et al., 2015; Slot et al., 2019). Da das Interview von einem Studienarzt durchgeführt wurde und die Probanden zum Teil andere Aussagen als beim Studieneinschluss tätigten, könnte das Interviewformat eine Möglichkeit sein, das Studiensetting zu kontrollieren. Der Kontext ähnelt durch das einem Arztgespräch ähnelnde Interview deutlich eher einem klinischen Setting als dies in rein wissenschaftlichen Erhebungen oder in Fragebogenerhebungen der Fall ist.

Kritisch anzumerken ist zudem, dass nicht alle Variablen von den in **Abschnitt 2.4** genannten Kovariaten berücksichtigt werden konnten. In der vorliegenden Arbeit betraf dies Persönlichkeitsvariablen und affektive Variablen. Auch auf das Verhältnis zwischen Selbst- und Fremdbbericht von Beschwerden wurde in vorliegender Arbeit nicht eingegangen. Weitergehende Analysen mit der Errechnung eines Diskrepanz-Scores bestehend aus Selbst- und Fremdbbericht der im DELCODE-Interview erfassten Maße sind bereits in Planung. Die Prüfung der Stabilität der Aussagen im Interview ist ebenfalls geplant, sobald Follow-up-Daten der DELCODE-Studie verfügbar sind.

#### 6.4 Ausblick

Die SCD-Forschung kann von der Analyse qualitativer Daten auf linguistischer Ebene profitieren. Die Linguistik berücksichtigt Parameter wie die propositionale Dichte als Maß für den Inhaltsreichtum der Sprachproduktion (Smolík et al., 2016) sowie die lexikalische Reichhaltigkeit und die syntaktische Komplexität. Dies konnte in **Studie II** mit der Kategorie *Übermäßige Beschwerde* (z. B. durch eine hohe Anzahl an Adverbien) linguistisch abgebildet werden.

Bailey et al. (2018) ziehen aus ihrer Konversationsanalyse unter anderem Aspekte wie vermehrte Wiederholungen der genannten Inhalte oder vom Probanden genannte Adverbien wie „*immer*“ oder „*andauernd*“. Almor et al. (1999) beschrieben, dass Alzheimer-Patienten eine sogenannte leere Sprache aufweisen und leere Wörter benutzen. Leere Wörter wie *es* oder *tun* sind hochfrequent im Sprachgebrauch und die Sprachproduktion dieser Wörter ist bei Patienten mit AD häufig nicht beeinträchtigt (Almor et al., 1999). Leere Sprache steht für eine hohe Anzahl an Wörtern bei geringem Informationsgehalt, was von Farias et al. (2012) auch als Ideendichte bezeichnet wird (Farias et al., 2012). Auch die Kategorie *Abwesenheit von Kontextdetails*, die in **Studie II** depressive Patienten charakterisierte, wäre mit der Hilfe von linguistischen Parametern gut abzubilden. Feinheiten in der Art bzw. Schilderung des Ausdrucks sind weniger qualitativ als vielmehr mit linguistischen Methoden zu erfassen. Möglich hierfür sind textanalytische Methoden, die sich technologische Algorithmen zunutze machen, um Konversationsprofile abzubilden (z. B. Texttovoronoi, [Mehler, Uslu, & Hemati, 2016]). Hierzu könnten Techniken der Spracherkennung oder Analysen im Bereich der Textanalysen angewendet werden (Cohen & Elvevåg, 2014).

Im Alzheimer-Feld gibt es hierzu bereits Studien und Bemühungen, virtuelle Sprachprogramme zu programmieren, um automatische Sprachklassifikation durchzuführen (König et al., 2015). König et al. (2015) zeichneten die Sprache von Kontrollen, MCI- und AD-Patienten auf, die unter anderem ein Bild beschreiben und eine Aufgabe zur semantischen Flüssigkeit erfüllen sollten. Durch den Vergleich von verschiedenen sprachlichen Merkmalen wie die Länge der Pausen gelang es mit einer Genauigkeit von 79 % zwischen gesunden Kontrollen und MCI-Patienten zu trennen.

Ein weiteres Beispiel ist die Arbeit von Walker et al. (2018). Basierend auf Ergebnissen einer Konversationsanalyse wurden Features identifiziert, die zwischen Demenz und FMD

trennten. Mit diesen wurde ein intelligenter virtueller Agent mit Spracherkennung programmiert. Dieser konnte reliabel zwischen Patienten mit einer Demenz und einer FMD trennen. Der virtuelle Agent untersuchte die Antworten, die der Patient dem Arzt gab, auf bestimmte phonetische Features (z. B. die Länge der Sätze). Trotz des Potenzials, das ein solcher virtueller Agent mit sich bringt, reagiert der Behandler sensitiver auf den Patienten, erfasst deutlich mehr Nuancen im Gespräch und passte sich adaptiver der Interaktion an, sodass der Patient z. B. weniger Verständnisprobleme hatte. Ein programmierter Agent ist unflexibel in seinen Fragen, wodurch der Kliniker nach wie vor der Maschine überlegen ist (Walker et al., 2018).

Nachteilig ist, dass diese Verfahren davon ausgehen, dass bereits ein kognitiver Abbau stattgefunden hat, der das Konversationsverhalten beeinflusst (Farias et al., 2012). Da SCD im Kontext von präklinischer AD auf das subjektive Erleben von ebensolchen subtilen Defiziten abzielen, die mithilfe von neuropsychologischen Verfahren (noch) nicht objektivierbar sind, ist fraglich, ob eine text- bzw. sprachbasierte Analyse hier tatsächlich gewinnbringend ist. Zweifelsohne sind solche Ansätze für die Aufdeckung von *subtle cognitive decline* oder frühen Sprachstörungen vielversprechend. Da die offene Eingangsfrage im Rahmen des DELCODE-Interviews aufgezeichnet wurde, wäre eine Überprüfung von linguistischen sprachbasierten Inhalten ein logischer nächster Schritt.

Vor dem Hintergrund der zu Beginn genannten FOAD ist es notwendig, die auf Angst zurückzuführende Komponente in SCD vor dem Hintergrund einer individuellen Krankheitsgeschichte zu erfassen. Leventhals 1984 aufgestelltes *Common Sense Model of Illness Representation* könnte herangezogen werden, um eine Erklärung zu suchen, warum manche Personen Hilfe suchen und andere nicht. Das dahinterstehende Krankheitskonzept könnte von Interesse sein, um zu identifizieren, ob der Proband sich potenziell Sorgen macht, weil er die Beschwerden für so gravierend hält oder er Angst vor einer neurodegenerativen Erkrankung oder dem möglichen damit in Zusammenhang stehenden Funktionsverlust hat. Der in **Studie II** geschilderte Umgang mit den Beschwerden deutet darauf hin, dass Gedächtnisambulanzpatienten bereits Unterstützung von Angehörigen erhalten (Kategorie *Abhängigkeit*) und zudem Bewältigungsstrategien entwickelt haben (Kategorie *Aufwändige Bewältigungsstrategien*), um mit ihren Beschwerden umzugehen. Hier scheint daher ein

Krankheitskonzept mit Einschränkungen zu bestehen, für das der Proband selbst Lösungen sucht.

Bislang existieren in diesem Bereich nur einzelne qualitative Studien, welche die Krankheitsrepräsentation in MCI-Patienten und Patienten mit leichter Demenz untersucht haben. Clare, Goater und Woods (2006) beschrieben für Patienten mit leichter Demenz, dass die meisten ihre Beschwerden dem Prozess des normalen Alterns attribuierten und von den 22 Patienten rund ein Drittel davon ausgingen, dass sich ihr Zustand verbesserte. Im Zusammenhang mit SCD konnte gezeigt werden, dass die eigenen Gedanken bezüglich der Gedächtnisleistung ausschlaggebender dafür waren, aufgrund der subjektiven kognitiven Beschwerden Hilfe zu suchen als die tatsächliche objektive kognitive Leistung. Zudem zeigte sich, dass Probanden, die eine Gedächtnisambulanz aufsuchten, häufiger einen an Demenz erkrankten Angehörigen hatten.

Um an erwähnte Konzepte wie die Angst vor einer Demenz (FOAD) und die beschriebenen Konfounder von SCD anzuknüpfen, sollte das emotionale Erleben stärker in den Fokus gerückt werden. Auch in **Studie II** wird der affektive Einfluss auf die SCD erfasst. Dieses Merkmal zeigte sich in vorliegender Arbeit als charakteristisch für die Gruppe der depressiven Patienten. Diese berichteten häufiger davon, dass ihre Stimmung oder ihre emotionale Verfassung einen Einfluss auf die subjektiven Beschwerden hat. Hier könnten sowohl Längsschnittstudien dabei helfen, Zusammenhänge aufzudecken (z. B. zwischen depressiven Episoden und SCD), als auch wiederholte Messungen innerhalb von kürzeren Zeiträumen, um emotionale Zustände in Zusammenhang bringen zu können. Eine mögliche Weiterentwicklung hinsichtlich des diagnostischen Prozesses könnte der Einsatz von „*ecological momentary assessment*“ (EMA) sein (Trull & Ebner-Priemer, 2014). Durch wiederholte Messungen und unter Einbezug des Smartphones können in einem natürlichen Umfeld die Befragungen zum subjektiven Erleben durchgeführt werden. Dies würde eine stabile Messung von SCD und die Erfassung von intraindividuellen Schwankungen ermöglichen. Als Beispiel ist hier die Studie von Mogle, Muñoz, Hill, Smyth und Sliwinski (2019) zu nennen. Gedächtnisbeschwerden, die über EMA an sieben aufeinanderfolgenden Abenden erfragt wurden, konnten mit verstärktem negativem und weniger positivem Affekt in Zusammenhang gebracht werden.

Methodisch könnten statistische Verfahren helfen, SCD weiter zu präzisieren. Faktorenanalysen oder Lasso-Regressionen (R. N. Jones et al., 2019; L. Rabin et al., 2017) könnten bei der Reduktion der Items helfen und unterschiedliche Summenmaße könnten eingesetzt werden, um die Sensitivität von traditionellen Maßen zu erhöhen (Rentz et al., 2013). Zudem wäre es denkbar, die Methode des Interviews weiter auszubauen. Als Vorbild könnte hier die operationalisierte psychodynamische Diagnostik (OPD) dienen (Publishers, 2009). Ziel der OPD ist es, anhand eines validen multiaxialen Systems die psychodynamische Therapie zu planen. Hierzu wird der Patient in Hinblick auf sein Verhalten, seine Voraussetzungen und seine Struktur auf vier Achsen beurteilt. Die Achsen beinhalten Skalen und Items, die psychodynamischen Theorien zugrunde liegen. Achsen könnten im SCD-Konzept bestimmten Risikogruppen bzw. Ätiologien mit bestimmten Biomarker-Profilen oder Risikofaktoren entsprechen oder zeigen, welche bestimmten Kriterien (z. B. SCD-Plus-Kriterien) erfüllt sind. Eine andere noch phänomenologische Möglichkeit wäre der Rückgriff auf Typologien. Über die Konstruktion von prototypischen Alltagssituationen und prototypischen Gedächtnisfehlern könnte eine alternative Diagnostik geschaffen werden, die näher am Erleben des Patienten ist als an der bisherigen Fragebogen-Diagnostik.

## **6.5 Fazit**

Die vorliegende Dissertation erfasst spezifische qualitative Merkmale des subjektiven Erlebens von SCD vor dem Hintergrund der präklinischen Alzheimer-Demenz. Phänomenologische Merkmale wurden mit einem Interview extrahiert, bestehende qualitative Merkmale repliziert und aus der Literatur bekannte Aspekte, die mit präklinischer AD in Verbindung gebracht werden konnten, wurden mit CSF-Biomarkern assoziiert.

Zur Verbesserung der psychiatrischen Diagnostik kann von der Anwendung von klinischen Interviews und dem subjektiven Erleben des Patienten profitiert werden. Die Kombination von biologischen Markern mit subjektiven Erfahrungswerten ermöglicht es, psychologisches Erleben mit Psychopathologie zu vereinen. Das diagnostische Interview bietet die Möglichkeit, neben der Beschreibung, der Klassifikation und Exploration dem Patienten Raum zu geben, um seine Erfahrungen, seine Beschwerden und seine Sorgen zu schildern. Mögliche Ängste und Sorgen (z. B. vor einer Demenzerkrankung) können genommen werden. Neben der eigentlichen Funktionseinschränkung und der Abweichung der Norm ist

persönliches Leid eine wesentliche Komponente bei der Definition psychischer Störungen. Im Rahmen von SCD sollten solche das persönliche Leiden betreffenden Merkmale wie die emotionale Beteiligung in Form von Sorgen oder der wahrgenommene Vergleich mit anderen einbezogen werden. Auch das Ausmaß der Beschwerden hinsichtlich des Verlaufs, der Stabilität und die wahrgenommene Schwere der Symptomatik stellen eine qualitative Ergänzung dar. Bezüglich der Validität und der Reliabilität sollten das Interview und die identifizierten Merkmale in wiederholten Messungen, Settings und Stichproben repliziert werden. Eine mögliche Einbindung eines methodischen Vergleichs zwischen Interview und Fragebogenverfahren wäre ein notwendiger nächster Schritt.

Unabhängig des kognitiven Status, des Biomarker-Profiles oder des möglichen Risikofaktors kommt ein Patient mit SCD aufgrund seiner subjektiven Beschwerden zu einem Arzt. Dahinter steht häufig das Bedürfnis, diese Sorge mitzuteilen. Der Einbezug von Angehörigen kann hier ebenfalls von besonderer Bedeutung sein, da dieser sowohl in Sorgen des Patienten eingebunden wird als auch ein umfassenderes Bild vom Patienten schildern kann. Subjektive Beschwerden sollten nicht in Fragebogenverfahren verloren gehen. Die psychiatrische Diagnostik ist auf das subjektive Erleben und die phänomenologische Erfahrung angewiesen. Auch wenn biologische Marker bei der Klassifikation und Diagnostik zunehmend an Bedeutsamkeit gewinnen, sollte das klinische Bild mit den selbst wahrgenommenen Symptomen im Fokus stehen. Der Phänomenologie von SCD sollte deshalb im Bereich der klinischen Versorgung eine zentrale Rolle beigemessen werden.

## 6.6 Literaturverzeichnis

- Abdelnour, C., Rodríguez-Gómez, O., Alegret, M., Valero, S., Moreno-Grau, S., Sanabria, Á., Hernández, I., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Mauleón, A., Sánchez, D., Espinosa, A., Ortega, G., Pérez-Cordón, A., Diego, S., Gailhajanet, A., Guitart, M., Sotolongo-Grau, Ó., Ruiz, A., ... Boada, M. (2017). Impact of Recruitment Methods in Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 57(2), 625–632.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-160915>
- Abdulrab, K., & Heun, R. (2008). Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *European Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.02.004>
- Aghjayan, S. L., Buckley, R. F., Vannini, P., Rentz, D. M., Jackson, J. D., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Amariglio, R. E. (2017). The influence of demographic factors on subjective cognitive concerns and beta-amyloid. *International Psychogeriatrics*.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610216001502>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Ali, J. I., Smart, C. M., & Gawryluk, J. R. (2018). Subjective cognitive decline and APOE ε 4: A systematic review. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Bd. 65, Nummer 1, S. 303–320). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-180248>
- Almor, A., Kempler, D., MacDonald, M. C., Andersen, E. S., & Tyler, L. K. (1999). Why do Alzheimer patients have difficulty with pronouns? Working memory, semantics, and reference in comprehension and production in Alzheimer's disease. *Brain and Language*.  
<https://doi.org/10.1006/brln.1999.2055>
- Alzheimer's Association Research Center. (2012). *Major Milestones*. Alzheimer's Association.

- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschr f Psychiatrie u Psych-Gerichtl Med.* <https://doi.org/10.1002/ca.980080612>
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., Maye, J. E., Gidicsin, C., Pepin, L. C., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia.* <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011>
- Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Pietras, A. C., Marshall, G. A., Vannini, P., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2015). Subjective cognitive concerns, amyloid- $\beta$ , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology.* <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001712>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition.* <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Antoine, P., & Pasquier, F. (2013). Emotional and Psychological Implications of Early AD Diagnosis. In *Medical Clinics of North America.* <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.12.015>
- Antonell, A., Fortea, J., Rami, L., Bosch, B., Balasa, M., Sánchez-Valle, R., Iranzo, A., Molinuevo, J. L., & Lladó, A. (2011). Different profiles of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in controls and subjects with subjective memory complaints. *Journal of Neural Transmission.* <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0534-0>
- Apolinario, D., Miranda, R. B., Suemoto, C. K., Magaldi, R. M., Busse, A. L., Soares, A. T., Da Costa Lopes, L., Kasai, J. Y. T., Satomi, E., Kikuchi, E. L., & Jacob-Filho, W. (2013). Characterizing spontaneously reported cognitive complaints: The development and reliability of a classification instrument. *International Psychogeriatrics, 25(1)*, 157–166. <https://doi.org/10.1017/S1041610212001494>
- Ausén, B., Edman, G., Almkvist, O., & Bogdanovic, N. (2009). Personality features in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment--early indicators of dementia? *Dementia and geriatric cognitive disorders.* <https://doi.org/10.1159/000255104>

- Ávila-Villanueva, M., & Fernández-Blázquez, M. A. (2017). Subjective Cognitive Decline as a Preclinical Marker for Alzheimer's Disease: The Challenge of Stability Over Time. *Frontiers in Aging Neuroscience, 9*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00377>
- Ávila-Villanueva, M., Rebollo-Vázquez, A., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Valentí, M., Medina, M., & Fernández-Blázquez, M. A. (2016). Clinical relevance of specific cognitive complaints in determining mild cognitive impairment from cognitively normal states in a study of healthy elderly controls. *Frontiers in Aging Neuroscience, 8*(OCT). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00233>
- Bailey, C., Poole, N., & Blackburn, D. J. (2018). Identifying patterns of communication in patients attending memory clinics: A systematic review of observations and signs with potential diagnostic utility. *British Journal of General Practice*. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X694601>
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: Depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica, 127*(5), 344–350. <https://doi.org/10.1111/ane.12038>
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Merims, D., & Giladi, N. (2010). Subjective memory decline in healthy community-dwelling elders. What does this complain mean? *Acta Neurologica Scandinavica, 121*(3), 194–197. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01159.x>
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., ... Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1202753>
- Begum, A., Morgan, C., Chiu, C. C., Tylee, A., & Stewart, R. (2012). Subjective memory impairment in older adults: Aetiology, salience and help seeking. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2760>
- Begum, A., Whitley, R., Banerjee, S., Matthews, D., Stewart, R., & Morgan, C. (2013). Help-

- seeking response to subjective memory complaints in older adults: Toward a conceptual model. *Gerontologist*. <https://doi.org/10.1093/geront/gns083>
- Benito-León, J., Mitchell, A. J., Vega, S., & Bermejo-Pareja, F. (2010). A population-based study of cognitive function in older people with subjective memory complaints. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100972>
- Benyamini, Y., Idler, E. L., Leventhal, H., & Leventhal, E. A. (2000). Positive affect and function as influences on self-assessments of health: Expanding our view beyond illness and disability. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*. <https://doi.org/10.1093/geronb/55.2.P107>
- Berger-Sieczkowski, E., Gruber, B., Stögmann, E., & Lehrner, J. (2019). Differences regarding the five-factor personality model in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Neuropsychiatrie*. <https://doi.org/10.1007/s40211-018-0292-z>
- Bessi, V., Mazzeo, S., Padiglioni, S., Piccini, C., Nacmias, B., Sorbi, S., & Bracco, L. (2018). From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's Disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment, Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(4), 1523–1535. <https://doi.org/10.3233/JAD-171180>
- Bethke, L. (2017). *Neue Standards zur Frühdiagnose der Alzheimer Krankheit*. [https://ec.europa.eu/der Alzheimer Krankheit.%0AGermany/news/20171211-alzheimer-krankheit\\_%0ADe](https://ec.europa.eu/der_Alzheimer_Krankheit.%0AGermany/news/20171211-alzheimer-krankheit_%0ADe).
- Bickel, H. (2014). Das Wichtigste: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. *Deutsche Alzheimer Gesellschaft*.
- Blackburn, D. J., Wakefield, S., Shanks, M. F., Harkness, K., Reuber, M., & Venneri, A. (2014). Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: A review of the possible causes of loss of memory efficiency. *British Medical Bulletin*, 112(1), 71–81. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldu029>
- Blankenburg, W. (1980). Phenomenology and Psychopathology. *Journal of*

*Phenomenological Psychology*. <https://doi.org/10.1163/156916280X00057>

- Borgetto, B. (2016). Soziologie des kranken Menschen: Krankenrollen und Krankenkarrerien. In *Soziologie von Gesundheit und Krankheit*. [https://doi.org/10.1007/978-3-658-11010-9\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-658-11010-9_25)
- Borst, U. (2003). Diagnostik und wissen in der psychiatrischen klinik: Bis wohin nützlich, ab wann hinderlich? *Familiendynamik*.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. In *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Brähler, E., & Scheer, J. W. (1984). Subjektive Beschwerden und objektiver Befund. In *Ärztliche Maßnahmen aus psychologischer Sicht — Beiträge zur medizinischen Psychologie*. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-69588-9\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69588-9_20)
- Brailean, A., Steptoe, A., Batty, G. D., Zaninotto, P., & Llewellyn, D. J. (2019). Are subjective memory complaints indicative of objective cognitive decline or depressive symptoms? Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.005>
- Breuer, F. (2018). Wissenschaftstheoretische Grundlagen qualitativer Methodik in der Psychologie. In *Handbuch Qualitative Forschung in der Psychologie*. [https://doi.org/10.1007/978-3-658-18387-5\\_2-1](https://doi.org/10.1007/978-3-658-18387-5_2-1)
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Brodaty, H., & Connors, M. H. (2020). Pseudodementia, pseudo-pseudodementia, and pseudodepression. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. <https://doi.org/10.1002/dad2.12027>
- Bubbico, G., Di Iorio, A., Lauriola, M., Sepede, G., Salice, S., Spina, E., Brondi, G., Esposito, R., Perrucci, M. G., & Tartaro, A. (2019). Subjective Cognitive Decline and Nighttime Sleep Alterations, a Longitudinal Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00142>

- Buckley, R. F., Ellis, K. A., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., Maruff, P., Villemagne, V. L., Lance Macaulay, S., Szoeki, C., Martins, R. N., Masters, C. L., Savage, G., Rainey-Smith, S. R., Rembach, A., & Saling, M. M. (2015). Phenomenological characterization of memory complaints in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1037/neu0000156>
- Buckley, R. F., Hanseeuw, B., Schultz, A. P., Vannini, P., Aghjayan, S. L., Properzi, M. J., Jackson, J. D., Mormino, E. C., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Amariglio, R. E. (2017). Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global  $\beta$ -amyloid burden. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2216>
- Buckley, R. F., Maruff, P., Ames, D., Bourgeat, P., Martins, R. N., Masters, C. L., Rainey-Smith, S., Lautenschlager, N., Rowe, C. C., Savage, G., Villemagne, V. L., & Ellis, K. A. (2016). Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.013>
- Buckley, R. F., Saling, M. M., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., MacAulay, S. L., Martins, R. N., Masters, C. L., O'Meara, T., Savage, G., Szoeki, C., Villemagne, V. L., & Ellis, K. A. (2013). Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1307–1315. <https://doi.org/10.1017/s1041610213000665>
- Buckley, R. F., Saling, M. M., Ellis, K. A., Rowe, C. C., Maruff, P., Macaulay, L. S., Martins, R., Masters, C. L., Savage, G., Rainey-Smith, S., Rembach, A., & Ames, D. (2015). Self and informant memory concerns align in healthy memory complainers and in early stages of mild cognitive impairment but separate with increasing cognitive impairment. *Age and Ageing*, 44(6), 1012–1019. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv136>
- Buckley, R. F., Saling, M. M., Frommann, I., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2015). Subjective Cognitive Decline from a Phenomenological Perspective: A Review of the Qualitative Literature. In *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-150095>

- Buckley, R., Saling, M. M., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., Macaulay, S. L., Martins, R. N., Masters, C. L., O'Meara, T., Savage, G., Szoek, C., Villemagne, V. L., & Ellis, K. a. (2013). Factors Affecting SMC in the AIBL Aging study. *International Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000665>
- Bucks, R. S., Singh, S., Cuerden, J. M., & Wilcock, G. K. (2000). Analysis of spontaneous, conversational speech in dementia of Alzheimer type: Evaluation of an objective technique for analysing lexical performance. *Aphasiology*.  
<https://doi.org/10.1080/026870300401603>
- Bundesärztekammer. (2018). Beschluss der Bundesärztekammer über die „Stellungnahme zum Umgang mit prädiktiven Tests auf das Risiko für die Alzheimer Krankheit". *Deutsches Ärzteblatt*, 115(10).
- Burmester, B., Leathem, J., & Merrick, P. (2015). Assessing subjective memory complaints: A comparison of spontaneous reports and structured questionnaire methods. *International Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001161>
- Burmester, B., Leathem, J., & Merrick, P. (2016). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings. In *Neuropsychology Review*.  
<https://doi.org/10.1007/s11065-016-9332-2>
- Cacchione, P. Z., Powlishta, K. K., Grant, E. A., Buckles, V. D., & Morris, J. C. (2003). Accuracy of collateral source reports in very mild to mild dementia of the alzheimer type. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51263.x>
- Cacciamani, F., Tandetnik, C., Gagliardi, G., Bertin, H., Habert, M. O., Hampel, H., Boukadida, L., Révillon, M., Epelbaum, S., & Dubois, B. (2017). Low Cognitive Awareness, but Not Complaint, is a Good Marker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(2), 753–762. <https://doi.org/10.3233/JAD-170399>
- Cantegreil-Kallen, I., & Pin, S. (2012). Fear of Alzheimer's disease in the French population: Impact of age and proximity to the disease. *International Psychogeriatrics*.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610211001529>

- Carr, D. B., Gray, S., Baty, J., & Morris, J. C. (2000). The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology*.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1781-a>
- Caselli, R. J., Chen, K., Locke, D. E. C., Lee, W., Roontiva, A., Bandy, D., Fleisher, A. S., & Reiman, E. M. (2014). Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.003>
- Cassell, E. J. (1976). *Illness and Disease. The Hastings Center Report*.  
<https://doi.org/10.2307/3561497>
- Chandler, J. D., & Gerndt, J. (1988). Memory Complaints and Memory Deficits in Young and Old Psychiatric Inpatients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*.  
<https://doi.org/10.1177/089198878800100205>
- Chen, S. T., Siddarth, P., Ercoli, L. M., Merrill, D. A., Torres-Gil, F., & Small, G. W. (2014). Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098630>
- Chen, X., Farrell, M. E., Moore, W., & Park, D. C. (2019). Actual memory as a mediator of the amyloid-subjective cognitive decline relationship. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *11*, 151–160.  
<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.12.007>
- Chen, Y., Denny, K. G., Harvey, D., Farias, S. T., Mungas, D., DeCarli, C., & Beckett, L. (2017). Progression from normal cognition to mild cognitive impairment in a diverse clinic-based and community-based elderly cohort. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(4), 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.151>
- Cheng, Y. W., Chen, T. F., & Chiu, M. J. (2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: Conceptual and methodological evolution. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Bd. 13, S. 491–498). Dove Medical Press Ltd.  
<https://doi.org/10.2147/NDT.S123428>
- Chetelat, G., Duval, C., Mezenge, F., Landeau, B., Vincent de la Sayette, Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). O1-02-06: Neuropsychological correlates and

- brain substrates of anosognosia in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.05.201>
- Chételat, G., Villemagne, V. L., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Ames, D., Ellis, K. A., Szoeke, C., Martins, R. N., O'Keefe, G. J., Salvado, O., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2010). Relationship between atrophy and  $\beta$ -amyloid deposition in Alzheimer disease. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.21955>
- Chin, J., Oh, K. J., Seo, S. W., & Na, D. L. (2014). Are depressive symptomatology and self-focused attention associated with subjective memory impairment in older adults? *International Psychogeriatrics*, 26(4), 573–580.  
<https://doi.org/10.1017/S104161021300241X>
- Clare, L., Goater, T., & Woods, B. (2006). Illness representations in early-stage dementia: A preliminary investigation. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1002/gps.1558>
- Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., Pontecorvo, M. J., Hefti, F., Carpenter, A. P., Flitter, M. L., Krautkramer, M. J., Kung, H. F., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Reiman, P. E. M., Zehntner, S. P., & Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging  $\beta$ -amyloid pathology. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008>
- Cohen, A. S., & Elvevåg, B. (2014). Automated computerized analysis of speech in psychiatric disorders. In *Current Opinion in Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000056>
- Comijs, H. C., Deeg, D. J. H., Dik, M. G., Twisk, J. W. R., & Jonker, C. (2002). Memory complaints; The association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics: A 6-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*.  
[https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00453-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00453-0)
- Crook, T. H., Feher, E. P., & Larrabee, G. J. (1992). Assessment of Memory Complaint in Age-Associated Memory Impairment: The MAC-Q. *International Psychogeriatrics*.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610292000991>

- Daviglus, M. L., Bell, C. C., Berrettini, W., Bowen, P. E., Connolly, E. S., Cox, N. J., Dunbar-Jacob, J. M., Granieri, E. C., Hunt, G., McGarry, K., Patel, D., Potosky, A. L., Sanders-Bush, E., Silberberg, D., & Trevisan, M. (2010). National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: Preventing Alzheimer disease and cognitive decline. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00260>
- Derouesné, C., Dealberto, M. J., Boyer, P., Lubin, S., Sauron, B., Piette, F., Kohler, F., & Alperovitch, A. (1993). Empirical evaluation of the 'Cognitive Difficulties Scale' for assessment of memory complaints in general practice: A study of 1628 cognitively normal subjects aged 45–75 years. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.930080712>
- DeSalvo, K. B., Bloser, N., Reynolds, K., He, J., & Muntner, P. (2006). Mortality prediction with a single general self-rated health question: A meta-analysis. In *Journal of General Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00291.x>
- Dodel, R., Belger, M., Reed, C., Wimo, A., Jones, R. W., Happich, M., Argimon, J. M., Bruno, G., Vellas, B., & Haro, J. M. (2015). Determinants of societal costs in Alzheimer's disease: GERAS study baseline results. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.005>
- Drachman, D. A. (2014). The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.11.003>
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. In *Alzheimer's and Dementia* (Bd. 12, Nummer 3). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dubois, B., Padovanib, A., Scheltens, P., Rossid, A., & Agnello, G. D. (2015). Timely diagnosis for alzheimer's disease: A literature review on benefits and challenges. *Journal*

*of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-150692>

- Dufouil, C., Fuhrer, R., & Alperovitch, A. (2005). Subjective cognitive complaints and cognitive decline: Consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53209.x>
- Dux, M. C., Woodard, J. L., Calamari, J. E., Messina, M., Arora, S., Chik, H., & Pontarelli, N. (2008). The moderating role of negative affect on objective verbal memory performance and subjective memory complaints in healthy older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080363>
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2014). Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(8), 836–847. <https://doi.org/10.1017/S135561771400068X>
- Edmonds, E. C., Weigand, A. J., Thomas, K. R., Eppig, J., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2018). Increasing Inaccuracy of Self-Reported Subjective Cognitive Complaints over 24 Months in Empirically Derived Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S1355617718000486>
- Eggert, S., & Sulmann, D. (2017). *ZQP-Analyse: Demenz aus Bevölkerungssicht - 2017. September*.
- Eisenberg, L. (1977). Disease and illness Distinctions between professional and popular ideas of sickness. *Culture, Medicine and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/BF00114808>
- Elfgrén, C., Gustafson, L., Vestberg, S., & Passant, U. (2010). Subjective memory complaints, neuropsychological performance and psychiatric variables in memory clinic attendees: A 3-year follow-up study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 51(3), 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.02.009>
- Elsley, C., Drew, P., Jones, D., Blackburn, D., Wakefield, S., Harkness, K., Venneri, A., & Reuber, M. (2015). Towards diagnostic conversational profiles of patients presenting

- with dementia or functional memory disorders to memory clinics. *Patient Education and Counseling*. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.05.021>
- Fagan, A. M., Xiong, C., Jasieliec, M. S., Bateman, R. J., Goate, A. M., Benzinger, T. L. S., Ghetti, B., Martins, R. N., Masters, C. L., Mayeux, R., Ringman, J. M., Rossor, M. N., Salloway, S., Schofield, P. R., Sperling, R. A., Marcus, D., Cairns, N. J., Buckles, V. D., Ladenson, J. H., ... Holtzman, D. M. (2014). Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007901>
- Farias, S. T., Chand, V., Bonnici, L., Baynes, K., Harvey, D., Mungas, D., Simon, C., & Reed, B. (2012). Idea density measured in late life predicts subsequent cognitive trajectories: Implications for the measurement of cognitive reserve. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbr162>
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Cahn-Weiner, D., Jagust, W., Baynes, K., & DeCarli, C. (2008). The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Scale Development and Psychometric Properties. *Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.4.531>
- Feil, N. (2010). Validation in Anwendung und Beispielen. *Der Umgang mit verwirrten alten Menschen*, 6.
- Fernández-Blázquez, M. A., Ávila-Villanueva, M., Maestú, F., & Medina, M. (2016). Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1), 271–281. <https://doi.org/10.3233/JAD-150956>
- Fleiss, J. L., & Cohen, J. (1973). The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and Psychological Measurement*. <https://doi.org/10.1177/001316447303300309>
- Flick, U. (1991). Stationen des qualitativen Forschungsprozesses. *Handbuch qualitative Sozialforschung: Grundlagen, Konzepte, Methoden und Anwendungen*.
- Flick, U. (2014). The SAGE Handbook of Qualitative Data Analysis. In *The SAGE Handbook*

- of Qualitative Data Analysis*. <https://doi.org/10.4135/9781446282243>
- Folstein, M. F., Robins, L. N., & Helzer, J. E. (1983). The Mini-Mental State Examination. In *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790060110016>
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. In *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00767-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7)
- Fratiglioni, L., Wang, H. X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: A community-based longitudinal study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02113-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02113-9)
- Fuchs, T. (2010). Phenomenology and Psychopathology. In *Handbook of Phenomenology and Cognitive Science*. [https://doi.org/10.1007/978-90-481-2646-0\\_28](https://doi.org/10.1007/978-90-481-2646-0_28)
- Galeone, F., Pappalardo, S., Chieffi, S., Iavarone, A., & Carlomagno, S. (2011). Anosognosia for memory deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(7), 695–701. <https://doi.org/10.1002/gps.2583>
- Gallo, L. C., Malek, M. J., Gilbertson, A. D., & Moore, J. L. (2005). Perceived cognitive function and emotional distress following coronary artery bypass surgery. *Journal of Behavioral Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s10865-005-9010-y>
- Ganz, P. A., Kwan, L., Castellon, S. A., Oppenheim, A., Bower, J. E., Silverman, D. H. S., Cole, S. W., Irwin, M. R., Ancoli-Israel, S., & Belin, T. R. (2013). Cognitive complaints after breast cancer treatments: Examining the relationship with neuropsychological test performance. *Journal of the National Cancer Institute*. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt073>
- Geerlings, M. I., Jonker, C., Bouter, L. M., Adèr, H. J., & Schmand, B. (1999). Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.531>
- Genziani, M., Stewart, R., Béjot, Y., Amieva, H., Artero, S., & Ritchie, K. (2013). Subjective

- memory impairment, objective cognitive functioning and social activity in French older people: Findings from the Three Cities study. *Geriatrics and Gerontology International*. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00873.x>
- Gifford, K. A., Liu, D., Romano, R. R., Jones, R. N., & Jefferson, A. L. (2015). Development of a subjective cognitive decline questionnaire using item response theory: A pilot study. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 1(4), 429–439. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.09.004>
- Gilewski, M. J., Zelinski, E. M., & Schaie, K. W. (1990). The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychology and aging*. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.5.4.482>
- Ginó, S., Mendes, T., Maroco, J., Ribeiro, F., Schmand, B. A., De Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2010). Memory complaints are frequent but qualitatively different in young and elderly healthy people. *Gerontology*, 56(3), 272–277. <https://doi.org/10.1159/000240048>
- Glodzik-Sobanska, L., Reisberg, B., De Santi, S., Babb, J. S., Pirraglia, E., Rich, K. E., Brys, M., & De Leon, M. J. (2007). Subjective memory complaints: Presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. <https://doi.org/10.1159/000105604>
- Go, R. C. P., Duke, L. W., Harrell, L. E., Cody, H., Bassett, S. S., Folstein, M. F., Albert, M. S., Foster, J. L., Sharrow, N. A., & Blacker, D. (1997). Development and validation of a structured telephone interview for dementia assessment (STIDA): The NIMH genetics initiative. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. <https://doi.org/10.1177/089198879701000407>
- Grambaite, R., Hessen, E., Auning, E., Aarsland, D., Selnes, P., & Fladby, T. (2013). Correlates of Subjective and Mild Cognitive Impairment: Depressive Symptoms and CSF Biomarkers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. <https://doi.org/10.1159/000354188>
- Greuel, L. (1988). Glaubhaftigkeit der Zeugenaussage: die Praxis der forensisch-psychologischen Begutachtung. In *Beltz*.

- Hannesdottir, K., & Morris, R. G. (2007). Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70698-1](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70698-1)
- Hausner, L., & Frölich, L. (2013). S3-Leitlinien Demenzen. *Nervenheilkunde*.
- Helffferich, C. (2014). Leitfaden- und Experteninterviews. In *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung*. [https://doi.org/10.1007/978-3-531-18939-0\\_39](https://doi.org/10.1007/978-3-531-18939-0_39)
- Helmchen, H. (2006). Zum krankheitsbegriff in der psychiatrie. In *Nervenarzt*. <https://doi.org/10.1007/s00115-005-1947-0>
- Heser, K., Kleineidam, L., Wiese, B., Oey, A., Roehr, S., Pabst, A., Kaduszkiewicz, H., Van Den Bussche, H., Brettschneider, C., König, H. H., Weyerer, S., Werle, J., Fuchs, A., Pentzek, M., Mösch, E., Bickel, H., Maier, W., Scherer, M., Riedel-Heller, S. G., & Wagner, M. (2019). Subjective cognitive decline may be a stronger predictor of incident dementia in women than in men. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-180981>
- Hildreth, K. L., & Church, S. (2015). Evaluation and Management of the Elderly Patient Presenting with Cognitive Complaints. In *Medical Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.11.006>
- Hill, N. L., Mogle, J., Wion, R., Munoz, E., DePasquale, N., Yevchak, A. M., & Parisi, J. M. (2016). Subjective cognitive impairment and affective symptoms: A systematic review. In *Gerontologist*. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw091>
- Hodgson, L. G., & Cutler, S. J. (1997). Anticipatory dementia and well-being. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. <https://doi.org/10.1177/153331759701200203>
- Hodgson, L. G., & Cutler, S. J. (2004). Help seeking for personal concerns about developing Alzheimer's disease. In *Journal of Applied Gerontology*. <https://doi.org/10.1177/0733464804270587>
- Hollands, S., Lim, Y. Y., Buckley, R., Pietrzak, R. H., Snyder, P. J., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., Lautenschlager, N., Martins, R. N., Masters, C. L., Villemagne, V. L.,

- Rowe, C. C., & Maruff, P. (2015). Amyloid- $\beta$  related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-140678>
- Holmen, J., Langballe, E. M., Midthjell, K., Holmen, T. L., Fikseanet, A., Saltvedt, I., & Tambs, K. (2013). Gender differences in subjective memory impairment in a general population: the HUNT study, Norway. *BMC Psychology*, *1*(1). <https://doi.org/10.1186/2050-7283-1-19>
- Hurt, C. S., Burns, A., Brown, R. G., & Barrowclough, C. (2012). Why don't older adults with subjective memory complaints seek help? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2731>
- Idler, E. L., & Benyamini, Y. (1997). Self-Rated Health and Mortality: A Review of Twenty-Seven Community Studies. In *Journal of Health and Social Behavior*. <https://doi.org/10.2307/2955359>
- Imtiaz, B., Tolppanen, A. M., Kivipelto, M., & Soininen, H. (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. In *Biochemical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.003>
- Interactive, H. (2011). What America thinks: MetLife foundation Alzheimer's survey. *New York, NY: Metropolitan Life Insurance Company*.
- Ismail, Z., Elbayoumi, H., Fischer, C. E., Hogan, D. B., Millikin, C. P., Schweizer, T., Mortby, M. E., Smith, E. E., Patten, S. B., & Fiest, K. M. (2017). Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3162>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Jack, C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., Kantarci, K., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., Roberts, R. O., Rocca, W. A., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.22628>
- Jellinger, K. A. (2006). Alzheimer 100 - Highlights in the history of Alzheimer research. In *Journal of Neural Transmission*. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0578-3>
- Jenkinson, P. M., & Fotopoulou, A. (2014). Understanding Babinski's anosognosia: 100 years later. In *Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.005>
- Jessen, F. (2019). Erratum zu: Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Ansätze der Prävention. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02922-0>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., Van Der Flier, W. M., Glodzik, L., Van Harten, A. C., De Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., Van Der Flier, W. M., Glodzik, L., Van Harten, A. C., De Leon, M., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Visser, P. J. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. In *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., van den Bussche, H., Wagner, M., Wollny, A., Zimmermann, T., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Romberg, H.-P., Weyerer, S., Kaduszkiewicz, H., Maier, W., & Bickel, H. (2014). Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment. *Arch Gen Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.30>

- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., Van Den Bussche, H., Wagner, M., Wollny, A., Zimmermann, T., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Romberg, H. P., Weyerer, S., Kaduszkiewicz, H., Maier, W., & Bickel, H. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.30>
- Jessen, F., Wiese, B., Cvetanovska, G., Fuchs, A., Kaduszkiewicz, H., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Werle, J., Weyerer, S., Zimmermann, T., Maier, W., & Bickel, H. (2007). Patterns of subjective memory impairment in the elderly: Association with memory performance. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001122>
- Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Luck, T., Fuchs, A., Weyerer, S., Werle, J., Van Den Bussche, H., Scherer, M., Maier, W., & Wagner, M. (2014). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.017>
- Johansson, M. M., Marcusson, J., & Wressle, E. (2015). Cognitive impairment and its consequences in everyday life: Experiences of people with mild cognitive impairment or mild dementia and their relatives. *International Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S1041610215000058>
- Jones, D., Drew, P., Elsey, C., Blackburn, D., Wakefield, S., Harkness, K., & Reuber, M. (2016). Conversational assessment in memory clinic encounters: Interactional profiling for differentiating dementia from functional memory disorders. *Aging and Mental Health*. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1021753>
- Jones, R. N., Sikkes, S. A. M., Tommet, D., Crane, P. K., & Rabin, L. (2019). HARMONIZING SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE MEASUREMENTS ACROSS 19 INTERNATIONAL COGNITIVE AGING STUDIES: RELEVANCE FOR PRECLINICAL ALZHEIMER'S DISEASE. *Alzheimer's & Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4382>

- Jonker, C., Geerlings, M. I., & Schmand, B. (2000). Are Memory Complaints Predictive for Dementia? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(11), 983–991.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113976>
- Jonker, Cees, Jonker, M. I., & Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. In *International Journal of Geriatric Psychiatry*. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200011\)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5)
- Jorm, A. F., Christensen, H., Henderson, A. S., Korten, A. E., Mackinnon, A. J., & Scott, R. (1994). Complaints of Cognitive Decline in the Elderly: A Comparison of Reports By Subjects and Informants in a Community Survey. *Psychological Medicine*.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291700027343>
- Jorm, Anthony F., Butterworth, P., Anstey, K. J., Christensen, H., Easteal, S., Maller, J., Mather, K. A., Turakulov, R. I., Wen, W., & Sachdev, P. (2004). Memory complaints in a community sample aged 60-64 years: Associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychological Medicine*.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291704003162>
- Karantzoulis, S., & Galvin, J. E. (2011). Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. In *Expert Review of Neurotherapeutics*.  
<https://doi.org/10.1586/ern.11.155>
- Kessler, E. M., Bowen, C. E., Baer, M., Froelich, L., & Wahl, H. W. (2012). Dementia worry: A psychological examination of an unexplored phenomenon. *European Journal of Ageing*. <https://doi.org/10.1007/s10433-012-0242-8>
- Kinzer, A., & Suhr, J. A. (2016). Dementia worry and its relationship to dementia exposure, psychological factors, and subjective memory concerns. *Applied Neuropsychology: Adult*.  
<https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1030669>
- Kivipelto, M., Solomon, A., Ahtiluoto, S., Ngandu, T., Lehtisalo, J., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Nissinen, A., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A.,

- Strandberg, T., ... Soininen, H. (2013). The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.012>
- König, A., Satt, A., Sorin, A., Hoory, R., Toledo-Ronen, O., Derreumaux, A., Manera, V., Verhey, F., Aalten, P., Robert, P. H., & David, R. (2015). Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.012>
- Koppara, A., Wagner, M., Lange, C., Ernst, A., Wiese, B., König, H. H., Brettschneider, C., Riedel-Heller, S., Luppä, M., Weyerer, S., Werle, J., Bickel, H., Mösch, E., Pentzek, M., Fuchs, A., Wolfgruber, S., Beauducel, A., Scherer, M., Maier, W., & Jessen, F. (2015). Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.02.005>
- Kühlein, T., Maibaum, T., & Klemperer, D. (2018). „Quartäre Prävention“ oder die Verhinderung Nutzloser Medizin. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 94, 174–178.
- Kuhn, E., Moulinet, I., Perrotin, A., La Joie, R., Landeau, B., Tomadesso, C., Bejanin, A., Sherif, S., De La Sayette, V., Desgranges, B., Vivien, D., Poisnel, G., & Chételat, G. (2019). Cross-sectional and longitudinal characterization of SCD patients recruited from the community versus from a memory clinic: Subjective cognitive decline, psychoaffective factors, cognitive performances, and atrophy progression over time. *Alzheimer's Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0514-z>
- Kumagai, A. K. (2008). A conceptual framework for the use of illness narratives in medical education. In *Academic Medicine*. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3181782e17>
- La Joie, R., Perrotin, A., Egret, S., Pasquier, F., Tomadesso, C., Mézenge, F., Desgranges, B., de La Sayette, V., & Chételat, G. (2016). Qualitative and quantitative assessment of self-reported cognitive difficulties in nondemented elders: Association with medical help seeking, cognitive deficits, and  $\beta$ -amyloid imaging. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 5, 23–34.

<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.005>

- Lee, S. H., Kang, Y., & Cho, S. J. (2017). Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *Journal of Headache and Pain*. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0779-1>
- Lehman, R., Tejani, A. M., McCormack, J., Perry, T., & Yudkin, J. S. (2015). Ten Commandments for patientcentred treatment. In *British Journal of General Practice*. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X687001>
- Lehrner, J., Kogler, S., Lamm, C., Moser, D., Klug, S., Pusswald, G., Dal-Bianco, P., Pirker, W., & Auff, E. (2015). Awareness of memory deficits in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *International Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002245>
- Leicht, H., & Gertz, H. J. (2009). Methoden zur Erfassung von Krankheitseinsicht bei Alzheimerdemenz-eine kritische Übersicht. *Psychiatrische Praxis*. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1067433>
- Leyhe, T., Reynolds, C. F., Melcher, T., Linnemann, C., Klöppel, S., Blennow, K., Zetterberg, H., Dubois, B., Lista, S., & Hampel, H. (2017). A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. In *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.007>
- Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. In *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. In *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Lubitz, A. F., Eid, M., & Niedeggen, M. (2018). Complainer Profile Identification (CPI): properties of a new questionnaire on subjective cognitive complaints. *Aging*,

- Neuropsychology, and Cognition*. <https://doi.org/10.1080/13825585.2016.1267325>
- Luck, T., & Riedel-Heller, S. G. (2016). Prävention von Alzheimer-Demenz in Deutschland: Eine Hochrechnung des möglichen Potenzials der Reduktion ausgewählter Risikofaktoren. *Nervenarzt*. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-0045-1>
- Luck, Tobias, Roehr, S., Rodriguez, F. S., Schroeter, M. L., Witte, A. V., Hinz, A., Mehnert, A., Engel, C., Loeffler, M., Thiery, J., Villringer, A., & Riedel-Heller, S. G. (2018). Memory-related subjective cognitive symptoms in the adult population: Prevalence and associated factors - results of the LIFE-Adult-Study. *BMC Psychology*, *6*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40359-018-0236-1>
- Lyketsos, C. G., & Olin, J. (2002). Depression in Alzheimer's disease: Overview and treatment. *Biological Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01348-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01348-3)
- Mandecka, M., Budziszewska, M., Barczak, A., Peplonska, B., Chodakowska-Zebrowska, M., Filipek-Gliszczynska, A., Nesteruk, M., Styczynska, M., Barcikowska, M., & Gabryelewicz, T. (2016). Association between cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease, APOE genotypes and auditory verbal learning task in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-160176>
- Markova, H., Nikolai, T., Mazancova, A. F., Cechova, K., Sheardova, K., Georgi, H., Kopecek, M., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2019). Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-180630>
- Mayring, P. (2010). Qualitative Inhaltsanalyse. In *Handbuch Qualitative Forschung in der Psychologie*. [https://doi.org/10.1007/978-3-531-92052-8\\_42](https://doi.org/10.1007/978-3-531-92052-8_42)
- Mayring, P., & Fenzl, T. (2014a). 38.1 Was ist qualitative Inhaltsanalyse? Qualitative Inhaltsanalyse. *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung*. [https://doi.org/10.1007/978-3-531-18939-0\\_38](https://doi.org/10.1007/978-3-531-18939-0_38)
- Mayring, P., & Fenzl, T. (2014b). *QCAmap: A Software For Qualitative Content Analysis*. Alpen-Adria University Klagenfurt.

- Mayring, P., & Gahleitner, S. B. (2019). Qualitative Inhaltsanalyse. In *Handbuch qualitative Methoden in der Sozialen Arbeit*. <https://doi.org/10.2307/j.ctvhktjdr.31>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mehler, A., Uslu, T., & Hemati, W. (2016). *Text2voronoi: An Image-driven Approach to Differential Diagnosis*. <https://doi.org/10.18653/v1/w16-3212>
- Merema, M. R., Speelman, C. P., Foster, J. K., & Kaczmarek, E. A. (2013). Neuroticism (not depressive symptoms) predicts memory complaints in some community-dwelling older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.059>
- Merrill, D. A., Siddarth, P., Saito, N. Y., Ercoli, L. M., Burggren, A. C., Kepe, V., Lavretsky, H., Miller, K. J., Kim, J., Huang, S. C., Bookheimer, S. Y., Barrio, J. R., & Small, G. W. (2012). Self-reported memory impairment and brain PET of amyloid and tau in middle-aged and older adults without dementia. *International Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S1041610212000051>
- Merten, T. (2011). Beschwerdvalidierung bei der Begutachtung kognitiver und psychischer Störungen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245731>
- Mewton, L., Sachdev, P., Anderson, T., Sunderland, M., & Andrews, G. (2014). Demographic, clinical, and lifestyle correlates of subjective memory complaints in the Australian population. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.004>
- Mey, G., & Mruck, K. (2010). Handbuch Qualitative Forschung in der Psychologie. In *Handbuch Qualitative Forschung in der Psychologie*. <https://doi.org/10.1007/978-3-531->

92052-8

- Mey, G., & Mruck, K. (2011). Grounded-Theory-Methodologie: Entwicklung, Stand, Perspektiven. In *Grounded Theory Reader*. [https://doi.org/10.1007/978-3-531-93318-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-531-93318-4_1)
- Michalowsky, B., Kaczynski, A., & Hoffmann, W. (2019). Ökonomische und gesellschaftliche Herausforderungen der Demenz in Deutschland – Eine MetaanalyseThe economic and social burdens of dementia diseases in Germany—A meta-analysis. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02985-z>
- Minett, T. S. C., Dean, J. L., Firbank, M., English, P., & O'Brien, J. T. (2005). Subjective memory complaints, white-matter int lesions, depressive symptoms, and cognition in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1097/00019442-200508000-00005>
- Mitchell, A. J. (2008). The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2053>
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.04.014>
- Mogle, J., Muñoz, E., Hill, N. L., Smyth, J. M., & Sliwinski, M. J. (2019). Daily Memory Lapses in Adults: Characterization and Influence on Affect. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 74(1), 59–68. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx012>
- Mol, M., Carpay, M., Ramakers, I., Rozendaal, N., Verhey, F., & Jolles, J. (2007). The effect of percieved forgetfulness on quality of life in older adults; a qualitative review. In *International Journal of Geriatric Psychiatry* (Bd. 22, Nummer 5, S. 393–400). <https://doi.org/10.1002/gps.1686>
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., Ewers,

- M., Hampel, H., Klöppel, S., Rami, L., Reisberg, B., Saykin, A. J., Sikkes, S., Smart, C. M., Snitz, B. E., Sperling, R., van der Flier, W. M., Wagner, M., & Jessen, F. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. In *Alzheimer's and Dementia* (Bd. 13, Nummer 3, S. 296–311). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>
- Montejo, P., Montenegro, M., Fernández, M. A., & Maestú, F. (2011). Subjective memory complaints in the elderly: Prevalence and influence of temporal orientation, depression and quality of life in a population-based study in the city of Madrid. *Aging and Mental Health*. <https://doi.org/10.1080/13607863.2010.501062>
- Morimoto, S. S., Kanellopoulos, D., Manning, K. J., & Alexopoulos, G. S. (2015). Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.12669>
- Morris, R. G., & Hannesdottir, K. (2004). Loss of „awareness“ in Alzheimer's Disease. In *The Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease*.
- Müller-Gerards, D., Weimar, C., Abramowski, J., Tebrügge, S., Jokisch, M., Dragano, N., Erbel, R., Jöckel, K. H., Moebus, S., & Winkler, A. (2019). Subjective cognitive decline, APOE ε4, and incident mild cognitive impairment in men and women. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.01.007>
- Müller, P., & Müller, N. G. (2019). Screening auf Demenz. In *Versorgungs-Report Früherkennung*. <https://doi.org/10.32745/9783954664023-11/>
- Müller, S., Preische, O., Göpfert, J. C., Yañez, V. A. C., Joos, T. O., Boecker, H., Düzel, E., Falkai, P., Priller, J., Buerger, K., Catak, C., Janowitz, D., Heneka, M. T., Brosseron, F., Nestor, P., Peters, O., Menne, F., Schipke, C. G., Schneider, A., ... Laske, C. (2017). Tau plasma levels in subjective cognitive decline: Results from the DELCODE study. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08779-0>
- Munro, C. E., Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Papp, K. V., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Pascual-Leone, A., Sperling, R. A., Locascio, J. J., & Vannini, P. (2018). The Impact of Awareness of and Concern About Memory Performance on the Prediction of Progression

From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.04.008>

Norman, A. L., Woodard, J. L., Calamari, J. E., Gross, E. Z., Pontarelli, N., Socha, J., DeJong, B., & Armstrong, K. (2018). The fear of Alzheimer's disease: mediating effects of anxiety on subjective memory complaints. *Aging and Mental Health*. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1534081>

Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data.[Erratum appears in *Lancet Neurol.* 2014 Nov;13(11):1070]. *Lancet Neurology*.

Österberg, K., Skogsliden, S., & Karlson, B. (2014). Neuropsychological sequelae of work-stress-related exhaustion. *Stress*. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.862615>

Paradise, M. B., Glozier, N. S., Naismith, S. L., Davenport, T. A., & Hickie, I. B. (2011). Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, *11*(1), 108. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-108>

Pèrès, K., Helmer, C., Amieva, H., Matharan, F., Carcaillon, L., Jacqmin-Gadda, H., Auriacombe, S., Orgogozo, J. M., Barberger-Gateau, P., & Dartigues, J. F. (2011). Gender differences in the prodromal signs of dementia: Memory complaint and IADL-restriction. a prospective population-based cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110428>

Perrotin, A. (2012). Subjective Cognition and Amyloid Deposition Imaging. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.666>

Perrotin, A., La Joie, R., de La Sayette, V., Barré, L., Mézenge, F., Mutlu, J., Guilloteau, D., Egret, S., Eustache, F., & Chételat, G. (2017). Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's and Dementia*, *13*(5), 550–560. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.011>

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal*

- Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, Ronald C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Philipps, A., Müller, S., Preische, O., & Laske, C. (2017). Worries about Alzheimer's Disease and Subjective Cognitive Decline in Proxies of AD Patients and Controls. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000302>
- Ponds, R. W. H. M., Commissaris, K. J. A. M., & Jolles, J. (1997). Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population in the Netherlands. *International Journal of Aging and Human Development*. <https://doi.org/10.2190/MVQ1-WB58-875H-Y4X0>
- Potter, G. G., Hartman, M., & Ward, T. (2009). Perceived stress and everyday memory complaints among older adult women. *Anxiety, Stress and Coping*. <https://doi.org/10.1080/10615800802449610>
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. In *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Prvulovic, D., & Hampel, H. (2011). Ethical considerations of biomarker use in neurodegenerative diseases-A case study of Alzheimer's disease. In *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.11.009>
- Publishers, H. (2009). Operationalized Psychodynamic Diagnosis OPD-2 : Manual of Diagnosis and Treatment Planning. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*.
- Quinn, M. E., Johnson, M. A., Poon, L. W., & Martin, P. (1999). Psychosocial correlates of subjective health in sexagenarians, octogenarians, and centenarians. *Issues in Mental*

*Health Nursing*. <https://doi.org/10.1080/016128499248727>

- Rabin, L. A., Chi, S. Y., Wang, C., Fogel, J., Kann, S. J., & Aronov, A. (2014). Prospective memory on a novel clinical task in older adults with mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Neuropsychological Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.915855>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annual review of clinical psychology*, *13*, 369–396. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M., Buckley, R. F., Chételat, G., Dubois, B., Ellis, K. A., Gifford, K. A., Jefferson, A. L., Jessen, F., Katz, M. J., Lipton, R. B., Luck, T., Maruff, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., ... Sikkes, S. A. M. (2015). Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*(S1), S63–S86. <https://doi.org/10.3233/JAD-150154>
- Rabin, L., Jones, R. N., Tommet, D., Crane, P. K., Risacher, S. L., Saykin, A. J., Snitz, B. E., Amariglio, R., Rentz, D. M., Sperling, R. A., & Sikkes, S. A. M. (2017). LINKING MEASURES OF SUBJECTIVE COGNITION ACROSS INTERNATIONAL AGING STUDIES USING ITEM RESPONSE THEORY. *Alzheimer's & Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.07.696>
- Rami, L., Mollica, M. A., Garcfa-Sanchez, C., Saldafia, J., Sanchez, B., Sala, I., Valls-Pedret, C., Castellvi, M., Olives, J., & Molinuevo, J. L. (2014). The subjective cognitive decline questionnaire (SCD-Q): A validation study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *41*(2), 453–466. <https://doi.org/10.3233/JAD-132027>
- Rattanabannakit, C., Risacher, S. L., Gao, S., Lane, K. A., Brown, S. A., McDonald, B. C., Unverzagt, F. W., Apostolova, L. G., Saykin, A. J., & Farlow, M. R. (2016). The cognitive change index as a measure of self and informant perception of cognitive decline: Relation to neuropsychological tests. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-150729>
- Reid, L. M., & MacLulich, A. M. J. (2006). Subjective memory complaints and cognitive

- impairment in older people. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(5–6), 471–485. <https://doi.org/10.1159/000096295>
- Reid, M., Parkinson, L., Gibson, R., Schofield, P., D’Este, C., Attia, J., Tavener, M., & Byles, J. (2012). Memory complaint questionnaire performed poorly as screening tool: Validation against psychometric tests and affective measures. *Journal of Clinical Epidemiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.006>
- Reisberg, B., Ferris, S., & Crook, T. H. (1982). Signs, symptoms and course of age-associated cognitive decline. In *Alzheimer’s disease: A report of progress*.
- Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer’s disease: A selective review. In *Alzheimer’s Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1186/alzrt222>
- Rickenbach, E. H., Agrigoroaei, S., & Lachman, M. E. (2015). Awareness of Memory Ability and Change: (In)Accuracy of Memory Self-Assessments in Relation to Performance. *Journal of Population Ageing*. <https://doi.org/10.1007/s12062-014-9108-5>
- Ries, M. L., Jabbar, B. M., Schmitz, T. W., Trivedi, M. A., Gleason, C. E., Carlsson, C. M., Rowley, H. A., Asthana, S., & Johnson, S. C. (2007). Anosognosia in mild cognitive impairment: Relationship to activation of cortical midline structures involved in self-appraisal. *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070488>
- Roberts, J. L., Clare, L., & Woods, R. T. (2009). Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: A systematic review. In *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. <https://doi.org/10.1159/000234911>
- Rodríguez-Gómez, O., Abdelnour, C., Jessen, F., Valero, S., & Boada, M. (2015). Influence of Sampling and Recruitment Methods in Studies of Subjective Cognitive Decline. In *Journal of Alzheimer’s Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-150189>
- Rönnlund, M., Vestergren, P., Mäntylä, T., & Nilsson, L. G. (2011). Predictors of self-reported prospective and retrospective memory in a population-based sample of older

- adults. *Journal of Genetic Psychology*. <https://doi.org/10.1080/00221325.2010.538450>
- Rosenberg, A., Ngandu, T., Rusanen, M., Antikainen, R., Bäckman, L., Havulinna, S., Hänninen, T., Laatikainen, T., Lehtisalo, J., Levälahti, E., Lindström, J., Paajanen, T., Peltonen, M., Soininen, H., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Solomon, A., & Kivipelto, M. (2018). Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.006>
- Roth, M., Tomlinson, B. E., & Blessed, G. (1966). Correlation between scores for dementia and counts of „senile plaques“ in cerebral grey matter of elderly subjects [55]. In *Nature*. <https://doi.org/10.1038/209109a0>
- Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Fripp, J., Tochon-Danguy, H., Morandau, L., O'Keefe, G., Price, R., Raniga, P., Robins, P., Acosta, O., Lenzo, N., Szoeki, C., Salvado, O., Head, R., Martins, R., ... Villemagne, V. L. (2010). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007>
- Rueda, A. D., Lau, K. M., Saito, N., Harvey, D., Risacher, S. L., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Saykin, A. J., & Farias, S. T. (2015). Self-rated and informant-rated everyday function in comparison to objective markers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.09.002>
- Sachs-Ericsson, N., Joiner, T., & Blazer, D. G. (2008). The influence of lifetime depression on self-reported memory and cognitive problems: Results from the National Comorbidity Survey - Replication. *Aging and Mental Health*. <https://doi.org/10.1080/13607860801951739>
- Sáez-Fonseca, J. A., Lee, L., & Walker, Z. (2007). Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.004>
- Sánchez-Benavides, G., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Minguillon, C., Cacciaglia, R.,

- Gramunt, N., Falcon, C., Gispert, J. D., & Molinuevo, J. L. (2018). Brain and cognitive correlates of subjective cognitive decline-plus features in a population-based cohort. *Alzheimer's Research and Therapy*, *10*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0449-9>
- Sandström, A., Säll, R., Peterson, J., Salami, A., Larsson, A., Olsson, T., & Nyberg, L. (2012). Brain activation patterns in major depressive disorder and work stress-related long-term sick leave among Swedish females. *Stress*. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.646347>
- Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepens, N., Kölsch, H., Popp, J., Daamen, M., Psych, D., Gorris, D., Heneka, M. T., Boecker, H., Biersack, H. J., Maier, W., Schild, H. H., Wagner, M., & Jessen, F. (2012). Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1a8d>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease (Seminar). *Lancet (London, England)*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Schick Tanz, S., Schweda, M., Ballenger, J. F., Fox, P. J., Halpern, J., Kramer, J. H., Micco, G., Post, S. G., Thompson, C., Knight, R. T., & Jagust, W. J. (2014). Before it is too late: professional responsibilities in late-onset Alzheimer's research and pre-symptomatic prediction. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00921>
- Schirren, C. (2009). U. Lehr/H. Thomae: Formen seelischen Alterns. *Andrologia*. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1989.tb02408.x>
- Schmand, B., Jonker, C., Geerlings, M. I., & Lindeboom, J. (1997). Subjective memory complaints in the elderly: Depressive symptoms and future dementia. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.171.4.373>
- Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.1.121>

- Schmidtke, K. (1995). [Functional memory disorders. A study of 25 patients]. *Der Nervenarzt*.
- Schmidtke, Klaus, Pohlmann, S., & Metternich, B. (2008). The syndrome of functional memory disorder: Definition, etiology, and natural course. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318187ddf9>
- Schneider, N., & Yvon, C. (2013). A review of multidomain interventions to support healthy cognitive ageing. In *Journal of Nutrition, Health and Aging*. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0402-8>
- Schulze-Rauschenbach, S. C., Harms, U., Schlaepfer, T. E., Maier, W., Falkai, P., & Wagner, M. (2005). Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.410>
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Semkowska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30291-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30291-3)
- Senturk, G., Bilgic, B., Arslan, A. B., Bayram, A., Hanagasi, H., Gurvit, H., & Emre, M. (2017). Cognitive and anatomical correlates of anosognosia in amnesic mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S1041610216001812>
- Sichler, R. (2010). Hermeneutik. In *Handbuch Qualitative Forschung in der Psychologie*. [https://doi.org/10.1007/978-3-531-92052-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-531-92052-8_3)
- Slavin, M. J., Brodaty, H., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Trollor, J. N., Draper, B., & Sachdev, P. S. (2010). Prevalence and predictors of „subjective cognitive complaints“ in the sydney memory and ageing study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181df49fb>

- Slot, R. E. R., Sikkes, S. A. M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavado, E., Dardiotis, E., Guillo-Benarous, F., Hampel, H., Kochan, N. A., Lista, S., Luck, T., Maruff, P., Molinuevo, J. L., Kornhuber, J., Reisberg, B., Riedel-Heller, S. G., Risacher, S. L., Roehr, S., ... van der Flier, W. M. (2019). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's and Dementia*, *15*(3), 465–476. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>
- Slot, R. E. R., Verfaillie, S. C. J., Overbeek, J. M., Timmers, T., Wesselman, L. M. P., Teunissen, C. E., Dols, A., Bouwman, F. H., Prins, N. D., Barkhof, F., Lammertsma, A. A., Van Berckel, B. N. M., Scheltens, P., Sikkes, S. A. M., & Van Der Flier, W. M. (2018). Subjective Cognitive Impairment Cohort (SCIENCE): Study design and first results. *Alzheimer's Research and Therapy*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0390-y>
- Smart, C. M., Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rabin, L. A., Hudon, C., Gates, N., Ali, J. I., Arenaza-Urquijo, E. M., Buckley, R. F., Chetelat, G., Hampel, H., Jessen, F., Marchant, N. L., Sikkes, S. A. M., Tales, A., van der Flier, W. M., & Wesselman, L. (2017). Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations. In *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9342-8>
- Smith, J. A., & Osborn, M. (2015). Interpretative phenomenological analysis as a useful methodology for research on the lived experience of pain. *British Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1177/2049463714541642>
- Smolík, F., Stepankova, H., Vyhnálek, M., Nikolai, T., Horáková, K., & Matějka. (2016). Propositional density in spoken and written language of czech-speaking patients with mild cognitive impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. [https://doi.org/10.1044/2016\\_JSLHR-L-15-0301](https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-L-15-0301)
- Snitz, B. E., Lopez, O. L., McDade, E., Becker, J. T., Cohen, A. D., Price, J. C., Mathis, C. A., & Klunk, W. E. (2015). Amyloid- $\beta$  Imaging in Older Adults Presenting to a Memory Clinic with Subjective Cognitive Decline: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-150113>

- Snitz, B. E., Wang, T., Cloonan, Y. K., Jacobsen, E., Chang, C. C. H., Hughes, T. F., Kamboh, M. I., & Ganguli, M. (2018). Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.003>
- Snitz, B. E., Weissfeld, L. A., Cohen, A. D., Lopez, O. L., Nebes, R. D., Aizenstein, H. J., McDade, E., Price, J. C., Mathis, C. A., & Klunk, W. E. (2015). Subjective cognitive complaints, personality and brain amyloid-beta in cognitively normal older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.01.008>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Starkstein, S. E. (2014). Anosognosia in Alzheimer's disease: Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. In *Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.019>
- Stewart, R. (2012). Subjective cognitive impairment. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(6), 445–450. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283586fd8>
- Stocker, R. P. J., Khan, H., Henry, L., & Germain, A. (2017). Effects of sleep loss on subjective complaints and objective neurocognitive performance as measured by the immediate post-concussion assessment and cognitive testing. *Archives of Clinical Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx003>
- Stomrud, E., Hansson, O., Blennow, K., Minthon, L., & Londos, E. (2007). Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(2), 118–124. <https://doi.org/10.1159/000105017>
- Stone, J., Pal, S., Blackburn, D., Reuber, M., Thekkumpurath, P., & Carson, A. (2015).

Functional (Psychogenic) Cognitive Disorders: A Perspective from the Neurology Clinic. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(S1), S5–S17. <https://doi.org/10.3233/JAD-150430>

Takizawa, C., Thompson, P. L., Van Walsem, A., Faure, C., & Maier, W. C. (2014). Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: A systematic literature review of data across Europe and the United States of America. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-141134>

Tomita, T., Sugawara, N., Kaneda, A., Okubo, N., Iwane, K., Takahashi, I., Kaneko, S., & Yasui-Furukori, N. (2014). Sex-specific effects of subjective memory complaints with respect to cognitive impairment or depressive symptoms. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. <https://doi.org/10.1111/pcn.12102>

Tondelli, M., Barbarulo, A. M., Vinceti, G., Vincenzi, C., Chiari, A., Nichelli, P. F., & Zamboni, G. (2018). Neural correlates of anosognosia in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A multi-method assessment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00100>

Trull, T. J., & Ebner-Priemer, U. (2014). The Role of Ambulatory Assessment in Psychological Science. *Current Directions in Psychological Science*. <https://doi.org/10.1177/0963721414550706>

Tsapanou, A., Gu, Y., O'Shea, D. M., Yannakoulia, M., Kosmidis, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Stern, Y., & Scarmeas, N. (2017). Sleep quality and duration in relation to memory in the elderly: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet. *Neurobiology of Learning and Memory*. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.04.011>

Tsapanou, Angeliki, Vlachos, G. S., Cosentino, S., Gu, Y., Manly, J. J., Brickman, A. M., Schupf, N., Zimmerman, M. E., Yannakoulia, M., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Stern, Y., Scarmeas, N., & Mayeux, R. (2018). Sleep and subjective cognitive decline in cognitively healthy elderly: Results from two cohorts. *Journal of Sleep Research*. <https://doi.org/10.1111/jsr.12759>

Vaessen, T. J. A., Overeem, S., & Sitskoorn, M. M. (2015). Cognitive complaints in

obstructive sleep apnea. In *Sleep Medicine Reviews*.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.03.008>

Van Der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A. L., Prins, N., Lemstra, A. W., Bouwman, F. H., Teunissen, C. E., Van Berckel, B. N. M., Stam, C. J., Barkhof, F., Visser, P. J., Van Egmond, E., & Scheltens, P. (2014). Optimizing patient care and research: The Amsterdam dementia cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*.

<https://doi.org/10.3233/JAD-132306>

Van Der Flier, W. M., & Scheltens, P. (2018). Amsterdam dementia cohort: Performing research to optimize care. In *Journal of Alzheimer's Disease*.

<https://doi.org/10.3233/JAD-170850>

Van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI. *Neurology*, *91*(4), e300–e312.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005863>

Van Harten, A. C., Visser, P. J., Pijnenburg, Y. A. L., Teunissen, C. E., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., & Van Der Flier, W. M. (2013). Cerebrospinal fluid A $\beta$ 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimer's and Dementia*, *9*(5), 481–487. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.08.004>

van Oijen, M., de Jong, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2007). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.01.011>

Vanderschaeghe, G., Dierickx, K., & Vandenberghe, R. (2018). Review of the Ethical Issues of a Biomarker-Based Diagnoses in the Early Stage of Alzheimer's Disease. *Journal of Bioethical Inquiry*. <https://doi.org/10.1007/s11673-018-9844-y>

Vanderschaeghe, G., Vandenberghe, R., & Dierickx, K. (2019). Stakeholders' Views on Early Diagnosis for Alzheimer's Disease, Clinical Trial Participation and Amyloid PET Disclosure: A Focus Group Study. *Journal of Bioethical Inquiry*. <https://doi.org/10.1007/s11673-019-09901-9>

- Vannini, P., Amariglio, R., Hanseeuw, B., Johnson, K. A., McLaren, D. G., Chhatwal, J., Pascual-Leone, A., Rentz, D., & Sperling, R. A. (2017). Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *99*(March), 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.002>
- Verberk, I. M. W., Slot, R. E., Verfaillie, S. C. J., Heijst, H., Prins, N. D., van Berckel, B. N. M., Scheltens, P., Teunissen, C. E., & van der Flier, W. M. (2018). Plasma Amyloid as Prescreener for the Earliest Alzheimer Pathological Changes. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.25334>
- Verfaillie, S. C. J., Slot, R. E., Tijms, B. M., Bouwman, F., Benedictus, M. R., Overbeek, J. M., Koene, T., Vrenken, H., Scheltens, P., Barkhof, F., & van der Flier, W. M. (2018). Thinner cortex in patients with subjective cognitive decline is associated with steeper decline of memory. *Neurobiology of Aging*, *61*, 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.009>
- Verfaillie, S. C. J., Timmers, T., Slot, R. E. R., Van Der Weijden, C. W. J., Wesselman, L. M. P., Prins, N. D., Sikkes, S. A. M., Yaqub, M., Dols, A., Lammertsma, A. A., Scheltens, P., Ossenkoppele, R., Van Berckel, B. N. M., & Van Der Flier, W. M. (2019). Amyloid- $\beta$  load is related to worries, but not to severity of cognitive complaints in individuals with subjective cognitive decline: The science project. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*(JAN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00007>
- Verity, R., Kirk, A., O'Connell, M. E., Karunanayake, C., & Morgan, D. G. (2018). The Worried Well? Characteristics of Cognitively Normal Patients Presenting to a Rural and Remote Memory Clinic. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.267>
- Waldorff, F. B., Rishøj, S., & Waldemar, G. (2008). If you don't ask (about memory), they probably won't tell. *Journal of Family Practice*.
- Walker, T., Christensen, H., Mirheidari, B., Swainston, T., Rutten, C., Mayer, I., Blackburn, D., & Reuber, M. (2018). Developing an intelligent virtual agent to stratify people with cognitive complaints: A comparison of human-patient and intelligent virtual agent-patient interaction. *Dementia*. <https://doi.org/10.1177/1471301218795238>

- Wang, L., Van Belle, G., Crane, P. K., Kukull, W. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., & Larson, E. B. (2004). Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52568.x>
- Werner, P. (2003). Knowledge about symptoms of Alzheimer's disease: Correlates and relationship to help-seeking behavior. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1002/gps.1011>
- Westhoff, K., & Kluck, M.-L. (1998). Beispielgutachten aus der Rechtspsychologie. In *Psychologische Gutachten*. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-09583-6\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-662-09583-6_20)
- Willig, C. (2013). Introducing Qualitative Research in Psychology Third Edition. *Handbook of qualitative research*.
- Wolfgruber, S., Kleineidam, L., Wagner, M., Mösch, E., Bickel, H., Lühmann, D., Ernst, A., Wiese, B., Steinmann, S., König, H. H., Brettschneider, C., Luck, T., Stein, J., Weyerer, S., Werle, J., Pentzek, M., Fuchs, A., Maier, W., Scherer, M., ... Jessen, F. (2016). Differential Risk of Incident Alzheimer's Disease Dementia in Stable Versus Unstable Patterns of Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-160407>
- Wolfgruber, S., Polcher, A., Koppa, A., Kleineidam, L., Frölich, L., Peters, O., Hüll, M., Rüter, E., Wiltfang, J., Maier, W., Kornhuber, J., Lewczuk, P., Jessen, F., & Wagner, M. (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-161252>
- Wolfgruber, S., Wagner, M., Schmidtke, K., Frölich, L., Kurz, A., Schulz, S., Hampel, H., Heuser, I., Peters, O., Reischies, F. M., Jahn, H., Luckhaus, C., Hüll, M., Gertz, H. J., Schröder, J., Pantel, J., Rienhoff, O., Rüter, E., Henn, F., ... Jessen, F. (2014). Memory concerns, memory performance and risk of dementia in patients with mild cognitive impairment. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100812>
- World Health Organization. (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. In *The ICD-10 classification of mental and*

*behavioural disorders: Diagnostic criteria for research.*

World Health Organization (WHO). (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. *Geneva: World Health Organization.*

Wortmann, M. (2011). Global economic cost of dementia. *Alzheimer's & Dementia*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.1809>

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)

Zandi, T. (2004). Relationship between subjective memory complaints, objective memory performance, and depression among older adults. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. <https://doi.org/10.1177/153331750401900610>

Zwan, M. D., Villemagne, V. L., Doré, V., Buckley, R., Bourgeat, P., Veljanoski, R., Salvado, O., Williams, R., Margison, L., Rembach, A., Macaulay, S. L., Martins, R., Ames, D., Van Der Flier, W. M., Ellis, K. A., Scheltens, P., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2015). Subjective memory complaints in APOE  $\epsilon$ 4 carriers are associated with high Amyloid- $\beta$  Burden. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-150446>

**Anhang A:**

**Tabelle 15.** Qualitative Kategorien (R. F. Buckley, Saling, Ellis, et al., 2015)

<b>Definition und Beschreibung der SCD Kategorien (deutsche Übersetzung)</b>	
<b>Erhöhte Häufigkeit von Gedächtnisaussetzern (Fehlern)</b>	Subjektives Erleben einer Zunahme der Häufigkeit von Gedächtnisfehlern. Hiermit ist die rein subjektive Einschätzung der Häufigkeit gemeint. Als Zeichen für die Wahrnehmung einer erhöhten Häufigkeit können Verbalisationen wie „oft“, „häufig“, „immer“, „die ganze Zeit über“ gelten. Während Verbalisationen wie „selten“, „fast nie“, oder „manchmal“ als ein Zeichen für eine seltene und weniger intrusive Erfahrung erachtet werden können.
<b>Eine Empfindung der Predomination und wachsende Sorgen über Gedächtnisstörungen</b>	Eine Empfindung der Predomination und wachsender Sorgen wird in Phrasen offenbar wie „es passierte ein paar Mal am Tag, allermindestens“, in denen die Häufigkeit von Gedächtnisfehlern betont wird mit einer Betonung auf Sorgen. Dieses Thema wird auch ausgedrückt durch Hinweise von Beängstigung wie „Ich habe das ganze Haus auf den Kopf gestellt um es zu finden.“. Aussagen über wachsende Sorgen sind oft verbunden mit einer Wahrnehmung von gesteigerter Häufigkeit wie „es wird sicherlich heute passieren“ oder „Ich kann mich nicht wirklich daran erinnern. Aber ich vermute es ist eine lange Zeit her.“
<b>Situationsbezogene Fehler/Aussetzer</b>	Dieses Thema befasst sich mit Gedächtnisfehler, die in bestimmten Situationen auftreten. Diese Situationen beinhalten eine hohe Anforderung an das Gedächtnis wie z.B. Reisen ins Ausland, Organisation und Leitung mehrtägiger Seminare etc., in denen es die Situation erfordert, dass die betroffene Person konstant online ist. Ein Beispiel für diesen Typen der Antwort ist „Es tritt nicht auf, wenn ich zu Hause bin, aber ich mache alle verrückt, wenn ich ins Ausland fahre.“ Eine andere Möglichkeit sind Situationen mit einem niedrigen Stresslevel und einem hohen Grad habitueller Handlungen, zum Beispiel „Besonders wenn ich in der Garage bin. Ich lege Dinge an einen bequemen Ort und vergesse dann wo ich sie hingelegt habe.“
<b>Relative Abwesenheit von räumlich-zeitlichen Kontextinformationen</b>	Die Fähigkeit spezifische Kontextinformationen einer Episode zu erinnern. Antworten werden dichotomisiert in detailreich und detailarm. Sind die Antworten reich oder arm an spezifischen Details. Antworten werden als detailarm betrachtet, wenn keine Details angegeben werden können: ( <i>Wann war es das letzte Mal, dass es ihnen passierte?</i> ) Lacht. „Um, oh, vielleicht uh .. oh, vielleicht war es, oh, möglicherweise heute.“ ( <i>Können sie mir mehr über das Ereignis erzählen?</i> ) „Ich weiß nicht!“ Lacht. „Ich weiß nicht!“
<b>Aufwändige Bewältigungsstrategien</b>	Dieses Thema beinhaltet die Anstrengungen eine Strategie zur Kompensation von Gedächtnisstörungen zu nutzen. Kompensationen für Gedächtnisstörungen werden

	<p>dichotomisiert in adaptive, welche die Aktivitäten des täglichen Lebens erleichtern und nicht adaptive Bewältigungsstrategien, die belastend sind.</p> <p>Eine adaptive Bewältigungsstrategie wird durch Phrasen wie „Lege es nicht ab, lege es zurück.“ Belastende Strategien beinhalten Beispiele wie „Ich lasse Dinge da, wo ich sie sehen kann.“ In Zusammenhang mit dieser Strategie werden Papiere und Objekte auf dem Tisch und Boden gestapelt. Alternativ kann eine belastende Strategie darin bestehen, zunehmende Abhängigkeit von Anderen zu berichten. „Wenn ich etwas verloren habe, frage ich meine Frau wo es ist?“</p>
<b>Ablehnende Haltung</b>	<p>Das Auftreten einer ablehnenden Haltung konstituiert dieses Thema. Unter einer ablehnenden Haltung werden verstanden: Verteidigung, Rationalisierung oder Rechtfertigungen. Unter Verteidigung wird verstanden, wenn der Wert einer zu erinnernden Aktivität oder Zieles gemindert wird. „Wenn ich es nicht finden, dann vergesse ich es, weil ich das Gefühl habe, es ist verschwendete Zeit.“ Rationalisierung und Rechtfertigungen sind evident, wenn Gedächtnisstörungen verklärt werden oder ... Zum Beispiel, „Man wird verrückt im Alter“.</p>
<b>Aufmerksamkeitsschwankungen und Vagheit</b>	<p>Die Unfähigkeit den Aufmerksamkeitsfokus auf relevante Stimuli zu richten wird als Aufmerksamkeitsschwankung/Vagheit bezeichnet. Dieses Thema bezieht sich nicht auf eine Vagheit der klinischen Symptomatik. Es bezieht sich auf selbst berichtete Beispiele, die einen Verlust des Aufmerksamkeitsfokus nahelegen. Die am häufigsten selbst berichteten Beispiele für dieses Thema treten in Zusammenhang mit Multitasking, Desinteresse oder Verlust des Aufmerksamkeitsfokus auf. Zum Beispiel: „Ich denke es geschah, weil ich sehr beschäftigt war“ und „Ich habe versucht drei oder vier Dinge gleichzeitig zu erledigen.“ Die Folgenden sind Beispiele für Vagheit oder Geistesabwesenheit: „Ich war irgendwie unkonzentriert, ...“</p>
<b>Einfluss der Gedächtnisstörungen auf Affekte</b>	<p>Einfluss auf Affekt meint wie sich Gedächtnisfehler auswirken auf den Affekt der Person. Es bezieht sich nicht auf die Valenz des Einflusses. Ausdrücke können die gesamte Tonleiter der emotionalen Ausdrücke umfassen, von wiederholendem Lachen, über Ausdrücke der Frustration, Ärger oder Stress. Zum Beispiel: „Ich bin sehr frustriert.“</p>
<b>Voranschreiten der Erkrankung</b>	<p>Dieses Thema beschäftigt sich mit der Wahrnehmung, dass die Gedächtnisstörungen allmählich fortschreiten. Zum Beispiel: „Es hat wahrscheinlich vor Jahren begonnen und es ist schlecht jetzt und wird immer und immer schlimmer. Schlimmer als jemals zuvor.“</p>
<b>Übermäßiges Zustimmung</b>	<p>Übermäßiges Zustimmung ist charakterisiert durch manchmal schrille und überinklusive Beschreibungen eines sehr schlechten Gedächtnisses einschließlich mehrerer kognitiven Domänen.</p>

	<p>Ein Beispiel für überinklusive Beschwerden ist (multiple Beschwerden sind unterstrichen): „<u>Ich habe vergessen zu essen.</u> Ich hatte kein Frühstück, weil ich nicht hungrig bin und <u>ich habe meinen Sinn für Geschmack und Geruch verloren.</u> Und <u>ich habe vergessen wie man kocht.</u>“</p>
<p><b>Abhängigkeit</b></p>	<p>Abhängigkeit bedeutet der Ausdruck eines Verlassens auf andere, um funktionelle Lücken zu schließen, die Folgen von Gedächtnisverlust sind. Zum Beispiel: „Gewöhnlich, frage ich meinen Mann, mir zu helfe und es für mich zu finden.“</p>
<p><b>Einfluss von Affekten auf die Gedächtnisstörung</b></p>	<p>Der Einfluss von Affekten auf das Gedächtnis schließt Gedächtnisstörungen ein, die im Kontext eines Ereignisses auftreten, welche beunruhigend sind. Die Sichtbarkeit (salience) des Gedächtnisfehlers wird durch psychosoziale Faktoren verstärkt. Zum Beispiel, „Als ich gestresst war in der Zeit, war ich Hoffnungslos.“</p>

**Anhang B**

Die vorliegende Dissertation basiert auf drei Originalpublikationen (siehe S.69). Da aus urheberrechtlichen Gründen nicht für alle Publikationen die Erlaubnis zur digitalen Veröffentlichung vorliegt, sind die Original-Publikationen nicht Teil der Online-Version dieser Dissertation. Die Originalartikel sind online bei den jeweiligen Verlagen verfügbar (siehe untenstehende Referenzen).

Miebach, L., Wolfsgruber, S., Frommann, I., Buckley, R., & Wagner, M. (2018). Different Cognitive Complaint Profiles in Memory Clinic and Depressive Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(4), 463–475. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.10.018>

Miebach, L., Wolfsgruber, S., Frommann, I., Fließbach, K., Jessen, F., Buckley, R., & Wagner, M. (2019). Cognitive complaints in memory clinic patients and in depressive patients: an interpretative phenomenological analysis. *The Gerontologist*, 59(2), 290-302. <https://doi.org/10.1093/geront/gnx208>

Miebach, L., Wolfsgruber, S., Polcher, A., Peters, O., Menne, F., Luther, K., ... & Buerger, K. (2019). Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0515-y>