

Aus der Klinik für Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**MMSE-Präprogressionsrate als potentieller Prädiktor des kognitiven und
funktionellen Progresses der Alzheimer-Demenz**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Kerim Gherib

aus
Dortmund
Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Inga Zerr

II. Berichterstatter: PD Dr. med. Bernhard Kis

Tag der mündlichen Prüfung: 31.05.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „MMSE-Präprogressionsrate als potentieller Prädiktor des kognitiven und funktionellen Progresses der Alzheimer-Demenz“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Morbus Alzheimer	1
1.2 Diagnose und Diagnostik	2
1.2.1 Diagnosekriterien	2
1.2.2 Diagnostische Biomarker und verlaufsprädiktive Biomarker	2
1.3 Verlaufsformen des Morbus Alzheimer	3
1.4 Therapieoptionen des Morbus Alzheimer.....	4
1.5 Histologische Veränderungen des Morbus Alzheimer	5
1.6 Risikofaktoren der sporadischen Alzheimer-Demenz	5
1.7 MMSE-Präprogressionsrate nach Doody als möglicher klinischer prädikativer Biomarker.....	7
1.8 Fragestellung der Doktorarbeit	8
2. Methodik	8
2.1 Die rpAD-Studie	8
2.2 Methodik der Präprogressionsraten-Bestimmung.....	11
2.3 Die Statistische Auswertung.....	12
3. Ergebnisse.....	14
3.1 Deskriptive Statistik des Gesamtpatientenkollektivs	14
3.2 Ergebnisse der univariaten Analysen	34
3.3 Ergebnisse der multivariaten Analyse	45
3.4 Nähere Charakterisierung der unterschiedlichen PPR-Verlaufsgruppen.....	57
4. Diskussion.....	80
4.1 Diskussion des Patientenkollektivs.....	80
4.2 Diskussion der univariaten Ergebnisse.....	81
4.3 Diskussion der multivariaten Ergebnisse.....	82
4.4 Die Bedeutung der Ergebnisse für die Forschung und den klinischen Alltag.....	84
4.4.1 Die Bedeutung für die Forschung.....	84
4.4.2 Die Bedeutung für den klinischen Alltag	85
4.5 Diskussion der beiden Gruppen	85
4.6 Stärken und Schwächen der Studie.....	87
5 Zusammenfassung.....	89
6 Literaturverzeichnis	92
7 Abkürzungsverzeichnis	99
8 Anhang.....	100
8.1 Ergebnisse der univariaten Analyse	100

1 Einleitung

1.1 Morbus Alzheimer

Nach Schätzungen der World Health Organization sind etwa 35,6 Millionen Menschen weltweit von einer Demenz betroffen. Mehr als der Hälfte liegt ein Morbus Alzheimer (Duthey 2013) zugrunde. Da diese so häufig vorkommende und lebensschneidende Erkrankung bisher nicht vollständig verstanden ist, ist die weitere Erforschung dieser Erkrankung wichtig, um die Früherkennung, Vorhersagen über den Krankheitsverlauf und neue Therapien zu ermöglichen und zu optimieren.

Der Morbus Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung, die im Jahre 1907 von Alois Alzheimer erstmalig beschrieben wurde (Cipriani et al. 2011).

Die typische Symptomatik umfasst frühzeitig auftretende Gedächtnisstörungen. Zusätzlich zeigen sich häufig visuokonstruktive Störungen und Orientierungsstörungen. Zumeist bestehen eine Anosognosie und charakteristischerweise eine gute Fassade. Ein weiteres häufiges Symptom sind Schlafstörungen. Vor allem im mittleren bis letzten Erkrankungsstadium können Sprachstörungen hinzutreten. Anfangs sind es vereinzelte Wortfindungsstörungen, die mit der Zeit zunehmen. Extreme Manifestationen sind schwere Aphasien und Dysarthrien. Auch praktische Fähigkeiten sind durch die Krankheit betroffen. Patienten bieten mitunter ideatorische und ideomotorische Apraxien. Des Weiteren gesellen sich psychiatrische Symptome dazu. Aggression, Depression und Antriebsstörung bis hin zur Apathie in den späten Stadien sind nicht selten (Mega et al. 1996; Lyketsos et al. 2000; Lyketsos et al. 2002).

1.2 Diagnose und Diagnostik

1.2.1 Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien des Morbus Alzheimer unterliegen ständigen Modifikationen. Die auch heute noch sehr häufig verwendeten Kriterien entstammen dem National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association von 1984 (NINCDS – ADRDA) (McKhann et al. 1984) und beruhen auf rein klinischen Parametern. Ohne histologische Aufarbeitung ist maximal eine wahrscheinliche Diagnose möglich.

Aktuelle Diagnosekriterien gehen mehr auf Klinik und Biomarker ein (Dubois et al. 2014). Die IWG (International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease) schlägt vor, dass die Diagnose Alzheimer sich auf zwei Punkte stützt: Erstens eine Gedächtnisstörung, die nicht typisch für eine non-Alzheimer-Demenz ist, sowie zweitens typische Veränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) (Atrophie, vorwiegend im temporalen Bereich oder des Hippocampus) oder ein positives PET (F-2-fluoro-2-deoxy-D-Glucose Positronen-Emissions-Tomographie [FDG PET] oder C-labelled-Pittsburgh compound B PET [PiB PET]) oder ein für M. Alzheimer auffälliger Liquor (Dubois et al. 2014). Bei der Liquordiagnostik gelten hohe Gesamt-Tau-Werte, hohe Phospho-Tau-Werte, eine erniedrigte Amyloid- β 1-42-Konzentration und Amyloid- β -ratio als pathologisch (Snider et al. 2009). Zur Objektivierung von Gedächtnisstörungen hat sich die CERAD-Testbatterie als sehr hilfreich herausgestellt (Morris et al. 1989; Wolfsgruber et al. 2014).

Als Schweregrad-Einteilung dient bisher immer noch das von Folstein 1975 vorgestellte Mini Mental Status Exam (Folstein et al. 1975).

1.2.2 Diagnostische Biomarker und verlaufsprädiktive Biomarker

Die momentan vorherrschenden diagnostischen Biomarker werden grob in zwei Kategorien eingeteilt –in bilddiagnostische Biomarker und in Labor- bzw. Liquormarker. Zu den

bilddiagnostischen Biomarkern werden MRT und PET gezählt. Im MRT gelten temporoparietale, entorhinale und hippocampale Atrophien als typisch. Beim PET werden zwei Methoden unterschieden. Erstens die F-2-fluoro-2-deoxy-D-Glucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG PET) und zweitens die C-labelled-Pittsburgh compound B Positronen Emissions Tomographie (PiB PET). Mittels des FDG PET wird der Glukose-Metabolismus in verschiedenen Bereichen des Gehirns sichtbar gemacht. Für Morbus Alzheimer würde ein Hypometabolismus im Bereich temporaler Entitäten sprechen. Die PiB PET hingegen veranschaulicht die Amyloid-Plaque-Belastung des zentralen Nervensystems. Bei den liquordiagnostischen Biomarkern werden hohe Tau-Werte, hohe Phospho-Tau-Werte, niedrige Amyloid- β 1-42-Werte und eine niedrige Amyloid- β -ratio als pathologisch eingestuft (Hansson et al. 2006).

Bisher sind keine Biomarker bekannt, die den Verlauf der Alzheimer-Demenz (AD) korrekt vorhersagen. Doody et al. beschrieben 2001 die sog. Präprogressionsrate, die mit dem zukünftigen Verlauf eines Patienten korrelierte (Doody et al. 2001).

Momentan wird dieser Bereich rege beforscht. Neben der Präprogressionsrate (Doody et al. 2001) existieren noch weitere Ansätze, z.B. Serum non-Ceruloplasmin Kupfer (Squitti et al. 2014) oder radiologische Ansätze, bei denen die hippocampale und entorhinale Atrophie gemessen wird (Devanand et al. 2007). Ceruloplasmin ist ein Glykoprotein, das Bindungs- und Transportfunktionen für Kupfer besitzt. Diese Studien beschränken sich allerdings auf Patienten mit bereits bekanntem *Mild Cognitive Impairment*.

1.3 Verlaufsformen des Morbus Alzheimer

Neben einer sporadischen Form der AD (Alzheimer-Demenz) existieren noch familiäre Formen, die auf Mutationen in einem von 3 Genen zurückzuführen sind (Presenilin 1, Presenilin 2 oder im Amyloid-Precursor-Protein Gen). Die familiäre Form ist vor allem für die früh auftretende AD (*Early Onset* Alzheimer-Demenz) verantwortlich. Allerdings sind hereditäre Formen äußerst selten (Bird 1993).

Daneben unterscheidet man einen M. Alzheimer mit frühem (*Early Onset*) und spätem (*Late Onset*) Beginn. Bei Patienten die jünger als 65 sind, spricht man von einer *Early Onset* AD.

Patienten mit *Early Onset AD* sind in der Regel zwischen 30 und 60 Jahre alt. Bei Patienten, die älter als 65 sind, spricht man von einer *Late Onset AD* (Bekris et al. 2010).

Nach Murray (2011) existieren darüber hinaus neuropathologische Einteilungen. Diese werden in drei Formen differenziert. Die häufigste ist die typische oder klassische AD. Braak unterteilte die klassische AD bereits 1999 in drei weitere Stadien. Stadium I und II sind dabei die transentorhinalen Stadien. Stadium III und IV die limbischen Stadien. Stadium V und VI sind die neokortikalen Stadien. Zusätzlich existieren noch eine Hippocampus aussparende Form und eine limbisch dominante Form, die v.a. die limbische Region betrifft. Die Hippocampus aussparende Form und die limbisch dominante Form addieren sich zu etwa 25% aller Fälle (Murray et al. 2011).

Weiterhin ist die AD durch unterschiedliche Verlaufsgeschwindigkeiten charakterisiert. Es wird ein klassischer Verlauf von einem rapiden Verlauf unterscheiden. Beim klassischen Verlauf nimmt der MMSE circa 3 Punkte pro Jahr ab (Salmon et al. 1990; Morris et al. 1993; Clark et al. 1999; Goldberg 2007) und der Tod tritt nach circa 8 Jahren ein (Morris et al. 1993). Eine feste Definition eines „rapiden Progresses“ existiert nicht. Zumeist wird ein MMSE-Verfall von 6 Punkten pro Jahr vorgeschlagen (Soto et al. 2008; Schmidt et al. 2011).

1.4 Therapieoptionen des Morbus Alzheimer

Zu den aktuell existierenden Therapieoptionen gehören Acetylcholinesterase-Inhibitoren (z.B. Donepezil, Rivastigmin) und ein NMDA-Rezeptor-Antagonist (Memantine). Bei beiden Substanzklassen handelt es sich um eine symptomatische Therapie, die eine zeitlich begrenzte kognitive Verbesserung bewirkt (Vidal et al. 2008). Während Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei leichter bis mittlerer Demenz verwendet wird, werden die NMDA-Rezeptor-Antagonisten ab mittlerer bis schwerer Demenz eingesetzt. Die MEMAGE Studie hat gezeigt, dass eine Kombination beider Substanzklassen synergistisch wirkt (Gareri et al. 2014).

1.5 Histologische Veränderungen des Morbus Alzheimer

Histologisch finden sich drei Auffälligkeiten bei der Alzheimer-Demenz, erstens β -Amyloid-Plaques, zweitens Neurofibrillen im Zytoplasma der Neuronen und drittens eine generelle Atrophie des zentralen Nervensystems. Die Neurofibrillen enthalten hyperphosphoryliertes Tau-Protein. Das Tau-Protein dient normalerweise der Stabilisierung des Mikrotubuliapparates der Zelle (Braak et al. 1999). Bei der Alzheimer-Demenz kommt es durch einen bisher ungeklärten Mechanismus zu einer Hyperphosphorylierung des Tau und somit zu einer Dissoziation des Zytoskeletts. Auf diese Weise füllen sich die Zellen mit den Fibrillen und degenerieren bis zum Zelluntergang. Über diesen Mechanismus kommt es zur Abnahme der Neuronendichte und darüber zur Atrophie.

Die β -Amyloid-Plaques enthalten einen Kern, der aus fehlgespaltenem Amyloid besteht, welches aus dem Amyloid Precursor Protein entsteht. Die zwei wichtigsten Formen sind, $A\beta$ 1-40 und $A\beta$ 1-42. Das pathologische Agens scheint $A\beta$ -42 zu sein (Butterfield und Boyd-Kimball 2004), das auch als Biomarker Verwendung findet.

1.6 Risikofaktoren der sporadischen Alzheimer-Demenz

Die Kenntnis über Risikofaktoren einer Erkrankung gehört mit zu den wichtigsten Informationen zum Verständnis der Pathogenese, aber auch als Ansatz zur Prävention. Durch konsekutives Ausschalten der Risikofaktoren sind im präventiven Rahmen, Reduktionen der Prävalenz möglich. Zu den Risikofaktoren zählen Rauchen, Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes, wenig körperliche Bewegung, ein niedriger Ausbildungsstand und Depressionen. Nach einer Studie von Chen et al. führt eine Kombination von mehreren Risikofaktoren zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, an subjektiven Gedächtnisstörungen und später an Alzheimer zu erkranken (Chen et al. 2014).

Ein weiterer Risikofaktor ist ein genetischer Polymorphismus des Apolipoprotein ϵ -Gens (Apo ϵ). Es handelt sich um einen Lipidcarrier, der eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel hat. Das Apolipoprotein ϵ wird unter anderem in der Leber, der Niere und dem Gehirn exprimiert. Es existieren 3 wichtige Polymorphismen. Dazu zählen Apo ϵ 2, Apo ϵ 3 und Apo

ϵ 4. Je nach Apo ϵ Isoform wird die Amyloid β Aggregation unterschiedlich reguliert (Verghese et al. 2013). Während Apo ϵ 3 mit einem durchschnittlichen Risiko einhergeht, ist nach aktueller Forschungslage davon auszugehen, dass das Apo ϵ 2 das Risiko senkt und das Apo ϵ 4 das Risiko für eine Alzheimer-Demenz erhöht (Liu et al. 2013). Da im Genom jeweils zwei Allele existieren, sind unterschiedliche Kombinationen der Apo ϵ Isoformen möglich. Insbesondere aber haben Studien eine synergistisch negative Wirkung des Apo ϵ 4 und Diabetes Typ 2 gezeigt (Irie et al. 2008).

Des Weiteren können sich auch Typ 2-Diabetes, Schädeltraumen sowie ischämische und hämorrhagische Apoplexe mit einem erhöhten AD Risiko in Verbindung bringen lassen (Leibson et al. 1997; Ott et al. 1999; Desmond et al. 2000; Lye und Shores 2000; Luchsinger et al. 2001).

Als zusätzlicher Risikofaktor kommt noch die Erkrankung innerhalb der Familie hinzu. Familiäre Analysen haben gezeigt, dass bei zwei oder mehr erkrankten Angehörigen ersten Grades das Risiko, an Alzheimer zu erkranken signifikant steigt, besonders bei zusätzlichen Apo ϵ 4 Allel Trägern erhöht sich das Risiko noch stärker (Huang et al. 2004).

Die Arbeitsgemeinschaften der rpAD-Studie konnten in den letzten Jahren weitere Erkenntnisse liefern. Daraus geht hervor, dass die Polymorphismen in CST3 und EXOC3L2, sowie das Fehlen des Apo ϵ 4 Allels mit einem aggressiveren und schnelleren Verlauf der AD einhergehen (Schmidt et al. 2012). Die Apo ϵ Konzentration im Liquor deutet nicht auf einen validen Marker für die kognitiven, funktionalen oder motorischen Veränderungen hin (Schmidt et al. 2014a; Schmidt et al. 2014b).

Die Prion Protein Konzentration in Plasma und Liquor zeigten keine Assoziation mit dem AD Verlauf (Schmidt et al. 2013a; Schmidt et al. 2014c).

Übersicht der Risikofaktoren:

Rauchen
Übergewicht
Hypertonus
wenig körperliche Bewegung
Depressionen
niedriger Ausbildungsstand
Apo ε 4 Status
an Alzheimer erkrankte Angehörige
Schädeltrauma
Apoplex
Diabetes Typ 2

Tabelle 1: Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz

1.7 MMSE-Präprogressionsrate nach Doody als möglicher klinischer prädikativer Biomarker

Die Präprogressionsrate (PPR) wurde von Doody et. al. im Jahre 2001 erstmals beschrieben. Errechnet wird sie aus dem MMSE bei der Erstuntersuchung minus dem letzten gesunden MMSE-Wert (entnommen aus der Normwerte Tabelle), geteilt durch die Zeit in Jahren, die zwischen der Erstsymptomatik und der Erstuntersuchung liegen. Es zeigten sich Assoziationen zwischen der PPR und dem zukünftigen kognitiven Verfall. Bisher wurde die PPR mehrfach an ihren Patientenkollektiven getestet und nicht von anderer Seite sicher verifiziert (Doody et al. 2001; Doody et al. 2010; Rountree et al. 2012). Nach gründlicher Literatur-Recherche fand sich lediglich eine Studie mit einer kurzen Follow-Up-Zeit von nur einem Jahr (Schmidt et al. 2013b). Dabei wurde nur eine Korrelation der PPR mit einem Abfall des iADL vorgefunden. Die Kollektive dieser Arbeit und der Arbeit von Schmidt et al. überlappen sich dabei. Die Unterschiede liegen dabei im vergrößerten Patientenkollektiv, einer längeren Nachbeobachtungszeit und einer Miteinbeziehung der CERAD Tests in die statistische Analyse.

1.8 Fragestellung der Doktorarbeit

Diese Arbeit untersucht die Präprogressionsrate bei Morbus Alzheimer als potentiellen prognostischen Biomarker: Kann die bei Diagnosestellung errechnete MMSE-Präprogressionsrate den Verlauf auf verschiedenen körperlichen und funktionellen Skalen im Rahmen der Alzheimer-Demenz vorhersagen? Dabei steht ein großes Kollektiv mit langjährig dokumentierten Nachuntersuchungen und einer Vielzahl unterschiedlicher kognitiver, funktionaler und motorischer Skalen zur Verfügung.

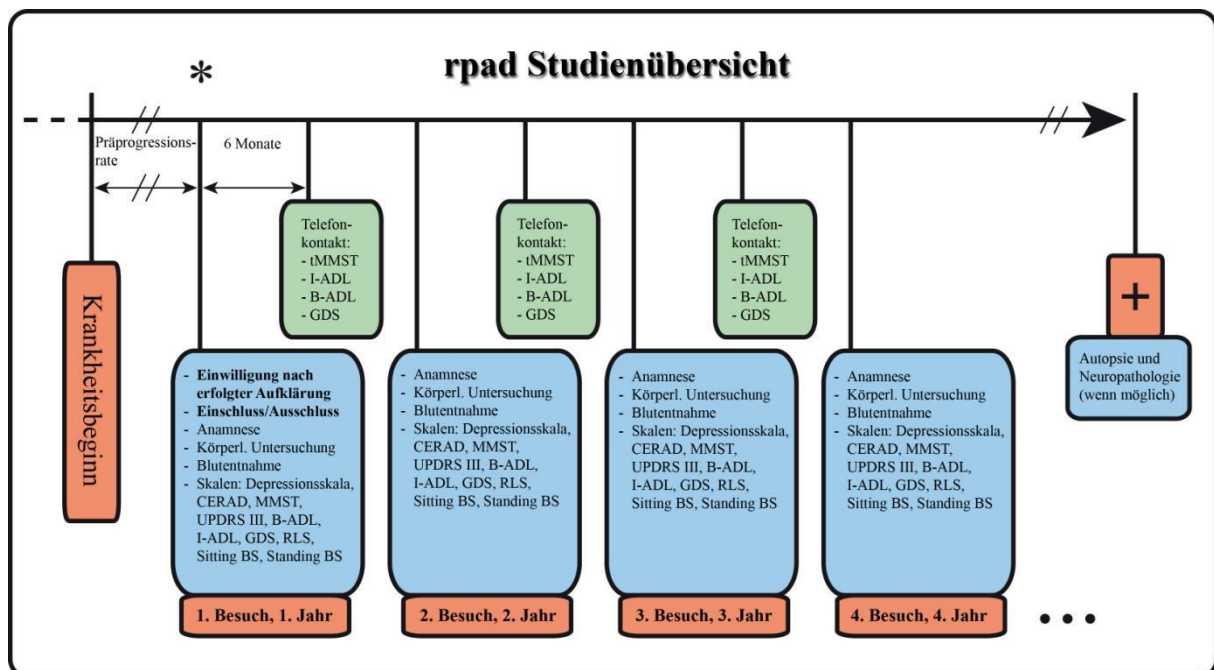
2. Methodik

2.1 Die rpAD-Studie

Die Daten auf welchen diese Arbeit beruht, entstammen der Göttinger rpAD-Studie (rapid progressive Alzheimer's Disease). Dabei handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie zur Klassifizierung von Verläufen des M. Alzheimer. Bei dem ersten Patientenkontakt wird eine ausführliche Anamnese erhoben. Dabei werden folgende Punkte abgefragt: Erste Symptome der Erkrankung, Fähigkeitenverlust (mit Schätzung der Dauer), geschätzte bisherige Dauer der Erkrankung, Komorbiditäten, familiäre Erkrankungen, Verwandte mit Demenz Formen (mit Angabe des Erkrankungsbeginns und deren Alters), aktuelle Symptomatik, momentane Einschränkungen.

Weiterhin wird eine neurologische Untersuchung durchgeführt, Blut asserviert und verschiedene Skalen erhoben: Depressionsskala, CERAD-Plus Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), GDS (Global Deterioration Scale nach Reisberg), iADL (instrumental Activities of Daily Living), bADL (basic Activities of Daily Living nach Lawton, Brody), UPDRS (Unified Parkinson Disease Scale Section III).

6 Monate nach der Untersuchung wird der telefonische Kontakt zum Patienten gesucht. Dabei wird erneut eine Anamnese erhoben, die sich auf Änderung seit der letzten Untersuchung bezieht. Grafik 1 veranschaulicht das Studiendesign.



Grafik 1: Schematischer Überblick über die Studie; tMMST= telefonisches Mini Mental Status Exam; I-ADL= instrumental Activities of Daily Living; B-ADL= basic Activities of Daily Living; GDS= Global Deterioration Scale; CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Testbatterie; RLS= Reaction Level Scale; Sitting BS= Sitting Balance Score; Standing BS= Standing Balance Score

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen den modifizierten Kriterien nach Dubois (Dubois et al. 2007). Tabellen 2, 3 und 4 zeigen eine Auflistung dieser Kriterien

Einschlusskriterien – alle müssen erfüllt sein

- Störung muss mindestens 6 Monate bestehen
 - Gedächtnisstörungen müssen in Tests objektivierbar sein
 - Gedächtnisstörung kann alleine auftreten oder in Kombination mit weiteren Symptomen entweder initial oder im Verlauf der Alzheimer-Demenz
-

Tabelle 2: Übersicht der Haupteinschlusskriterien

Einschlusskriterien – mindestens eins muss erfüllt sein

- Atrophie des temporalen Hirnlappens (Volumenverlust der Hippocampi, des entorhinalen Kortex oder der Amydala. Vorzugsweise im MRT ausgewertet mittels eines Scorings oder einer Volumetrie)
 - für Alzheimer auffälliger Liquor (niedriges Amyloid β 1-42, hohes Gesamt-Tau, hohes Phospho-Tau oder eine Kombination dieser Parameter)
 - für Alzheimer spezifische PET-Diagnostik mit einem bitemporal reduzierten Glukosemetabolismus
 - gesicherte autosomal-dominant vererbte Alzheimer-Demenz in der näheren Familie
-

Tabelle 3: Übersicht supportiver Einschlusskriterien

Ausschlusskriterien – alle müssen erfüllt sein

kein apoplektiformer Beginn der Demenz

keine frühes Auftreten von Gangstörungen, Epilepsie, Verhaltensänderungen, extrapyramidalen Zeichen, fokalneurologischen Defiziten (z.B. Hemiparesen, Gesichtsfeldausfälle, Sensibilitätsstörungen, etc.)

keine Non-Alzheimer-Demenz (z.B. Lewy-Körperchen-Demenz, Frontotemporale Demenz, paraneoplastische Demenz, etc.)

keine Pseudodemenz bei ausgeprägter Depression

kein Vorliegen von ausgeprägten Herz-Kreislauf-Krankheiten

keine toxischen, metabolischen, oder Radiatio bedingten Abnormitäten, denen nachgegangen werden muss

keine Auffälligkeiten im Bereich des Temporallappens im MRT (Flair, T2), die auf infektiöse oder vaskuläre Insulte hinweisen

Tabelle 4: Übersicht der Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Probanden geschieht über mehrere Wege.

Allen voran ist die rpAD-Studie eng mit der Creutzfeldt-Jakob-Forschungsgruppe verbunden. Da rapid progressive Alzheimer-Demenzen eine Differentialdiagnose zur Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJK) darstellen, werden von den Kollegen der CJK-Forschungsgruppe Patienten vorgestellt, die einen rapiden Progress mit Entwicklung einer Demenz haben und keine sonstigen CJK-typischen Symptome aufweisen. Diese Patienten werden gemeinsam diskutiert und daraufhin kontaktiert.

Als weitere Rekrutierungsmöglichkeit dient die Demenzambulanz der Universitätsmedizin Göttingen. Patienten mit einer bereits bestehenden Alzheimer-Demenz werden bei den Routineuntersuchungen auf die Studie hingewiesen und eingeschlossen.

In der Studie sind seit 2008 187 Patienten aufgenommen worden. Im Rahmen der Dissertation wurden Patienten ausgewertet, die mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden. Dabei handelt es sich um 107 Probanden.

Die Liquormarker (Apo ε, Tau, Phospho-Tau, Aβ-42) wurden bei Aufnahme in die Studie mit einem Standard ELISA Kit bestimmt. Die Liquorparameter Tau, Phospho-Tau und Aβ-42 wurden mit einem ELISA Kit der Firma Innogenetics gemessen (Tau: Innotest hTAU Ag; Phospho-Tau: Innotest Phospho-Tau (p181); Aβ-42: Innotest β-Amyloid (1-42)). Apo ε wurde mit einem ELISA Kit der Firma Mabtech gemessen (human apoE Elisa).

2.2 Methodik der Präprogressionsraten-Bestimmung

Bei der Präprogressionsrate handelt es sich um einen errechneten Wert. Sie ergibt sich aus der prädiagnostischen MMSE-Differenz bezogen auf die Präprogressionszeit. Die Grafik 2 visualisiert die Formel zur PPR-Bestimmung.

$$\frac{\text{MMSE (bei Erstuntersuchung)} - \text{MMSE (letzter gesunder Wert)}}{\Delta T \text{ (in Jahren)}}$$

Grafik 2: Formel zur Präprogressionsraten-Bestimmung

Die Zeit des letzten Gesund seins wird mittels eines semistrukturierten Interviews ermittelt, ähnlich dem von Doody 2004 vorgestelltem Fragebogen (Doody et al. 2004). Daraus ergibt sich als Einheit der PPR: MMSE-Punkte/ Jahr.

2.3 Die Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von SPSS 21.0 (IBM, USA) und der freien Software R (www.r-project.org) durchgeführt.

Mit Hilfe von R wurden univariate und multivariate lineare Regressionsmodelle genutzt, um den Einfluss der PPR auf die Krankheitsprogression zu untersuchen. Zum Abschätzen der Krankheitsprogression, dienen der Verlauf der kognitiven Skalen MMSE, bADL, iADL, GDS, UPDRS und ausgewählte Einzeltests der CERAD-Plus Testbatterie (semantische Wortflüssigkeit, Boston Naming Test, Wortliste merken, Wortliste abrufen, Figuren abzeichnen und Figuren abrufen).

Bei dem Regressionsmodell wurden für jeden Patienten und jeden Skalenparameter der mittlere Abfall pro Jahr mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt.

Die erhobenen Daten umfassten: Alter bei Diagnosestellung, Bildungsstatus, Geschlecht, Raucherstatus, Diabetes, Hypertonus, Studienteilnahmedauer, letzter gesunder MMSE, Präprogressionszeit, ApoE-Status, Medikamenteneinnahme (Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidiabetika, Antidepressiva und Antihypertensiva), Liquormarker (Tau, Phospho-Tau, A β 1-42 und A β -ratio) und jeweils zu den unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitpunkten MMSE, iADL, bADL, GDS, UPDRS, semantische Wortflüssigkeit, Boston Naming Test, Wortliste lernen, Wortliste abrufen, Figuren zeichnen, Figuren abrufen.

In dem Modell diente die PPR als abhängige Variable. Die abhängigen Variablen finden sich in Tabelle 5. Als potentielle Confounder wurden die Parameter in Tabelle 6 erhoben.

Abhängige Variablen
Verlauf des MMSE
Verlauf des iADL
Verlauf des bADL
Verlauf des GDS
Verlauf des UPDRS
Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit
Verlauf des Boston Naming Tests
Verlauf des Wortliste lernens
Verlauf des Wortliste abrufens
Verlauf des Figuren zeichnens
Verlauf des Figuren abrufens

Tabelle 5: Übersicht der abhängigen Variablen

Potentielle Confounder (Kovariablen)

Diabetes

Bildungsstatus

Alter

Geschlecht

Rauchen

Hypertonus

ApoE-Status

Liquormarker: Gesamt-Tau

Liquormarker: Phospho-Tau

Liquormarker: A β 1-42

Liquormarker: A β –ratio

Medikamenteneinnahme: Benzodiazepine

Medikamenteneinnahme: Neuroleptika

Medikamenteneinnahme: Antidepressiva

Medikamenteneinnahme: Antidiabetika

Medikamenteneinnahme: Antihypertensiva

Tabelle 6: Übersicht potentieller Confounder

Die multivariaten Analysen wurden ohne Adjustierung der Kovariablen durchgeführt, da Größen, die auf die Krankheitsprogression nach Diagnosestellung einen Einfluss haben, vermutlich auch einen Einfluss auf die PPR haben. Es wurde somit untersucht, ob sich die PPR als Surrogatparameter eignet. Aufgrund des Pilotstudiendesigns erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen oder für multiple Endpunkte. Da die PPR-Werte eine schiefe Verteilung aufweisen, wurden diese zur Analyse logarithmiert (logPPR). Hierfür wurde das Vorzeichen entsprechend umgedreht. Weiterhin wurden der Trail Making A und B Test nicht mit in die Analysen aufgenommen, da sich ein Großteil der Ergebnisse außerhalb des Zeitlimits befindet.

Umfangreichere Medikamentenanalysen bezogen auf den Verlauf der AD sind innerhalb der Arbeitsgemeinschaft der rpAD-Studie bereits in Arbeit.

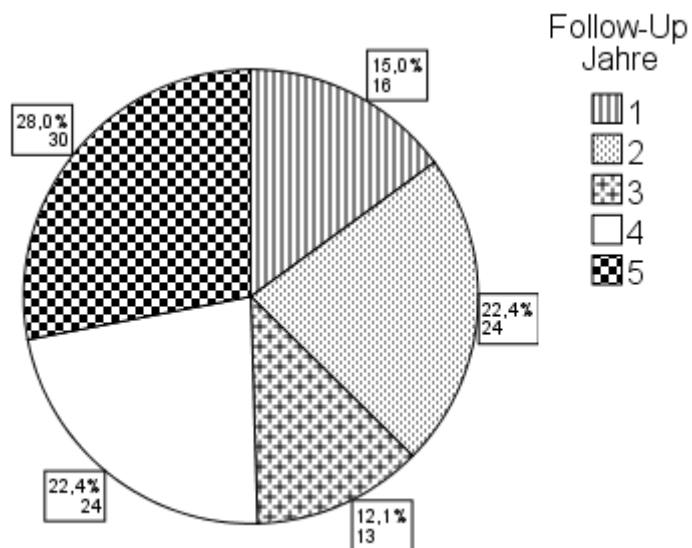
3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des Gesamtpatientenkollektivs

Zur Auswertung wurden 107 Patienten aus der rpAD-Studie aus Göttingen herangezogen. Um die soziobiographischen Daten des Studienkollektivs übersichtlicher zu gestalten, werden diese in Tabelle 7 aufgelistet.

Soziobiographische Daten	
Durchschnittsalter	68 Jahre (arith. Mittel)
Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit	4 Jahre (Median)
männliche Studienteilnehmer	48 Patienten (45%)
weibliche Studienteilnehmer	59 Patienten (55%)
Raucher	30 Patienten
Nichtraucher	75 Patienten
Diabetiker	15 Patienten
Hypertoniker	43 Patienten
mindestens ein <i>APO E-E4</i> Allel	50 Patienten
Patienten mit genau einem <i>APO E-E4</i> Allel	40 Patienten
Patienten mit zwei <i>APO E-E4</i> Allelen	10 Patienten
kein <i>APO E-E4</i> Allel	42 Patienten

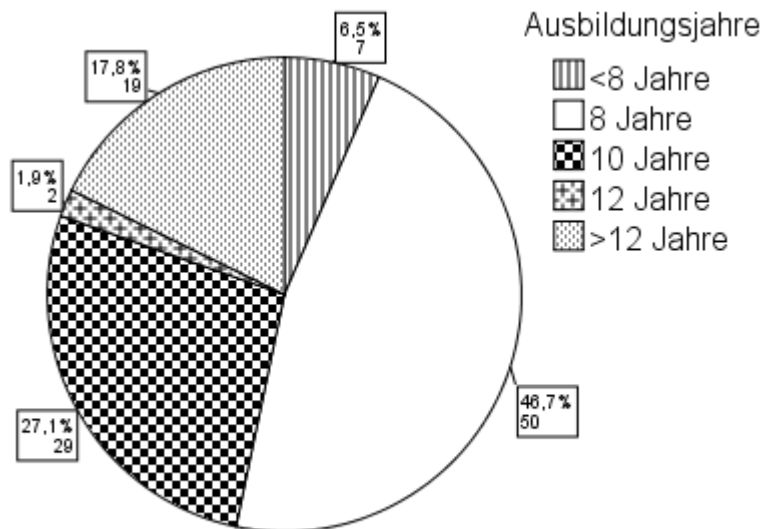
Tabelle 7: Soziobiographische Daten des Gesamtkollektivs



Grafik 3: Verteilung der Follow-Up Jahre bezogen auf das Gesamtkollektiv; Patientenanzahl mit jeweils 1, 2, 3,4 oder 5 Follow-Up Jahren; der obere Wert entspricht dem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv, der untere Wert entspricht der Patientenanzahl

Follow-Up Jahre	Anzahl Patienten
1	16
2	24
3	13
4	24
5	30

Tabelle 8: Follow-Up Jahre mit Patientenanzahl

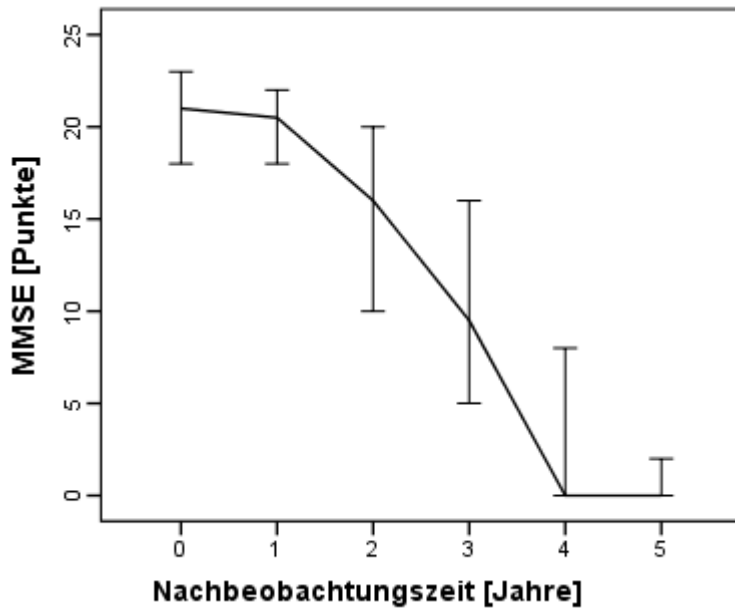


Grafik 4: Verteilung der Ausbildungsjahre des Gesamtkollektivs; Patientenanzahl mit weniger als 8, genau 8,10, 12 oder mehr als 12 Ausbildungsjahren; der obere Wert entspricht dem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv, der untere Wert entspricht der Patientenanzahl

Ausbildung	Anzahl Patienten
weniger als 8 Jahre	7
8 Jahre	50
10 Jahre	29
12 Jahre	2
mehr als 12 Jahre	19

Tabelle 9: Ausbildungsjahre mit Patientenanzahl

Der MMSE-Verlauf des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 5 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich der MMSE (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 10 gibt die Mediane des Verlaufs wieder. Das Patientenkollektiv, insbesondere der Einschluss von Patienten mit einem MMSE größer als 25 Punkte, wird im Diskussionsteil besprochen.

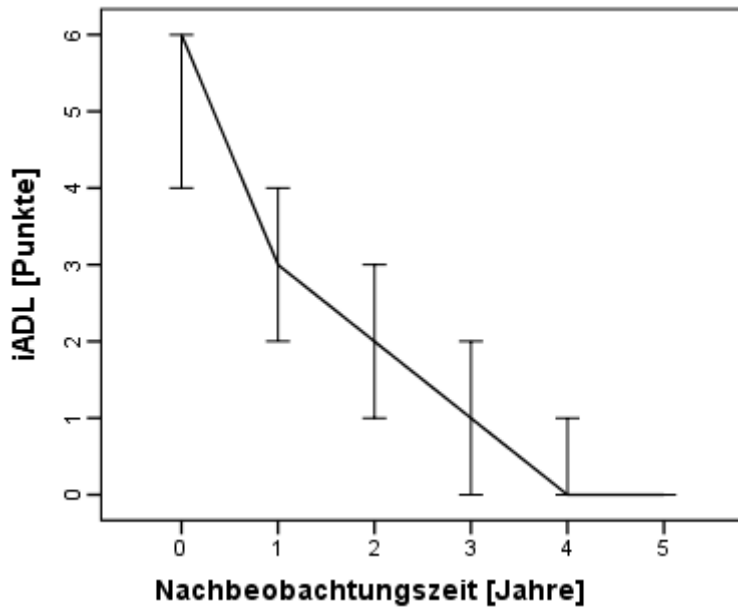


Grafik 5: Verlauf der MMSE-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	MMSE (Median)
0	21
1	20,5
2	16
3	9,5
4	0
5	0

Tabelle 10: MMSE-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der iADL-Verlauf des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 6 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich der iADL (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 11 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

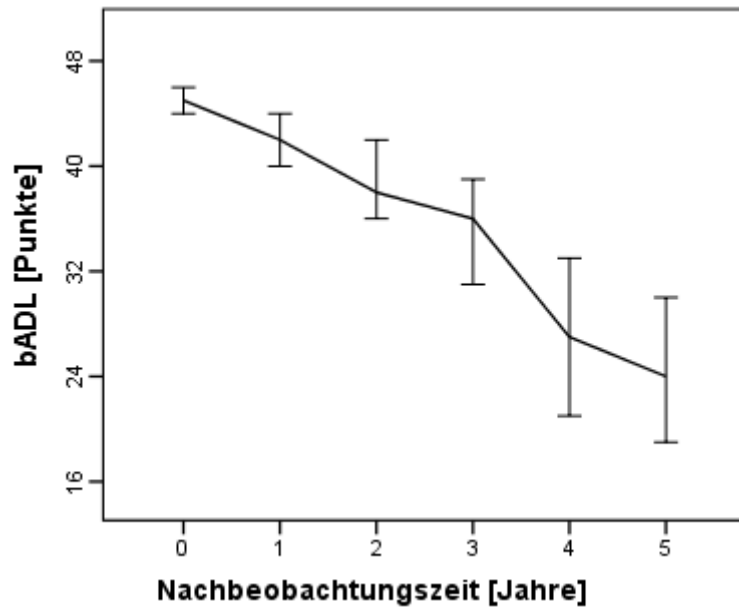


Grafik 6: Verlauf der iADL-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	iADL (Median)
0	6
1	3
2	2
3	1
4	0
5	0

Tabelle 11: iADL-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der bADL-Verlauf des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 7 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich der bADL (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 12 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

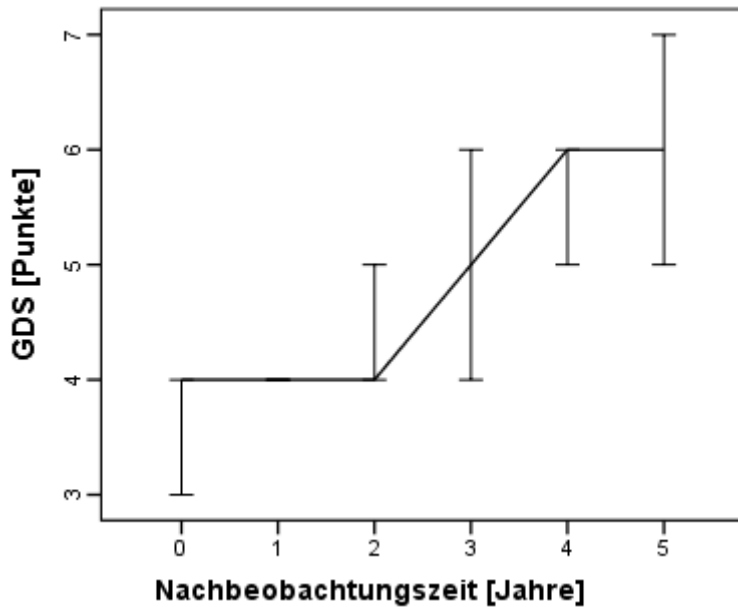


Grafik 7: Verlauf der bADL-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	bADL (Median)
0	45
1	42
2	38
3	36
4	27
5	24

Tabelle 12: bADL-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der GDS-Verlauf des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 8 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich der GDS (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 13 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

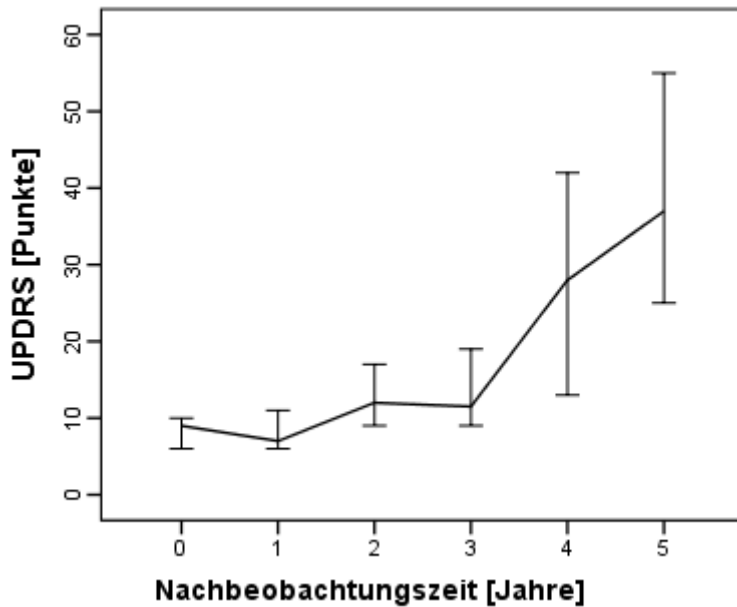


Grafik 8: Verlauf der GDS-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	GDS (Median)
0	4
1	4
2	4
3	5
4	6
5	6

Tabelle 13: GDS-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der UPDRS-Verlauf des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 9 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich der UPDRS (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 14 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.



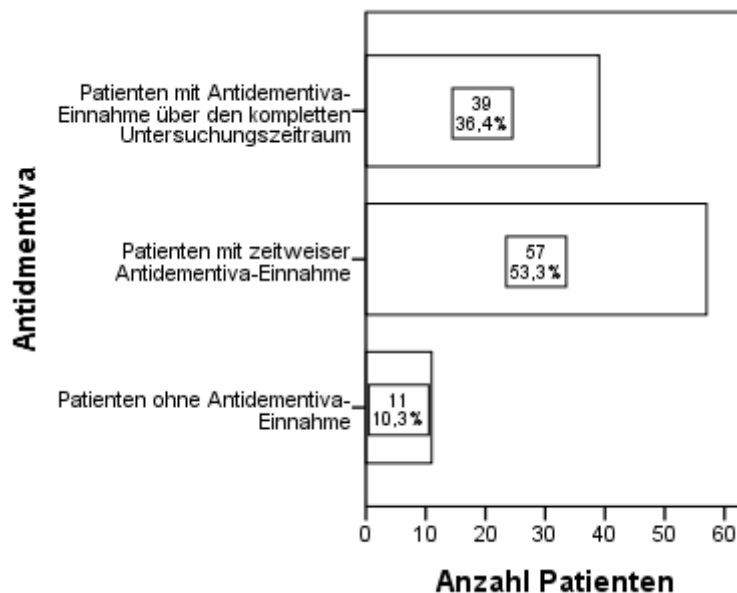
Grafik 9: Verlauf der UPDRS-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	UPDRS (Median)
0	9
1	7
2	12
3	11,5
4	28
5	37

Tabelle 14: UPDRS-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

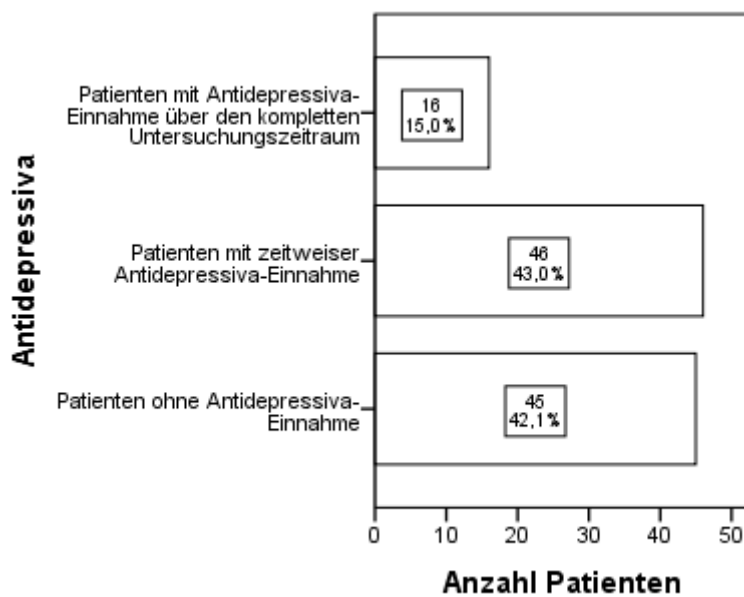
Bei den erhobenen Medikamenten handelt es sich um Antidementiva (Cholinesterasehemmer, Glutamatantagonisten), Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine und Antihypertensiva. Die Medikamente wurden als Fraktion der Beobachtungszeit erhoben.

Antidementiva wurden von 39 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 11 Probanden nahmen über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Antidementiva ein. 57 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (67% der untersuchten Zeit [Median]). Anhand des Balkendiagramms (Grafik 10) soll diese Verteilung veranschaulicht werden. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer. Die intermittierende Einnahme der Medikamente fand in erster Linie zu den Anfängen der Beobachtungszeit statt.



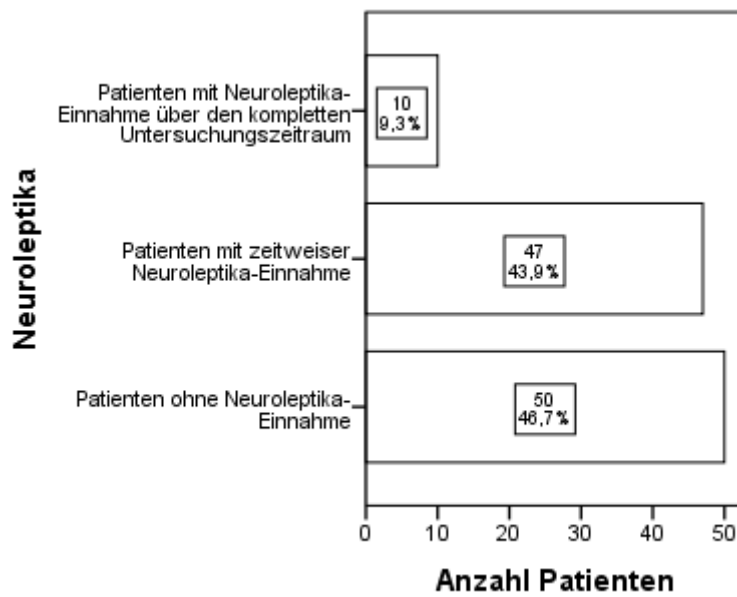
Grafik 10: Antidementiva-Einnahme und Anzahl an Patienten; Unterteilung in Einnahme im gesamten Beobachtungszeitraum, zeitweise Einnahme und keine Einnahme; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv wieder

Antidepressiva wurden von 16 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 45 Probanden nahmen über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Antidepressiva ein. 46 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (50% der untersuchten Zeit [Median]). Anhand des Balkendiagramms (Grafik 11) soll diese Verteilung veranschaulicht werden. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer. Bei der intermittierenden Einnahme der Medikamente konnte keine Tendenz -eher früh oder spät innerhalb der Beobachtungszeit- gesehen werden.



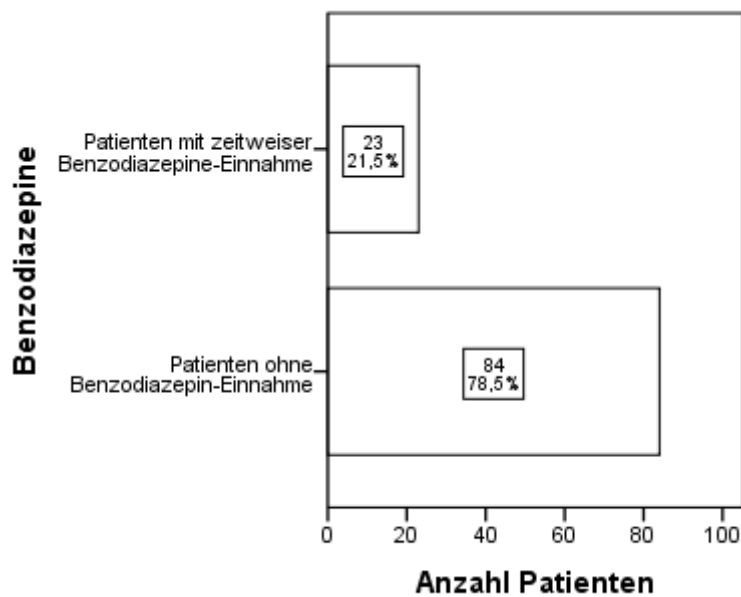
Grafik 11: Antidepressiva-Einnahme und Anzahl an Patienten; Unterteilung in Einnahme im gesamten Beobachtungszeitraum, zeitweise Einnahme und keine Einnahme; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv wieder

Neuroleptika wurden von 10 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 50 Probanden nahmen über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Neuroleptika ein. 47 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (33% der untersuchten Zeit [Median]). Anhand des Balkendiagramms (Grafik 12) soll diese Verteilung veranschaulicht werden. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer. Die intermittierende Einnahme der Medikamente fand vor allem zum Ende der Beobachtungszeit statt.



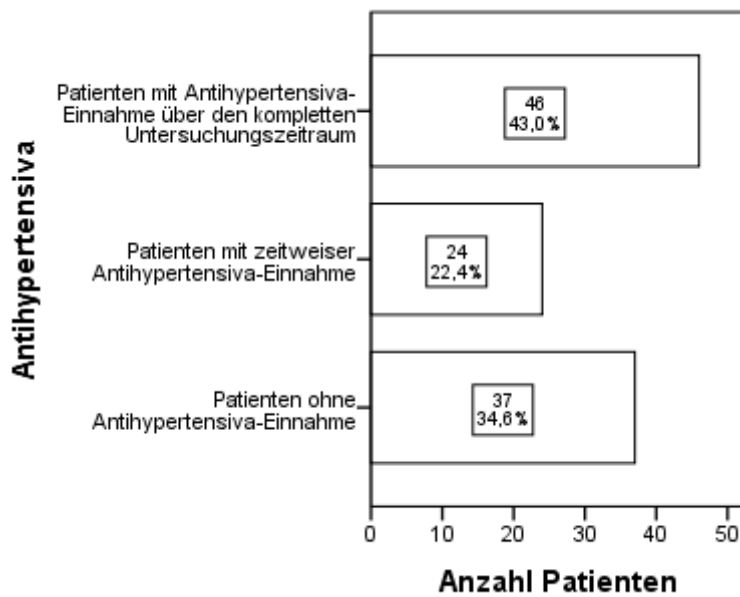
Grafik 12: Neuroleptika-Einnahme und Anzahl an Patienten; Unterteilung in Einnahme im gesamten Beobachtungszeitraum, zeitweise Einnahme und keine Einnahme; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv wieder

Benzodiazepine wurden von keinem Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 84 Probanden nahmen über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Benzodiazepine ein. 23 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (40% der untersuchten Zeit [Median]). Anhand des Balkendiagramms (Grafik 13) soll diese Verteilung veranschaulicht werden. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer. Bei der intermittierenden Einnahme der Medikamente konnte keine Tendenz -eher früh oder spät innerhalb der Beobachtungszeit- gesehen werden.



Grafik 13: Benzodiazepin-Einnahme und Anzahl an Patienten; Unterteilung in zeitweiser Einnahme und keine Einnahme, da kein Patient durchgehend Benzodiazepine erhalten hat; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv wieder

Antihypertensiva wurden von 46 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 37 Probanden nahmen über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Antihypertensiva ein. 24 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (50% der untersuchten Zeit [Median]). Anhand des Balkendiagramms (Grafik 14) soll diese Verteilung veranschaulicht werden. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer. Die intermittierende Einnahme der Medikamente fand größtenteils zu den Anfängen der Beobachtungszeit statt.



Grafik 14: Antihypertensiva-Einnahme und Anzahl an Patienten; Unterteilung in Einnahme im gesamten Beobachtungszeitraum, zeitweise Einnahme und keine Einnahme; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv wieder

Die Verteilung der PPR innerhalb des Kollektivs wird anhand der Tabelle 15 veranschaulicht. Der Minimalwert mit -74,4 MMSE-Punkten pro Jahr ist ein Extremwert, der am ehesten auf eine unzureichende Angabe seitens der Patienten zurückzuführen ist.

PPR (MMSE-Punkte/ Jahr)	
Minimalwert	-74,4
Maximalwert	2,5
25% Quartil	-10,6
75% Quartil	-2,6
Median	-5,4

Tabelle 15: Minimalwerte, Maximalwerte, Median, 25% und 75% Quartil des PPR-Boxplots (Grafik 15)

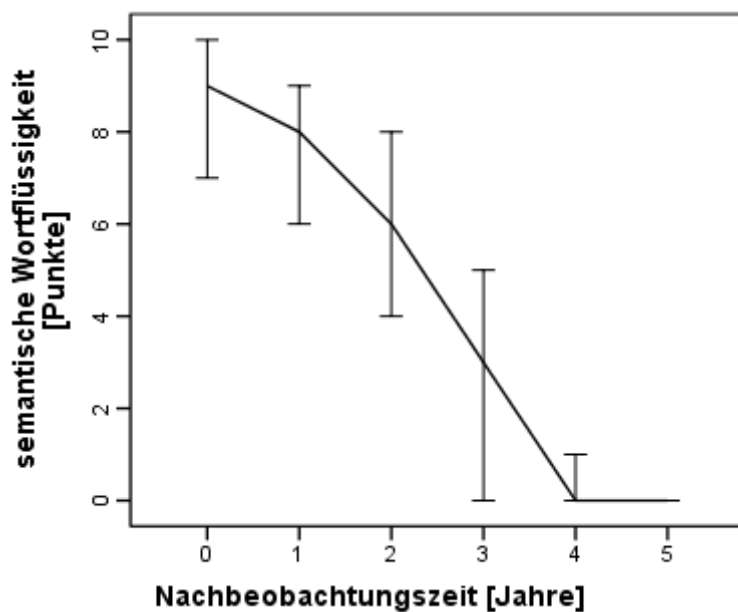
Die Werte für Tau, Phospho-Tau, A β 1-42 und der A β -ratio finden sich in Tabelle 16.

	TAU (pg/ml)	Phospho-TAU (pg/ml)	A β 1-42 (pg/ml)	A β -Ratio
Minimalwert	75	16	120	0,15
Maximalwert	2022	307	4240	2,89
25% Quartil	234	55	346	0,50
75% Quartil	714,8	110,5	672,8	0,80
Median	363,5	76	465	0,64

Tabelle 16: Minimalwerte, Maximalwerte, Median, 25% und 75% Quartil der Liquorparameter (Tau, Phospho-Tau, A β 1-42=Amyloid Beta 1-42, A β -ratio= Amyloid Beta – Ratio)

Im Folgenden wird der Verlauf der Tests aus dem CERAD-PLUS anhand von Grafiken und Tabellen veranschaulicht.

Der Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit (SeWo) des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 15 veranschaulicht. Auf der Ordinatennachse findet sich die SeWo (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 17 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

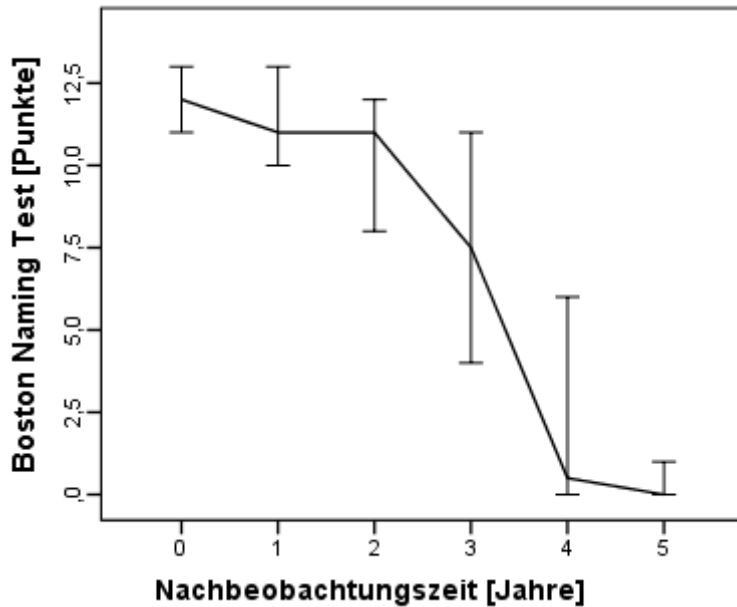


Grafik 15: Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	SeWo (Median)
0	9
1	8
2	6
3	3
4	0
5	0

Tabelle 17: semantische Wortflüssigkeit-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der Verlauf des Boston Naming Tests (BNT) des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 16 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich der BNT (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 18 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

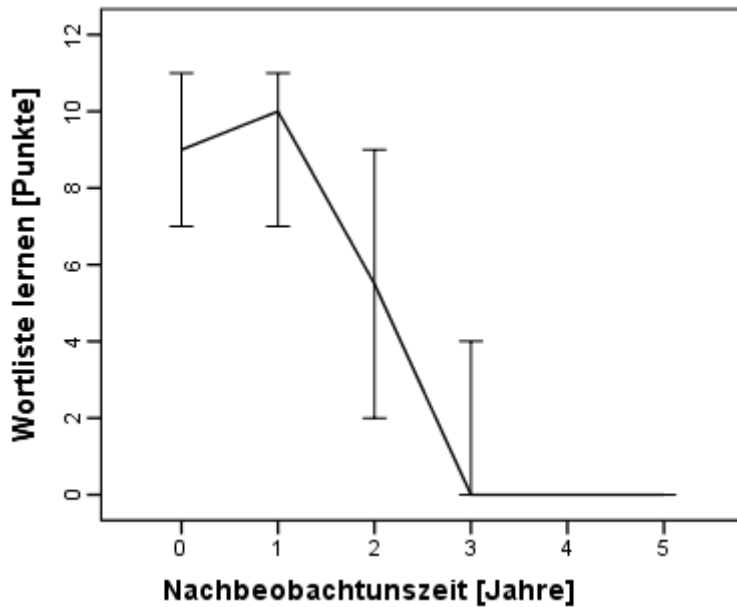


Grafik 16: Verlauf der Boston Naming Test-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	BNT (Median)
0	12
1	11
2	11
3	7,5
4	0,5
5	0

Tabelle 18: Boston Naming Test-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der Verlauf des Wortliste Lernens (WoLe) des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 17 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich das WoLe (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 19 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

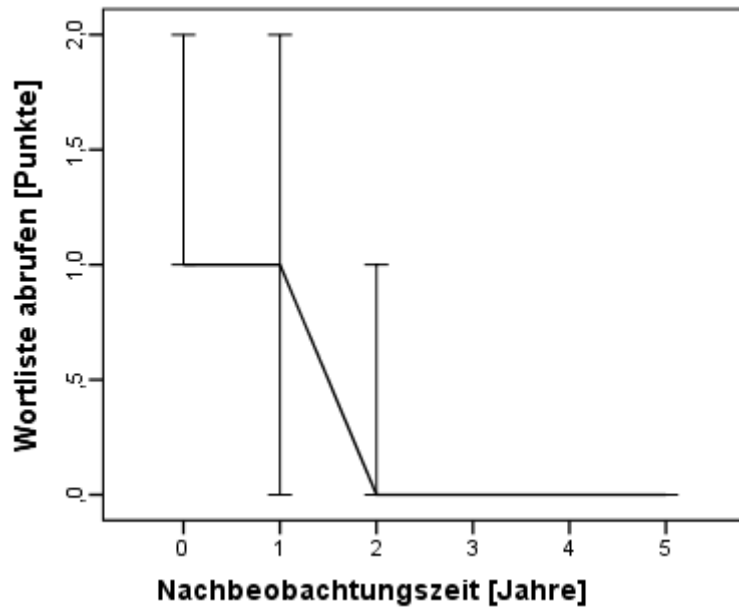


Grafik 17: Verlauf der Wortliste lernen-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	WoLe (Median)
0	9
1	10
2	5,5
3	0
4	0
5	0

Tabelle 19: Wortliste lernen-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der Verlauf des Wortliste Abrufens (WoAb) des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 18 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich das WoAb (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 20 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

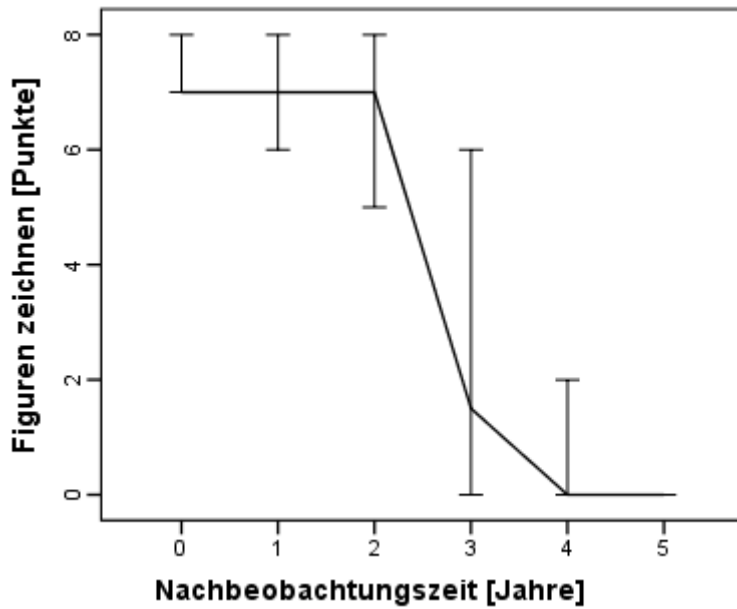


Grafik 15: Verlauf der Wortliste abrufen-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	WoAb (Median)
0	1
1	1
2	0
3	0
4	0
5	0

Tabelle 20: Wortliste abrufen-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der Verlauf des Figures Zeichnens (FiZe) des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 19 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich das FiZe (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 21 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

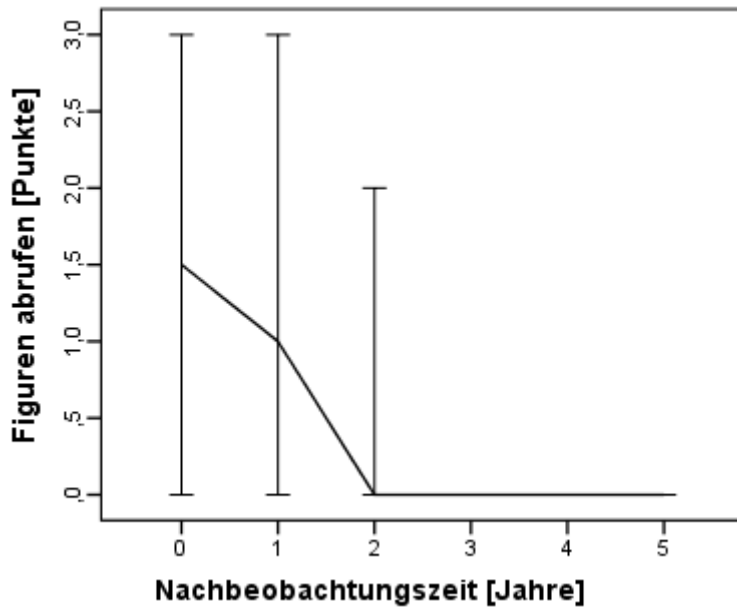


Grafik 19: Verlauf der Figuren zeichnen-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	FiZe (Median)
0	7
1	7
2	7
3	1,5
4	0
5	0

Tabelle 21: Figuren zeichnen-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

Der Verlauf des Figuren Abrufens (FiAb) des Gesamtkollektivs wird mit der Grafik 20 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich das FiAb (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 22 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.



Grafik 16: Verlauf der Figuren abrufen-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	FiAb (Median)
0	1,5
1	1
2	0
3	0
4	0
5	0

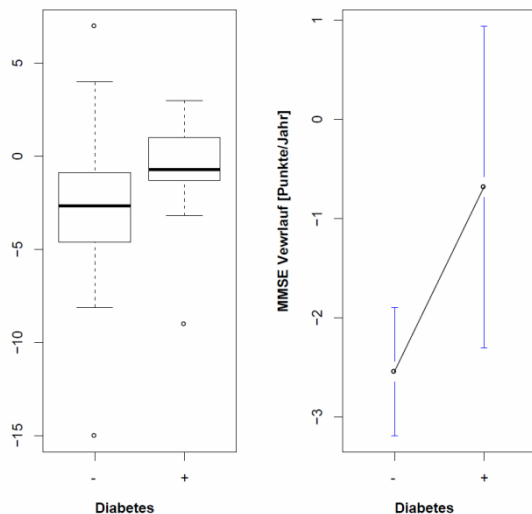
Tabelle 22: Figuren abrufen-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren

3.2 Ergebnisse der univariaten Analysen

Die Ergebnisse der univariaten Analyse finden sich im Anhang. Im Folgenden werden die signifikanten kurz dargestellt.

MMSE:Diabetes

Der MMSE scheint mit dem Vorliegen eines Diabetes zu korrelieren. Dabei besitzen Diabetiker einen langsameren Verfall des MMSE als Patienten ohne Diabetes. Die Grafik 21 zeigt dieses Verhältnis anhand von zwei Boxplots. Auf der Abszissenachse findet sich die Angabe des Diabetes (Patienten die an Diabetes leiden sind mit + kodiert; Patienten ohne Diabetes sind mit - kodiert). Auf der Ordinatenachse befindet sich der MMSE-Verlauf (Punkte/Jahre). In Tabelle 23 ist das 95%-Konfidenzintervall dargestellt.



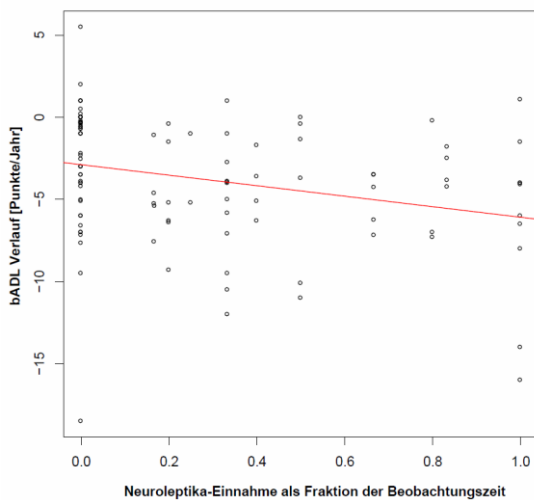
Grafik 21: Boxplot zur univariaten Analyse des MMSE-Verlaufs und Diabetes (+=Patienten mit Diabetes, -=Patienten ohne Diabetes)

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
MMSE:Diabetes	0,18	3,55

Tabelle 23: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

bADL:Neuroleptika

Der Verlauf des bADL und die Einnahme von Neuroleptika scheinen miteinander zu korrelieren. Dabei führt eine vermehrte Einnahme von Neuroleptika zu einem schnelleren Abfall des bADL über die Zeit. Grafik 22 verdeutlicht dieses Verhältnis. Auf der Abszissenachse findet sich die Medikamenteneinnahme als Fraktion der gesamten Nachbeobachtungszeit. Auf der Ordinatenachse befindet sich der iADL-Verlauf (Punkte/Jahre). Tabelle 24 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



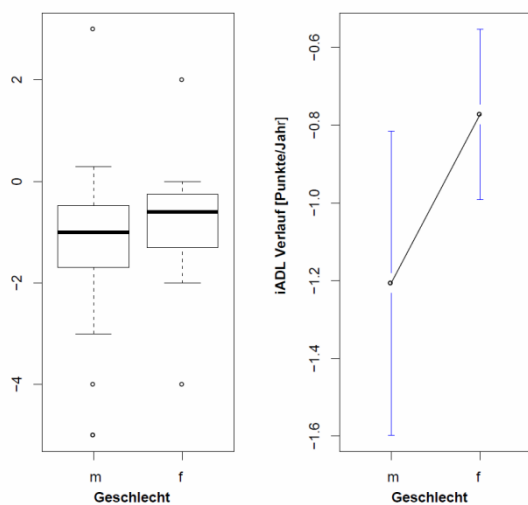
Grafik 22: Punktwolke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des bADL-Verlaufs mit der Neuroleptika-Einnahme

	Unteres	Oberes
	Konfidenzintervall	Konfidenzintervall
bADL:Neuroleptika	-5,30	-1,09

Tabelle 24: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

iADL:Geschlecht

Der Verlauf des iADL offenbart eine scheinbare Korrelation mit dem Geschlecht des Patientenkollektivs. Demnach haben Frauen einen langsameren Abfall des iADL als Männer. Grafik 23 zeigt dieses Verhältnis. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe des Geschlechts. Dabei sind Frauen als f und Männer als m kodiert. Die Ordinatenachse stellt den iADL-Verlauf (Punkte/Jahr) dar. In Tabelle 25 findet sich die Angabe des 95%-Konfidenzintervalls.



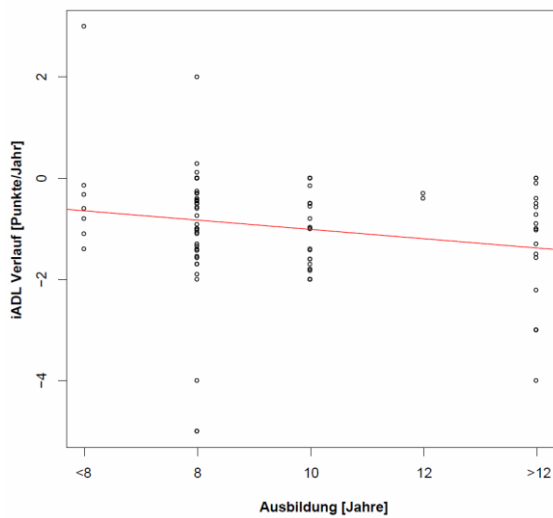
Grafik 23: Boxplot zur univariaten Analyse des iADL-Verlaufs und Geschlechts (f=weiblich, m=männlich)

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
iADL:Geschlecht	0,01	0,86

Tabelle 25: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

iADL: Bildung

Der Verlauf des iADL deutet eine Korrelation mit der Anzahl an Bildungsjahren an. Je weniger Bildungsjahre die Patienten vorweisen, desto niedriger der durchschnittliche Abfall. In Grafik 24 findet sich die dazugehörige Abbildung. Auf der Abszissenachse befindet sich die Anzahl an Bildungsjahren. Auf der Ordinatenachse findet sich der iADL-Verlauf (Punkte/Jahr). Tabelle 26 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



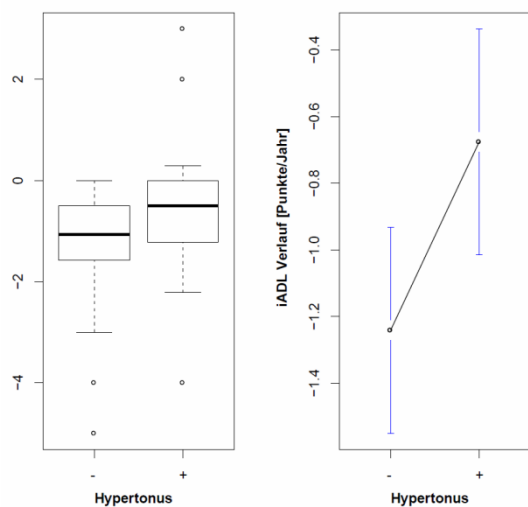
Grafik 24: Punktelcke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des iADL-Verlaufs mit den Ausbildungsjahren

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
iADL: Bildung	-0,36	-0,01

Tabelle 26: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

iADL:Hypertonus

Der Verlauf des iADL scheint mit dem Vorliegen eines Hypertonus zu korrelieren. Demnach ist der Verfall bei Patienten mit Bluthochdruck verlangsamt. Dieser Effekt ist in Grafik 25 zu sehen. Auf der Abszissenachse findet sich die Information zum Hypertonus (kodiert mit - für keinen Hypertonus und + für vorliegenden Hypertonus). Auf der Ordinatenaachse befindet sich der iADL-Verlauf (Punkte/Jahr). Tabelle 27 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



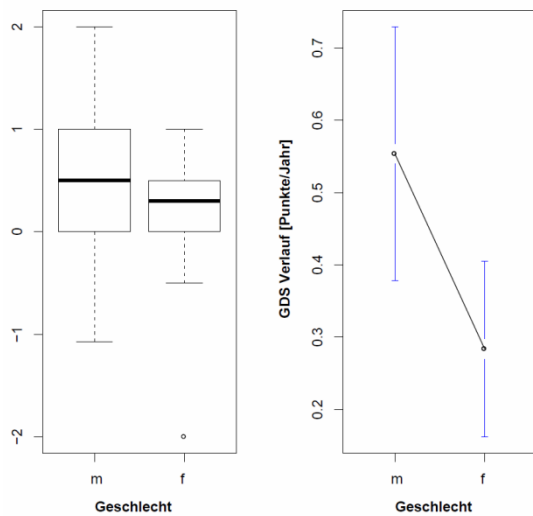
Grafik 25: Boxplot zur univariaten Analyse des iADL-Verlaufs und Hypertonus (+=Patienten mit Hypertonus, -=Patienten ohne Hypertonus)

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
iADL:Hypertonus	0,11	1,02

Tabelle 27: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

GDS:Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten scheint mit dem Verlauf des GDS zu korrelieren. Dementsprechend haben Männer eine schnellere Zunahme des GDS im Vergleich zu Frauen. Die Grafik 26 visualisiert dieses Verhältnis. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe des Geschlechts (m für männlich, f für weiblich). Auf der Ordinatenachse zeichnet sich der GDS-Verlauf (Punkte/Jahr) ab. Tabelle 28 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



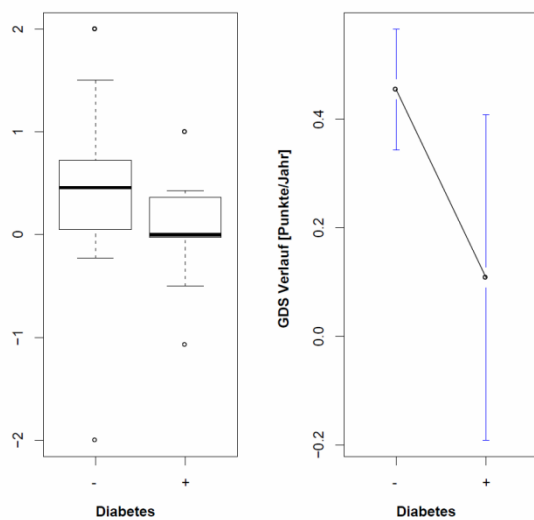
Grafik 26: Boxplot zur univariaten Analyse des GDS-Verlaufs und Geschlechts (f=weiblich, m=männlich)

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
GDS:Geschlecht	-0,48	-0,06

Tabelle 28: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

GDS:Diabetes

Der GDS scheint mit dem Vorliegen eines Diabetes zu korrelieren. Diabetiker haben eine signifikant langsamere Zunahme des GDS im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes, demonstriert in der Grafik 27. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe zum Vorliegen eines Diabetes. Kodiert ist dies mit - (Patient ohne Diabetes) und + (Patient mit Diabetes). Auf der Ordinatenachse ist der GDS-Verlauf (Punkte/Jahr) verzeichnet. Tabelle 29 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



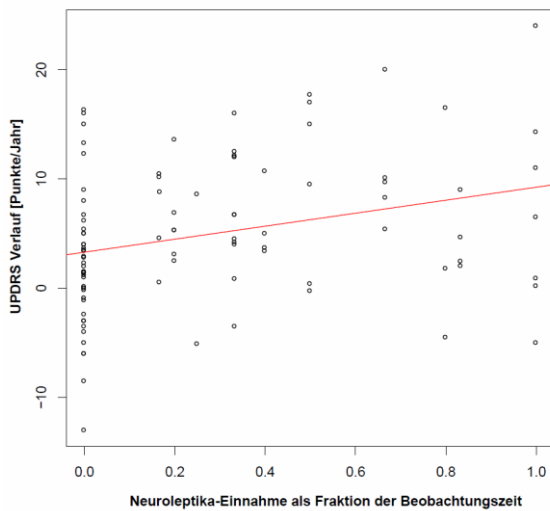
Grafik 17: Boxplot zur univariaten Analyse des GDS-Verlaufs und Diabetes (+=Patienten mit Diabetes, -=Patienten ohne Diabetes)

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
GDS:Diabetes	-0,64	-0,05

Tabelle 29: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

UPDRS:Neuroleptika

Der Verlauf des UPDRS scheint mit der Einnahme von Neuroleptika zu korrelieren. Je mehr Neuroleptika die Patienten einnehmen, desto höher ist die Zunahme des UPDRS über die Zeit. Die Grafik 28 verdeutlicht diesen Effekt. Auf der Abszissenachse präsentiert sich die Medikamenteneinnahme als Fraktion der Beobachtungszeit. Auf der Ordinatenachse befindet sich der UPDRS-Verlauf (Punkte/Jahr). Tabelle 30 gibt das 95%-Konfidenzintervall wieder.



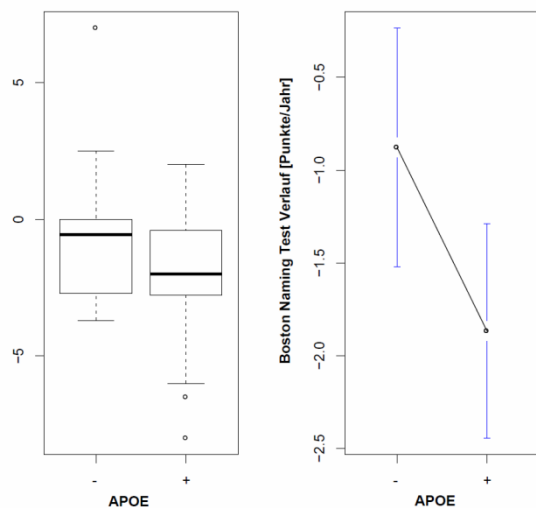
Grafik 28: Punktelcke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des UPDRS-Verlaufs mit der Neuroleptika-Einnahme

	Unteres	Oberes
	Konfidenzintervall	Konfidenzintervall
UPDRS:Neuroleptika	1,92	9,97

Tabelle 30: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Boston Naming Test:ApoE

In der univariaten Analyse zeigte sich eine potentielle Korrelation des Boston Naming Tests und dem Vorliegen von mindestens einem *APO E-E4* Allels. Das Vorliegen des *APO E-E4* Allels führte zu einer schnelleren Verschlechterung des Boston Naming Tests. Dies ist in der Grafik 29 verzeichnet. Auf der Abszissenachse findet sich die Angabe zum Vorliegen des *APO E-E4* Allel (kodiert mit - kein *APO E-E4* Allel; kodiert mit + mindestens 1 *APO E-E4* Allel). Auf der Abszissenachse befindet sich der Boston Naming Test-Verlauf (Punkte/Jahr). Tabelle 31 gibt das 95%-Konfidenzintervall wieder.



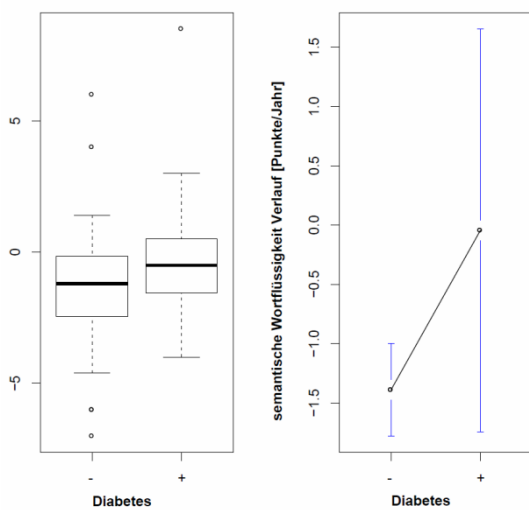
Grafik 29: Boxplot zur univariaten Analyse des Boston Naming Test-Verlaufs und des Vorliegens von mindestens einem *APO E-E4* Allels (+=mindestens ein *APO E-E4* Allel, -=kein *APO E-E4* Allel)

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
BNT:ApoE	-1,84	-0,14

Tabelle 23: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

semantische Wortflüssigkeit:Diabetes

Die semantische Wortflüssigkeit offenbart eine potentielle Korrelation mit dem Vorliegen eines Diabetes. Dabei haben Diabetiker einen geringeren Abfall der Anzahl an genannten Wörtern bei der semantischen Wortflüssigkeit, als Patienten ohne einen Diabetes. Grafik 30 stellt diesen Effekt dar. Auf der Abszissenachse findet sich die Angabe zum Vorliegen eines Diabetes (kodiert mit - kein Diabetes; kodiert mit + Diabetes liegt vor). Auf der Ordinatenachse präsentiert sich der Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit (Punkte/Jahr). Tabelle 32 gibt das 95%-Konfidenzintervall wieder.



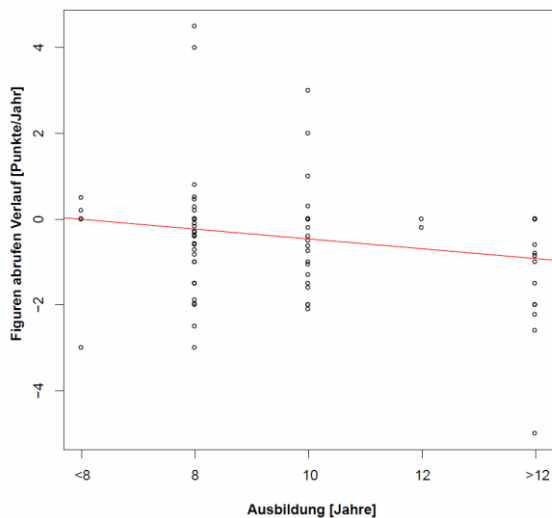
Grafik 30: Boxplot zur univariaten Analyse des Verlaufs der semantischen Wortflüssigkeit und Diabetes (+=Patienten mit Diabetes, -=Patienten ohne Diabetes)

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
SeWo:Diabetes	0,20	2,49

Tabelle 24: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Figuren abrufen: Bildung

Die Bildung offenbart eine potentielle Korrelation mit dem Abrufen von vorher gezeichneten Figuren. Je höher die Bildung, desto stärker der Abfall des Figuren Abrufens. Grafik 31 zeigt dieses Zusammenspiel. Auf der Abszissenachse findet sich die Bildung. Auf der Ordinatenachse stellt sich der Figuren abrufen-Verlauf (Punkte/Jahr) dar. Tabelle 33 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



Grafik 31: Punktelwolke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des Figuren abrufen-Verlaufs mit den Ausbildungsjahren

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
FiAb: Bildung	-0,42	-0,04

Tabelle 33: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Zusammenfassend scheint es Korrelationen des AD Verlaufs mit der Anzahl an Ausbildungsjahren, dem Vorhandensein eines Diabetes Mellitus, einem Hypertonus, der Neuroleptika-Einnahme, dem APO E-E4 Allel und dem Geschlecht der Probanden zu geben.

3.3 Ergebnisse der multivariaten Analyse

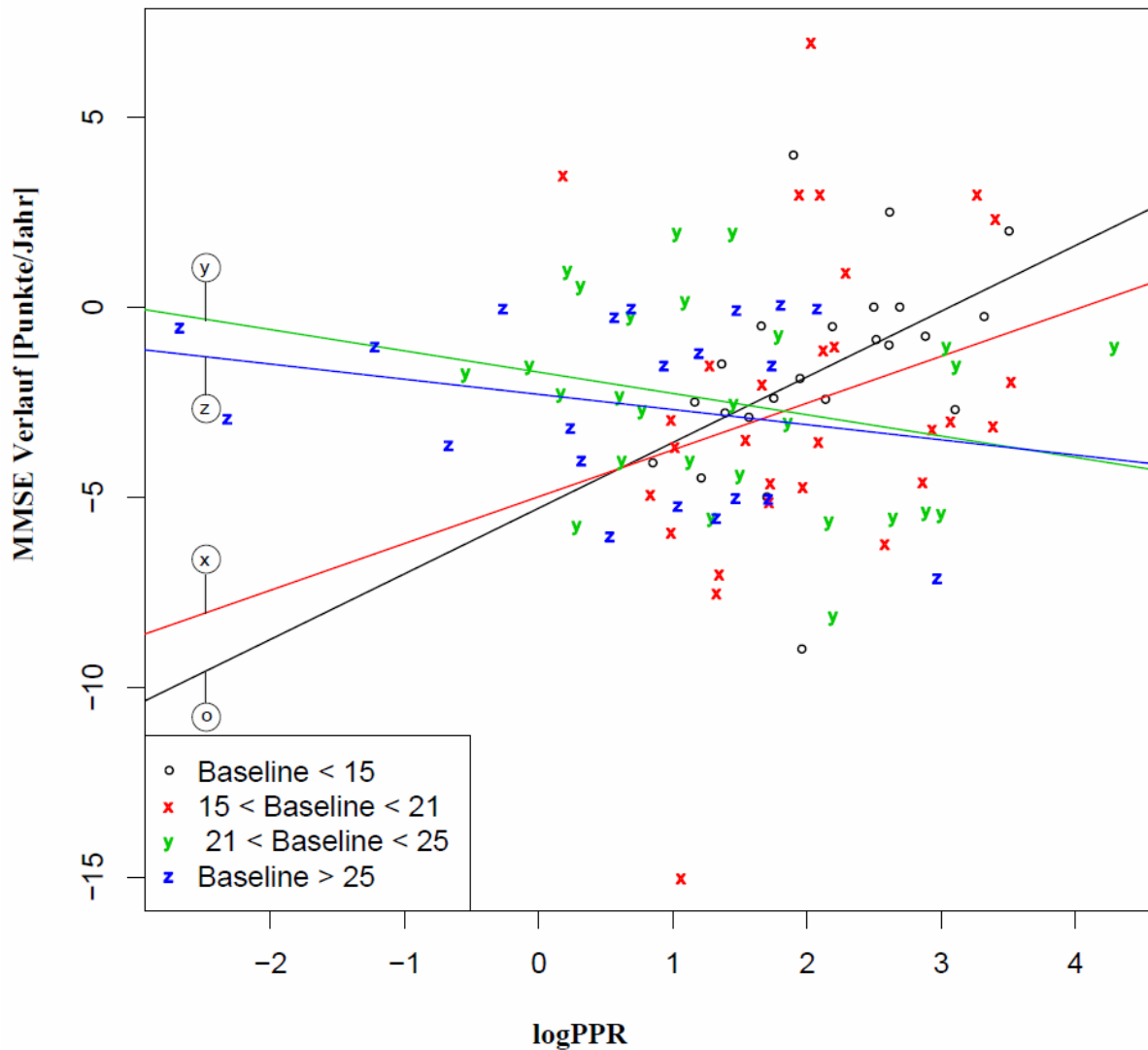
MMSE

Im Folgenden wird die multivariate Regressionsanalyse des MMSE-Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen dargestellt. Warum die Kovariablen mit berücksichtigt werden, wird im Diskussionsteil besprochen. Die Ergebnisse sind auf dem 5% Niveau signifikant. Im Folgenden werden Patienten mit einem MMSE bei Erstuntersuchung größer als 25 Punkte als AD klassifiziert, analog den Einschlusskriterien der Studie, die sich auf die aktuellsten Diagnosekriterien der IWG stützen. Demnach reichen für die Diagnosestellung typische non-Alzheimer-Gedächtnisstörungen (zwei CERAD Domänen, schlechter als -1,7 der Standardabweichung) und mindestens ein für AD auffälliger Liquor.

MMSE: Einfluss der logPPR im Modell ohne Kovariablen				
	Regressionskoeffizient		p-Wert	
	unteres 95-KI	oberes 95-KI		
Baseline	-0,01	0,37	0,06	
logPPR	0,65	4,74	0,01	Signifikant
Baseline:logPPR	-0,11	-0,20	0,01	Signifikant

Tabelle 34: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den MMSE-Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Grafik 32 zeigt die dazugehörige Grafik. Die Abszissenachse zeigt die logarithmierte PPR. Die Ordinatenachse beinhaltet Informationen zum Verlauf des MMSE (Punkte/Jahr). Im Weiteren wird die Punktwolke in 4 Gruppen anhand von Quartilen eingeteilt. Es zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem MMSE-Ergebnis bei Erstuntersuchung und dem durch die logPPR (logarithmierte Präprogressionsrate) prognostiziertem Verlauf. Da die PPR-Werte eine schiefe Verteilung aufweisen, wurden diese zur Analyse logarithmiert. Demnach scheinen Patienten mit einem MMSE bei Erstuntersuchung von 0-20 Punkten einen reziproken Verlauf zu besitzen und Patienten mit einem MMSE bei Erstuntersuchung von 21-30 Punkten einen logPPR analogen Verlauf. In Tabelle 35 werden diese 4 Gruppen näher beschrieben.



Grafik 18: Darstellung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den MMSE-Verlauf; Einteilung der Gruppen anhand von Quartilen; die Punktwolke ist folgendermaßen eingeteilt: Patienten mit einem Baseline-MMSE von weniger als 15 Punkten sind mit einem „o“ markiert; Patienten mit einem Baseline-MMSE von 15 bis 20 Punkten sind mit einem „x“ markiert; Patienten mit einem Baseline-MMSE von 21 bis 24 Punkten sind mit einem „y“ markiert; Patienten mit einem Baseline-MMSE von mindestens 25 sind mit einem „z“ markiert

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline < 15	0,22	3,23
15 < Baseline < 21	-0,64	3,10
21 < Baseline < 25	-1,46	0,34
Baseline > 25	-1,19	0,39

Tabelle 35: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

bADL

Die Tabelle 36 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des bADL-Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 37 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

	Regressionskoeffizient		p-Wert
	unteres 95-KI	oberes 95-KI	
Baseline	-0,05	0,48	0,11
logPPR	-2,69	7,94	0,33
Baseline:logPPR	-0,19	0,05	0,24

Tabelle 36: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den bADL-Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline < 39,5	-2,90	1,94
39,5 < Baseline < 45	-2,15	1,03
45 < Baseline < 47	-1,25	1,08
Baseline > 47	-1,41	0,26

Tabelle 37: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

iADL

Die Tabelle 38 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des iADL-Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 39 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

	Regressionskoeffizient		p-Wert	
	unteres 95-KI	oberes 95-KI		
Baseline	-0,33	-0,05	0,01	Signifikant
logPPR	-0,58	0,30	0,33	
Baseline:logPPR	-0,07	0,06	0,24	

Tabelle 38: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den iADL-Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline < 2	-0,52	0,38
2 < Baseline < 6	-0,71	-0,13
6 < Baseline < 7,5	-0,34	0,51
Baseline > 7,5	-0,26	0,08

Tabelle 39: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

GDS

Die Tabelle 40 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des GDS-Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 41 zeigt den Versuch einer Bildung von Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

GDS: Einfluss der logPPR im Modell ohne Kovariablen			
	Regressionskoeffizient		p-Wert
	unteres 95-KI	oberes 95-KI	
Baseline	-0,16	0,2	0,84
logPPR	-0,08	0,45	0,17
Baseline:logPPR	-0,13	0,03	0,19

Tabelle 40: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den GDS-Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline < 3	-0,01	0,15
3 < Baseline < 4	-0,28	0,19
Baseline > 4	-0,67	-0,06

Tabelle 41: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

UPDRS

Die Tabelle 42 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des UPDRS-Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 43 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

UPDRS: Einfluss der logPPR im Modell ohne Kovariablen			
	Regressionskoeffizient		p-Wert
	unteres 95-KI	oberes 95-KI	
Baseline	-0,16	0,42	0,37
logPPR	-0,97	2,20	0,44
Baseline:logPPR	-0,16	0,08	0,50

Tabelle 42: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den UPDRS-Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline < 3	-0,04	2,46
3 < Baseline < 9	-0,32	2,28
9 < Baseline < 14,25	-2,45	3,20
Baseline > 14,25	-5,27	4,38

Tabelle 43: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

Boston Naming Test (BNT)

Die Tabelle 44 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des BNT Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 45 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

BNT: Einfluss der logPPR im Modell ohne Kovariablen

	Regressionskoeffizient		p-Wert
	unteres 95-KI	oberes 95-KI	
Baseline	-0,29	0,12	0,42
logPPR	-1,27	1,04	0,84
Baseline:logPPR	-0,11	0,07	0,73

Tabelle 44: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den Boston Naming Test-Verlauf ; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline < 10	-1,45	0,60
10 < Baseline < 12	-1,06	0,26
12 < Baseline < 14	-0,59	0,77
Baseline > 14	-0,65	0,23

Tabelle 45: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

Semantische Wortflüssigkeit (SeWo)

Die Tabelle 46 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des SeWo Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 47 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

SeWo: Einfluss der logPPR im Modell ohne Kovariablen				
	Regressionskoeffizient		p-Wert	
	unteres 95-KI	oberes 95-KI		
Baseline	-0,27	-0,03	0,01	Signifikant
logPPR	-0,68	0,76	0,91	
Baseline:logPPR	-0,07	0,05	0,71	

Tabelle 46: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline \leq 5	-0,78	0,22
5 < Baseline < 9	-0,21	1,57
9 < Baseline < 13	-2,50	0,21
Baseline > 13	-0,71	0,37

Tabelle 47: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

Wortliste Lernen (WoLe)

Die Tabelle 48 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des WoLe Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 49 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

WoLe: Einfluss der logPPR im Modell ohne Kovariablen				
	Regressionskoeffizient		p-Wert	
	unteres 95-KI	oberes 95-KI		
Baseline	-0,25	-0,02	0,02	Signifikant
logPPR	-0,72	0,80	0,91	
Baseline:logPPR	-0,05	0,06	0,82	

Tabelle 48: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den Wortliste lernen Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline \leq 4	-0,61	0,65
4 < Baseline < 9	-0,80	1,81
9 < Baseline < 13	-1,05	0,33
Baseline > 13	-0,32	0,85

Tabelle 49: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

Wortliste Abrufen (WoAb)

Die Tabelle 50 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des WoAb Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 51 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

	Regressionskoeffizient		p-Wert	
	unteres 95-KI	oberes 95-KI		
Baseline	-0,26	-0,09	0,00	Signifikant
logPPR	-0,18	0,19	0,98	
Baseline:logPPR	-0,05	0,04	0,76	

Tabelle 50: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den Wortliste abrufen Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline \leq 0	-0,08	0,03
0 < Baseline < 1	-0,18	0,51
1 < Baseline < 3	-0,48	0,25
Baseline > 3	-0,30	0,30

Tabelle 51: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

Figuren Zeichnen (FiZe)

Die Tabelle 52 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des FiZe Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 53 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

	Regressionkoeffizient		p-Wert
	unteres 95-KI	oberes 95-KI	
Baseline	-0,24	0,07	0,27
logPPR	-0,68	0,62	0,92
Baseline:logPPR	-0,10	0,05	0,49

Tabelle 52: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den Figuren zeichnen Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline \leq 5	-0,20	0,89
5 < Baseline < 7	-0,69	0,20
7 < Baseline < 10	-1,50	0,21
Baseline > 10	-0,47	0,27

Tabelle 53: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

Figuren Abrufen (FiAb)

Die Tabelle 54 beinhaltet die Ergebnisse der Multivariaten Regressionsanalyse des FiAb Verlaufs mit Einfluss der logarithmierten PPR ohne Betrachtung der Kovariablen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant wie anhand der p-Werte und des Konfidenzintervalls ersichtlich. Tabelle 55 zeigt den Versuch einer Bildung von 4 Gruppen, analog zum MMSE-Verlauf. Diese zeigen allerdings kein derartiges Verhalten.

FiAb: Einfluss der logPPR im Modell ohne Kovariablen				
	Regressionskoeffizient		p-Wert	
	unteres 95-KI	oberes 95-KI		
Baseline	-0,24	-0,08	0,00	Signifikant
logPPR	-0,24	0,27	0,93	
Baseline:logPPR	-0,06	0,02	0,40	

Tabelle 54: Ergebnis der Auswertung des Einflusses der logarithmierten PPR auf den Figuren abrufen-Verlauf; der Regressionskoeffizient befindet sich zu 95% im angegebenen Konfidenzintervall

Gruppe	Unteres 95-KI	Oberes 95-KI
Baseline \leq 0	-0,14	0,07
0 < Baseline < 1,5		
1,5 < Baseline < 5	-0,56	0,68
Baseline > 5	-0,40	0,50

Tabelle 55: 95%-Konfidenzintervalle der 4 Gruppen

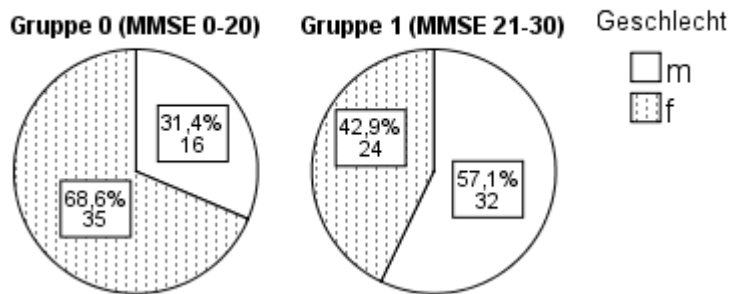
Aus der multivariaten Analyse der PPR mit dem MMSE gehen zwei Gruppen hervor. Diese verhielten sich unterschiedlich bezogen auf den Einfluss der PPR auf die Krankheitsprogression. Das MMSE-Ergebnis bei der ersten Untersuchung diente als Trennwert. Gruppe 0 besaß ein MMSE-Ergebnis zwischen 0 und 20 Punkten, während die Gruppe 1 ein MMSE-Ergebnis zwischen 21 und 30 Punkten erreichte. Dieser Effekt konnte mit den weiteren analysierten Skalen (bADL, iADL, GDS, UPDRS, BNT, SeWo, WoLe, WoAb, FiZe oder FiAb) nicht nachvollzogen werden.

3.4 Nähere Charakterisierung der unterschiedlichen PPR-Verlaufsgruppen

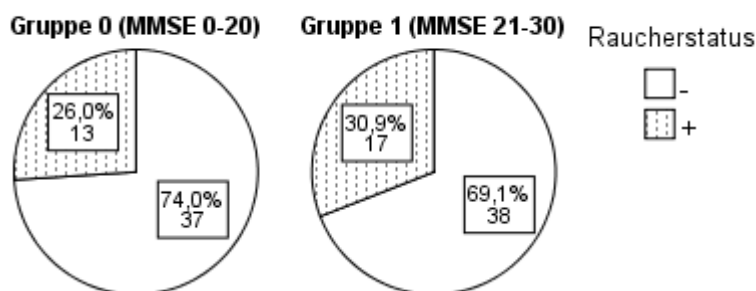
Bei der Multivariaten Analyse konnten zwei Gruppen unterschieden werden. Gruppe 0 mit einem MMSE von 0 – 20 Punkten bei Erstuntersuchung und Gruppe 1 mit einem MMSE von 21-30 Punkten bei Erstuntersuchung. Patienten mit einem MMSE größer als 25 sind formal nicht als dement zu klassifizieren, sofern allein der MMSE zur Diagnosestellung herangezogen wird. Basierend auf den Diagnosekriterien der IWG hingegen, sind Störungen in zwei CERAD Domänen und mindestens ein für AD auffälliger Liquor ausreichend für die Diagnose AD. Der Einschluss von Patienten anhand der psychometrischen Tests wird unter Punkt 4.1 im Detail diskutiert. Diese Gruppen sollen im Folgenden weiter deskriptiv dargestellt werden. Um die Soziodemographischen Daten im Vergleich übersichtlicher darzustellen, werden diese in der nachfolgenden Tabelle 56 aufgeführt.

Soziodemographische Daten	Gruppe 0	Gruppe 1
Probandenanzahl	51 Patienten	56 Patienten
Durchschnittsalter (arith. Mittel)	67,6 Jahre	68,4 Jahre
durchschnittliche Nachbeobachtungszeit (Median)	3 Jahre	4 Jahre
männliche Patienten	16 Patienten	32 Patienten
weibliche Patienten	35 Patienten	24 Patienten
Raucher	13 Patienten	17 Patienten
Nichtraucher	37 Patienten	38 Patienten
Diabetiker	7 Patienten	8 Patienten
Hypertoniker	20 Patienten	23 Patienten
mindestens 1 <i>APO E-E4</i> Allel	27 Patienten	23 Patienten
genau ein <i>APO E-E4</i> Allel	23 Patienten	17 Patienten
zwei <i>APO E-E4</i> Allel	4 Patienten	6 Patienten
kein <i>APO E-E4</i> Allel	16 Patienten	26 Patienten

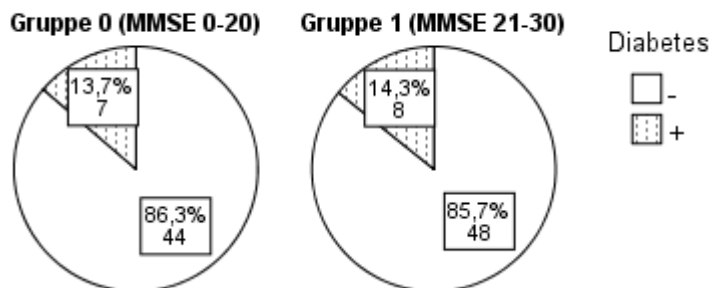
Tabelle 56: Soziodemographische Daten, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)



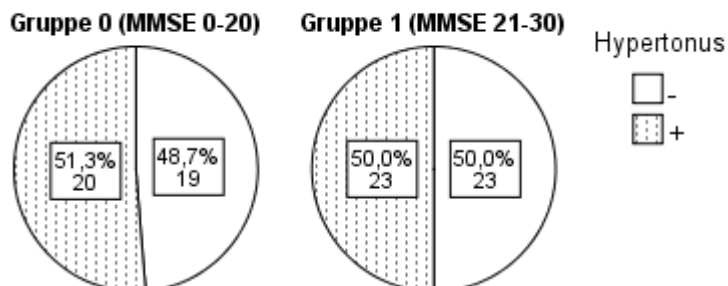
Grafik 19: Geschlechterverteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); der obere Wert entspricht dem prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe, der untere Wert gibt die Anzahl an Patienten wieder



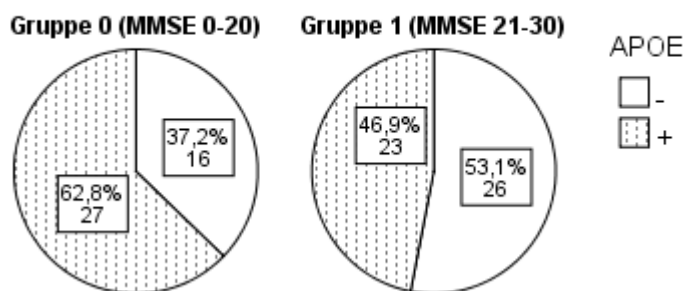
Grafik 20: Raucherstatus, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); der obere Wert entspricht dem prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe, der untere Wert gibt die Anzahl an Patienten wieder



Grafik 21: Diabetesverteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); der obere Wert entspricht dem prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe, der untere Wert gibt die Anzahl an Patienten wieder



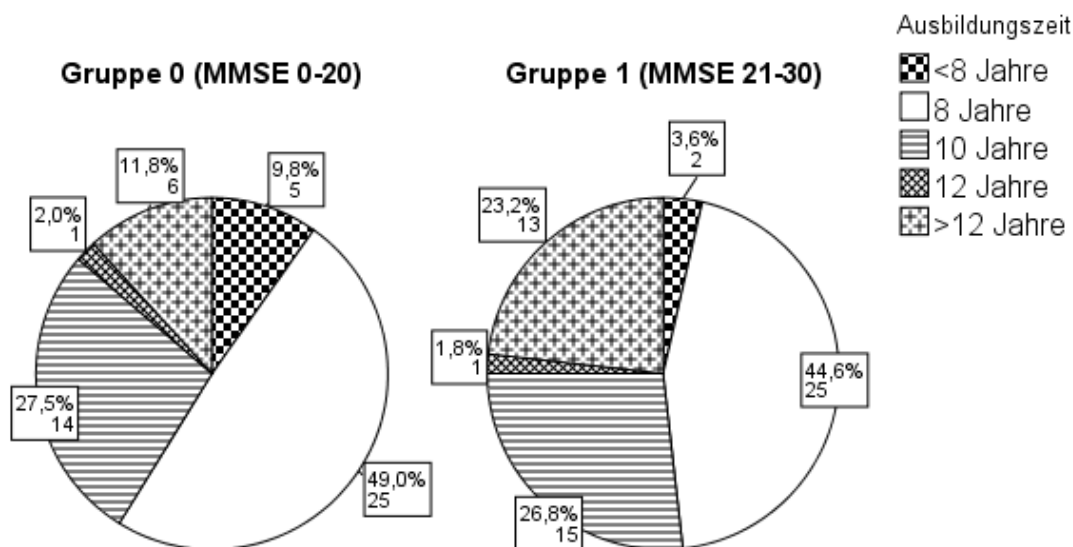
Grafik 22: Hypertonusverteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); der obere Wert entspricht dem prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe, der untere Wert gibt die Anzahl an Patienten wieder



Grafik 23: APO E-E4 Allel Verteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); der obere Wert entspricht dem prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe, der untere Wert gibt die Anzahl an Patienten wieder

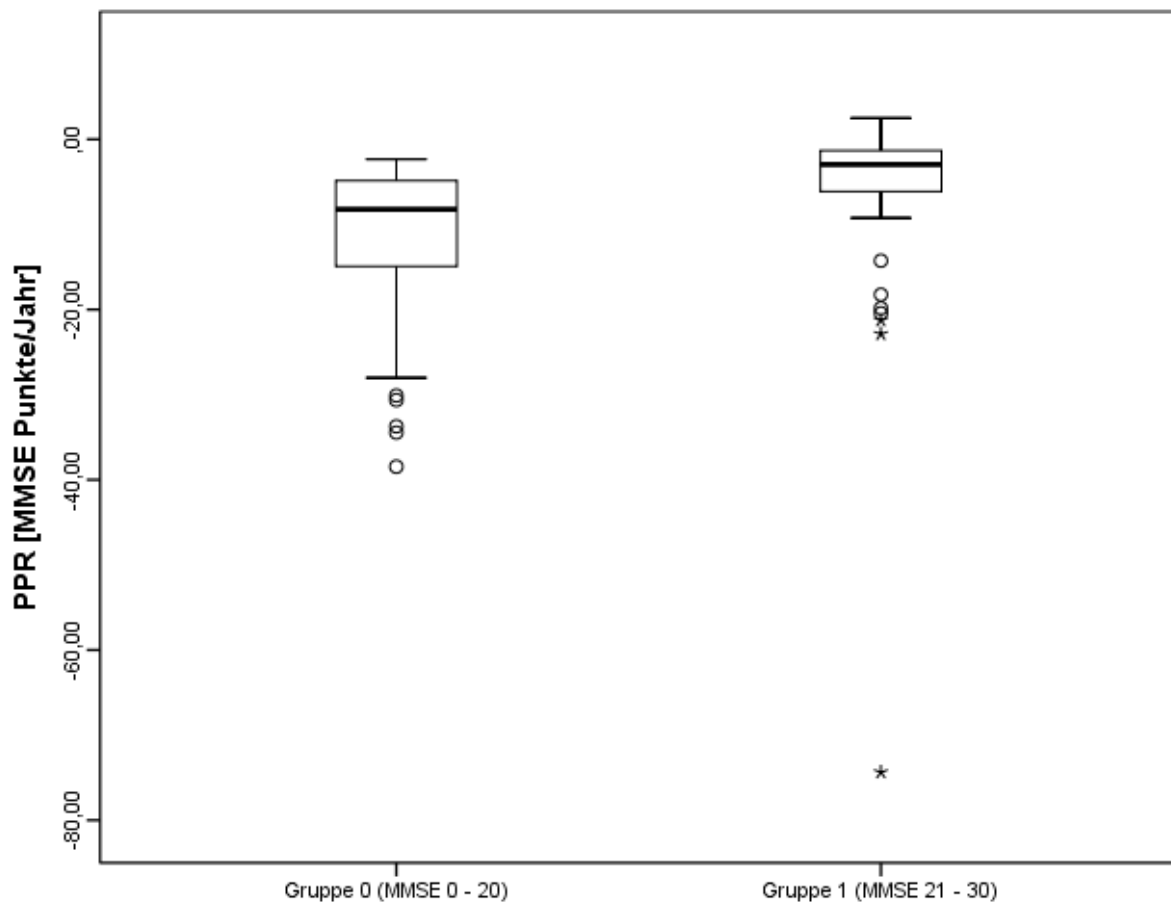
Ausbildung	Gruppe 0	Gruppe 1
weniger als 8 Jahre	5 Patienten	2 Patienten
8 Jahre	25 Patienten	25 Patienten
10 Jahre	14 Patienten	15 Patienten
12 Jahre	1 Patienten	1 Patienten
mehr als 12 Jahre	6 Patienten	13 Patienten

Tabelle 57: Ausbildungsjahre mit Patientenzahl, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)



Grafik 24: Verteilung der Ausbildungsjahre, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); Patientenzahl mit weniger als 8, genau 8,10, 12 oder mehr als 12 Ausbildungsjahren; der obere Wert entspricht dem prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe, der untere Wert entspricht der Patientenzahl

Die Verteilung der ausgerechneten PPR der Gruppe 0 und 1 wird in Grafik 39 mittels eines Boxplots veranschaulicht. Auf der Ordinate findet sich die Angabe der PPR (MMSE-Punkte/Jahr). Auf der Abszisse finden sich die beiden Gruppen wieder. Die jeweiligen Daten finden sich in Tabelle 58.

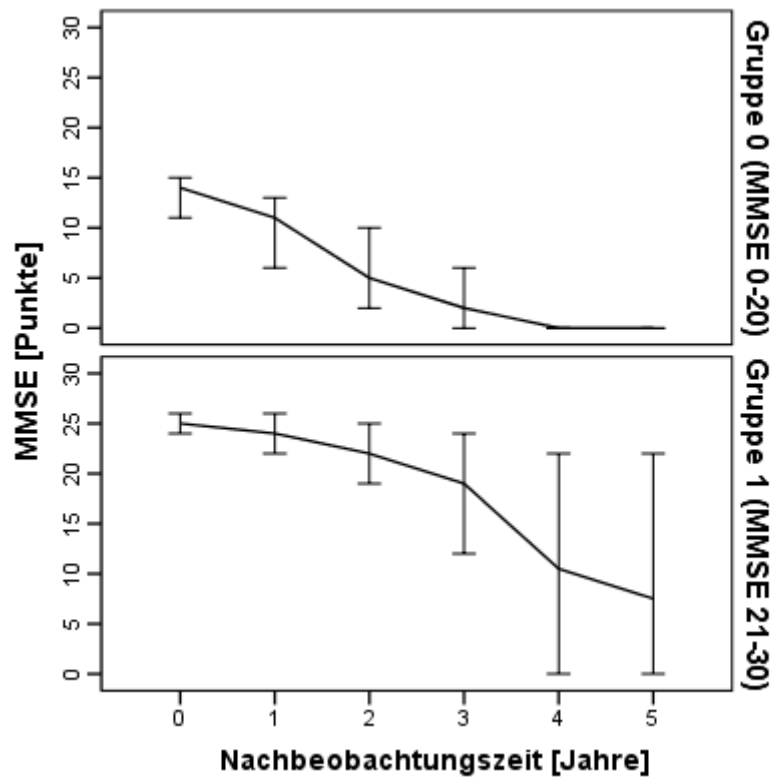


Grafik 25: Boxplot der PPR-Verteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

	PPR (MMSE-Punkte/ Jahr)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
Minimum	-38,5	-74,4
25% Quartil	-14,8	-6,1
Median	-8,2	-3,0
75% Quartil	-5,0	-1,3
Maximum	-2,3	2,5

Tabelle 58: Minimalwerte, Maximalwerte, Median, 25% und 75% Quartil des PPR-Boxplots (Grafik 29), getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche MMSE-Verlauf der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 40 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse befindet sich der MMSE (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse findet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre) wieder. Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 59 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

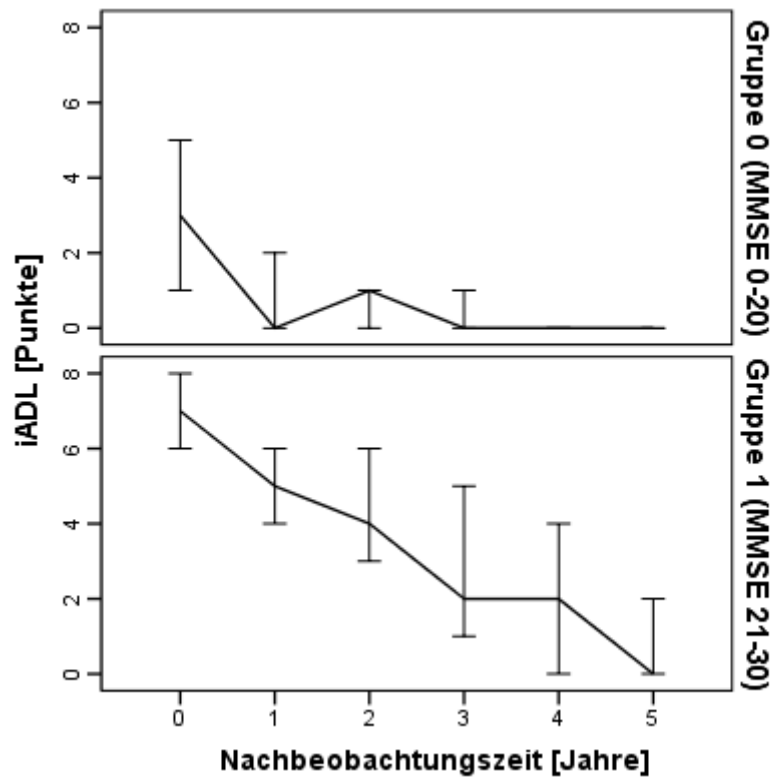


Grafik 26: Verlauf der MMSE-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	MMSE (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	14	25
1	11	24
2	5	22
3	2	19
4	0	10,5
5	0	7,5

Tabelle 59: MMSE-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche iADL-Verlauf der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 41 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse befindet sich der iADL (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse findet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre) wieder. Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 60 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

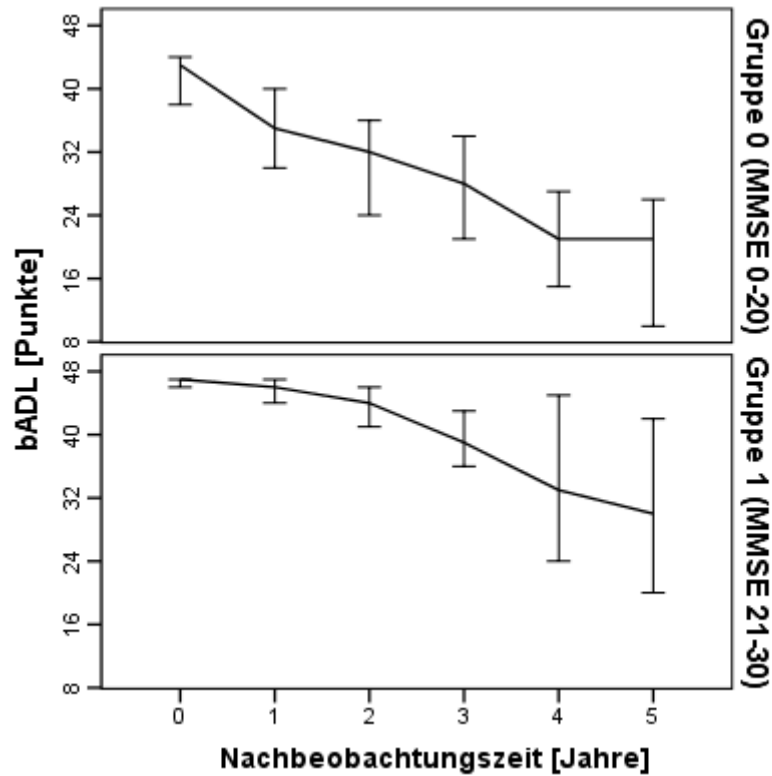


Grafik 27: Verlauf der iADL-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	iADL (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	3	7
1	0	5
2	1	4
3	0	2
4	0	2
5	0	0

Tabelle 60: iADL-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche bADL-Verlauf der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 42 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse befindet sich der bADL (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse findet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre) wieder. Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 61 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

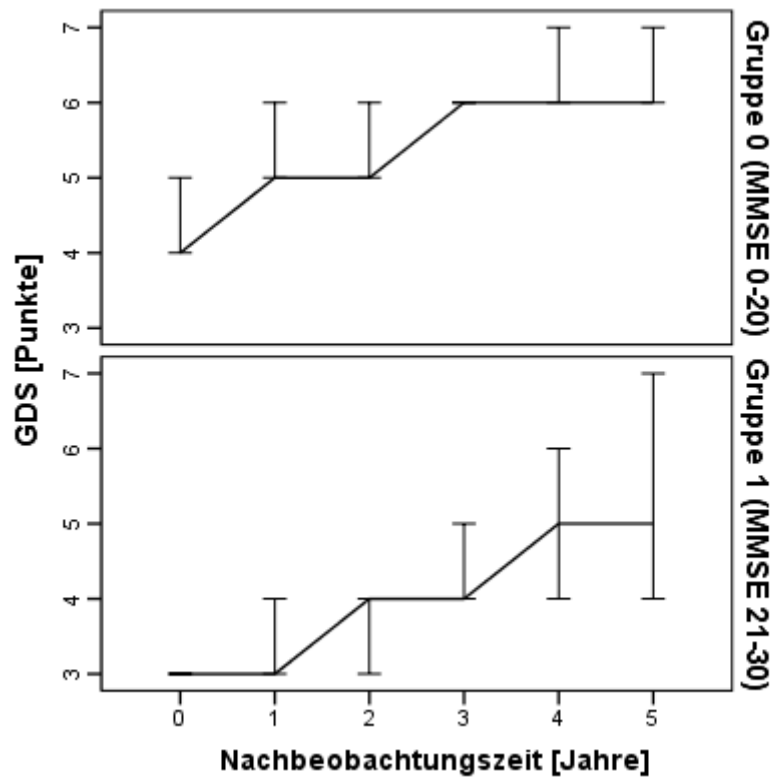


Grafik 28: Verlauf der bADL-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	bADL (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	43	47
1	35	46
2	32	44
3	28	39
4	21	33
5	21	30

Tabelle 61: bADL-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche GDS-Verlauf der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 43 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse befindet sich der GDS (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse findet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre) wieder. Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 62 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

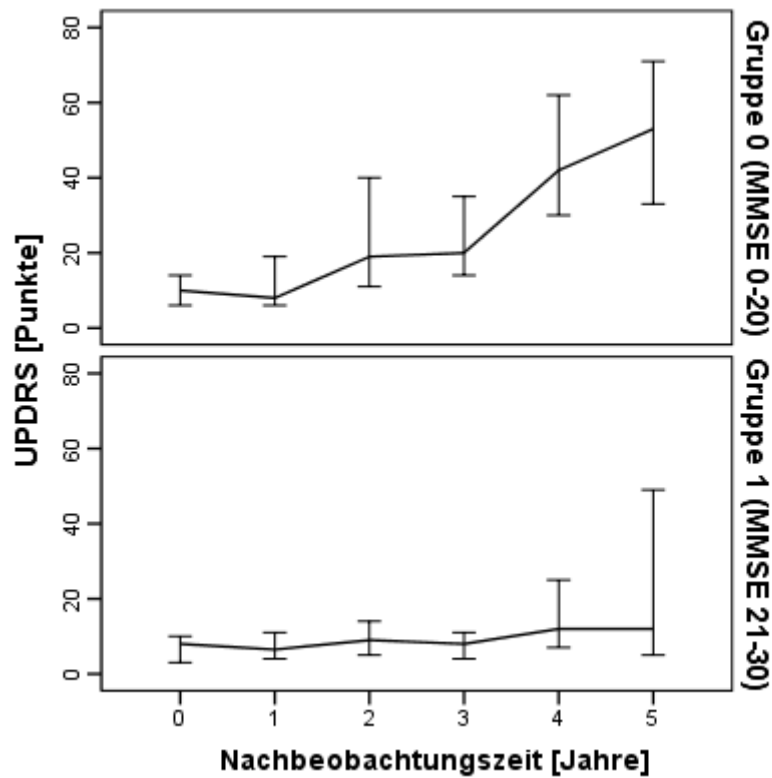


Grafik 29: Verlauf der GDS-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	GDS (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	4	3
1	5	3
2	5	4
3	6	4
4	6	5
5	6	5

Tabelle 62: GDS-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche UPDRS-Verlauf der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 44 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse befindet sich der UPDRS (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse findet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre) wieder. Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 63 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.



Grafik 30: Verlauf der UPDRS-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	UPDRS (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	10	8
1	8	6,5
2	19	9
3	20	8
4	42	12
5	53	12

Tabelle 63: UPDRS-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Die erhobenen Medikamente wurden bereits in Kapitel 2.3 und 3.1 erwähnt. Im Folgenden wird die Verteilung der Medikamenteneinnahme in den unterschiedlichen Gruppen präsentiert.

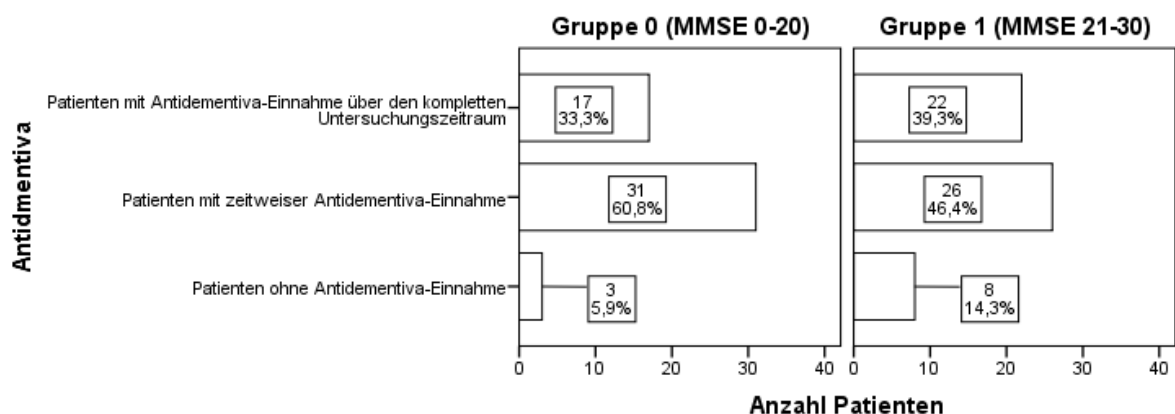
Gruppe 0:

Antidementiva wurden von 17 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 3 Probanden nahmen über den gesamten Zeitraum keine Antidementiva ein. Die restlichen 31 der 51 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (67% der untersuchten Zeit [Median]).

Gruppe 1:

Antidementiva wurden von 22 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 8 Patienten nahmen über den gesamten Zeitraum keine Antidementiva ein. Die restlichen 26 der 56 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (63,3% der untersuchten Zeit [Median]).

Anhand des Balkendiagramms (Grafik 45) soll die Verteilung der Antidementiva-Einnahme in den Gruppen 0 und 1 darstellen. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer.



Grafik 31: Antidementiva-Einnahme und Anzahl an Patienten, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); Unterteilung in Einnahme im gesamten Beobachtungszeitraum, zeitweise Einnahme und keine Einnahme; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe wieder

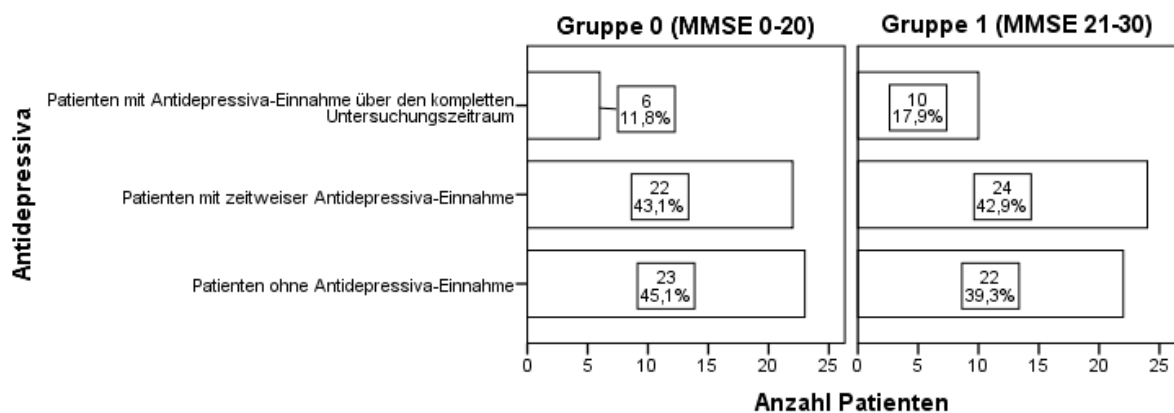
Gruppe 0:

Antidepressiva wurden von 6 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 23 Probanden nahmen über den gesamten Zeitraum keine Antidepressiva ein. Die restlichen 22 der 51 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (50% der untersuchten Zeit [Median]).

Gruppe 1:

Antidepressiva wurden von 10 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 22 Patienten nahmen über den gesamten Zeitraum keine Antidepressiva ein. Die restlichen 24 der 56 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (50% der untersuchten Zeit [Median]).

Anhand des Balkendiagramms (Grafik 46) soll die Verteilung der Antidepressiva-Einnahme in den Gruppen 0 und 1 darstellen. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer.



Grafik 32: Antidepressiva-Einnahme und Anzahl an Patienten, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); Unterteilung in Einnahme im gesamten Beobachtungszeitraum, zeitweise Einnahme und keine Einnahme; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe wieder

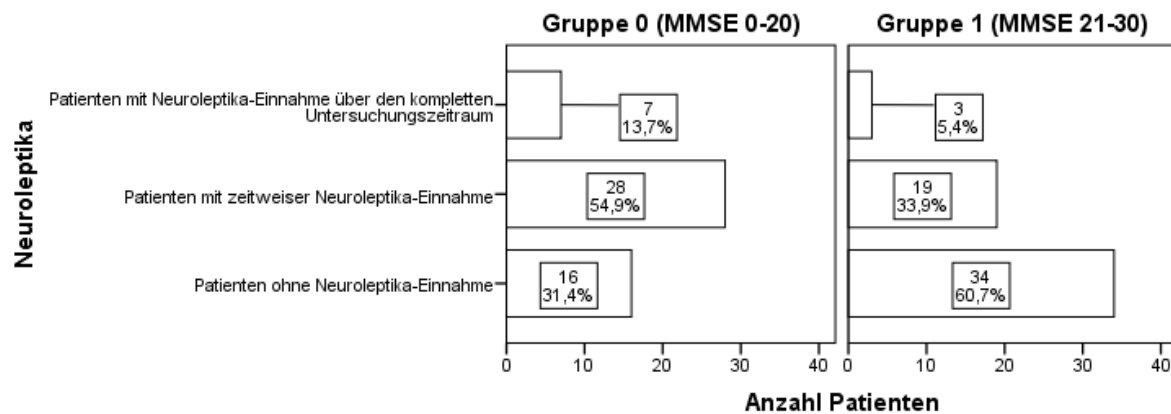
Gruppe 0:

Neuroleptika wurden von 7 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 16 Probanden nahmen über den gesamten Zeitraum keine Neuroleptika ein. Die restlichen 28 der 51 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (36,7% der untersuchten Zeit [Median]).

Gruppe 1:

Neuroleptika wurden von 3 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 34 Patienten nahmen über den gesamten Zeitraum keine Neuroleptika ein. Die restlichen 19 der 56 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (33,3% der untersuchten Zeit [Median]).

Anhand des Balkendiagramms (Grafik 47) soll die Verteilung der Neuroleptika-Einnahme in den Gruppen 0 und 1 darstellen. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer.



Grafik 33: Neuroleptika-Einnahme und Anzahl an Patienten, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); Unterteilung in Einnahme im gesamten Beobachtungszeitraum, zeitweiser Einnahme und keine Einnahme; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe wieder

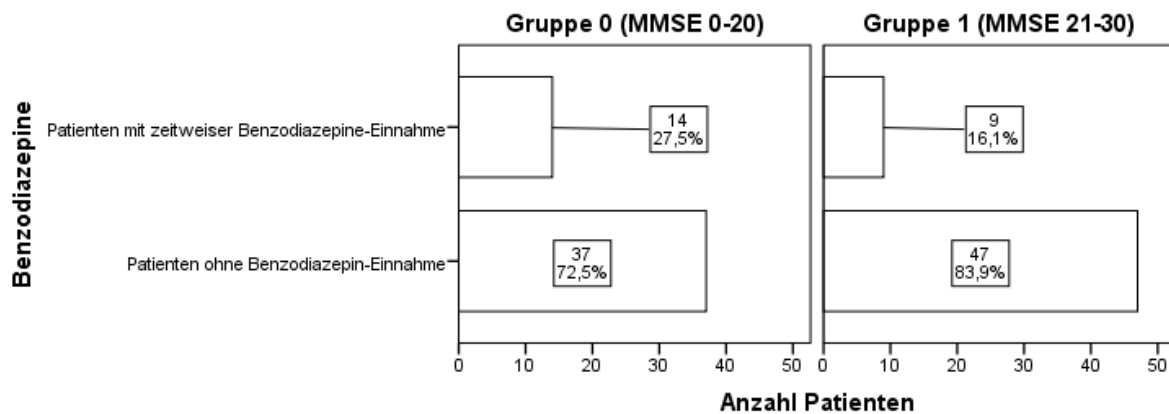
Gruppe 0:

Benzodiazepine wurden von keinem Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 37 Probanden nahmen über den gesamten Zeitraum keine Benzodiazepine ein. Die restlichen 14 der 51 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (35% der untersuchten Zeit [Median]).

Gruppe 1:

Benzodiazepine wurden von keinem Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 47 Patienten nahmen über den gesamten Zeitraum keine Benzodiazepine ein. Die restlichen 9 der 56 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (40% der untersuchten Zeit [Median]).

Anhand des Balkendiagramms (Grafik 48) soll die Verteilung der Benzodiazepine Einnahme in den Gruppen 0 und 1 darstellen. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer.



Grafik 34: Benzodiazepin-Einnahme und Anzahl an Patienten, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); Unterteilung in zeitweise Einnahme und keine Einnahme, da kein Patient durchgehend Benzodiazepine erhalten hat; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe wieder

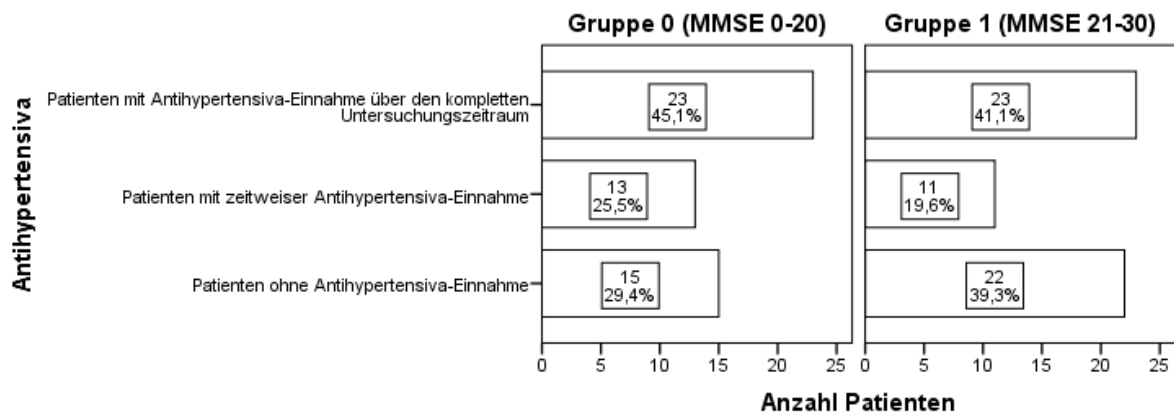
Gruppe 0:

Antihypertensiva wurden von 23 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 15 Probanden nahmen über den gesamten Zeitraum keine Antihypertensiva ein. Die restlichen 13 der 51 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (50% der untersuchten Zeit [Median]).

Gruppe 1:

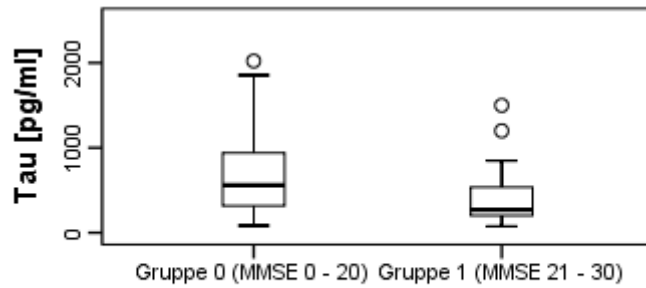
Antihypertensiva wurden von 23 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum eingenommen. 22 Patienten nahmen über den gesamten Zeitraum keine Antihypertensiva ein. Die restlichen 11 der 56 Patienten nahmen sie zwischenzeitlich ein (50% der untersuchten Zeit [Median]).

Anhand des Balkendiagramms (Grafik 49) soll die Verteilung der Antihypertensiva-Einnahme in den Gruppen 0 und 1 darstellen. Auf der Abszisse findet sich die Anzahl an Patienten. Auf der Ordinate befinden sich die Informationen zur Einnahmedauer.

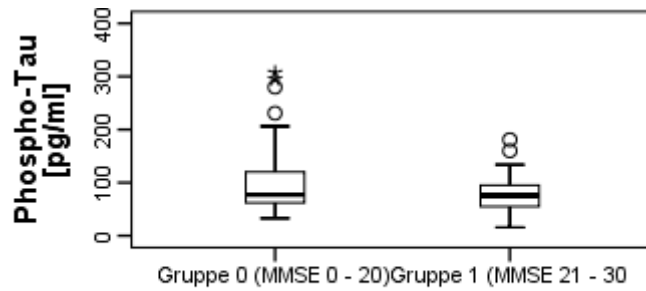


Grafik 35: Antihypertensiva-Einnahme und Anzahl an Patienten, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte); Unterteilung in Einnahme im gesamten Beobachtungszeitraum, zeitweise Einnahme und keine Einnahme; der obere Wert entspricht der Anzahl an Patienten, der untere Wert gibt den prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe wieder

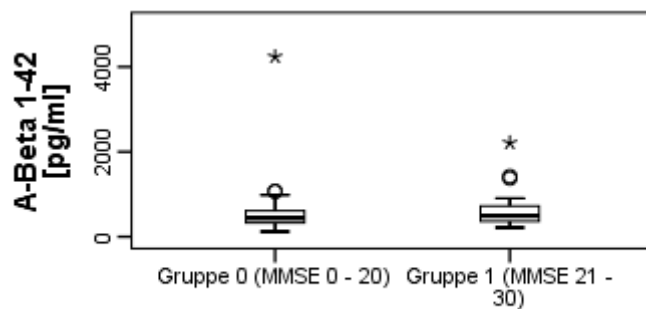
Die ermittelten Liquorwerte (Grafik 50: Tau [pg/ml], Grafik 51: pTau [pg/ml], Grafik 52: A β 1-42 [pg/ml], Grafik 53: A β -ratio) werden in den nachfolgenden Boxplots veranschaulicht, um einen besseren Vergleich der beiden Gruppen zu erhalten. Auf den Ordinatenachsen findet sich die Angabe der Liquorwerte. Auf der Abszisse findet sich die Gruppenzugehörigkeit. Im Anschluss daran findet sich Tabelle 64 mit für den Boxplot relevanten Werten für die beiden Gruppen.



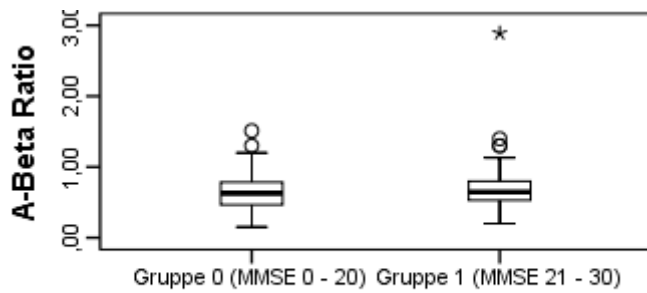
Grafik 36: Boxplot der Tau-Verteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)



Grafik 37: Boxplot der Phospho-Tau-Verteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)



Grafik 38: Boxplot der Amyloid Beta 1-42-Verteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)



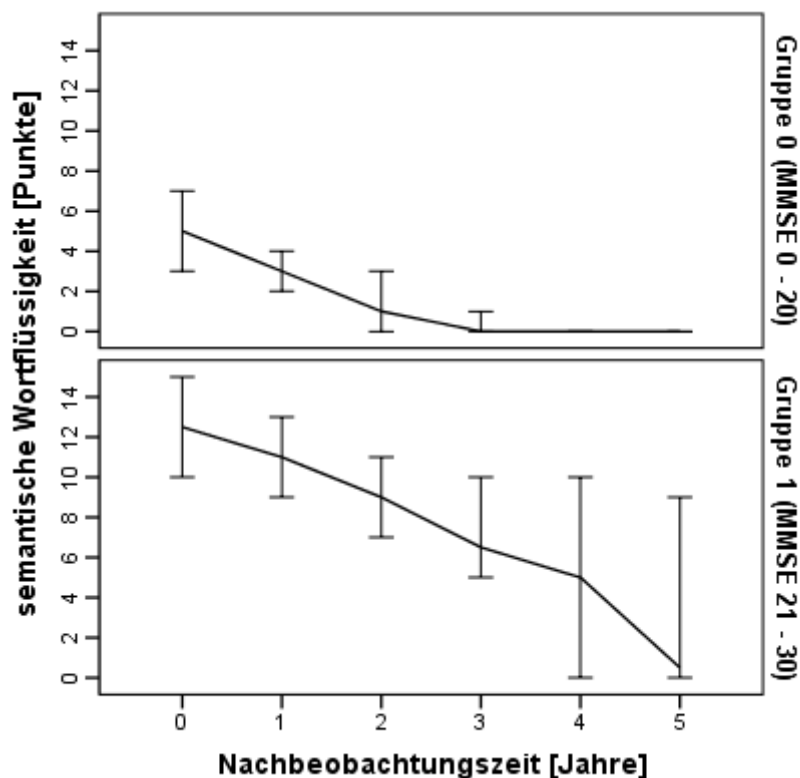
Grafik 39: Boxplot der Amyloid Beta – Ratio Verteilung, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

	TAU (pg/ml)		Phospho-TAU (pg/ml)		A β 1-42 (pg/ml)		A β –Ratio	
	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 0	Gruppe 1
Minimalwert	85	75	33	16	120	216	0,15	0,20
Maximalwert	2022	1500	307	181	4240	2212	1,51	2,89
25% Quartil	318,5	201	62,5	55	325,5	363	0,47	0,54
75% Quartil	941	536	119,3	95	612	724	0,77	0,80
Median	559	269	77	76	439	490	0,63	0,65

Tabelle 64: Minimalwerte, Maximalwerte, Median, 25% und 75% Quartil der Liquorparameter (Tau, Phospho-Tau, A β 1-42=Amyloid Beta 1-42, A β -ratio= Amyloid Beta – Ratio), getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachfolgend finden sich die Ergebnisse der ausgewählten CERAD-Plus Tests in grafischer und tabellarischer Form.

Der unterschiedliche Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit (SeWo) der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 54 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich die SeWo (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 65 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

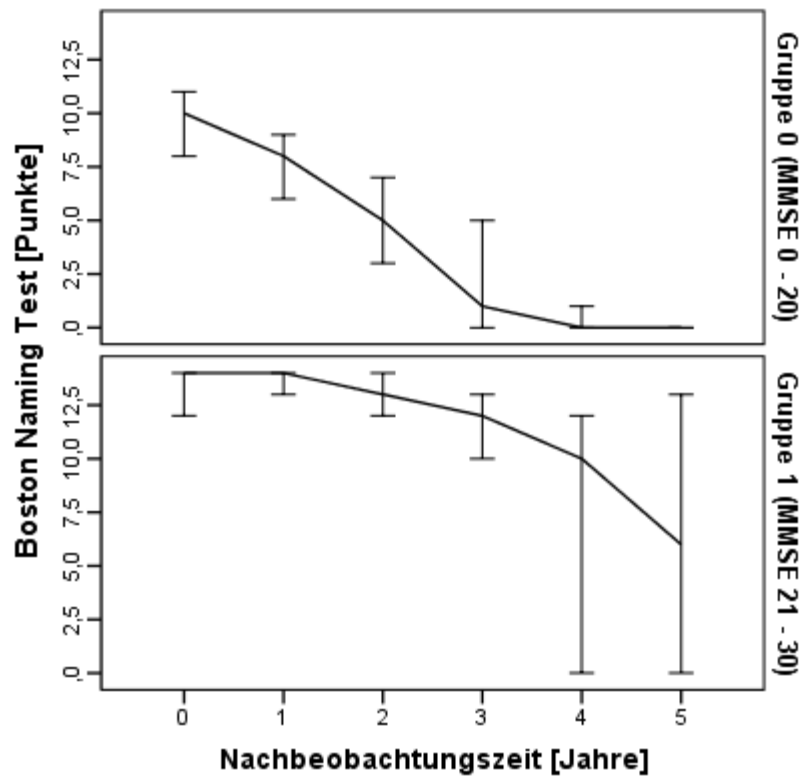


Grafik 40: Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	SeWo (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	3	13
1	2	13
2	0	10
3	0	5
4	0	1
5	0	0

Tabelle 65: semantische Wortflüssigkeit-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche Verlauf des Boston Naming Test (BNT) der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 55 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich der BNT (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 66 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

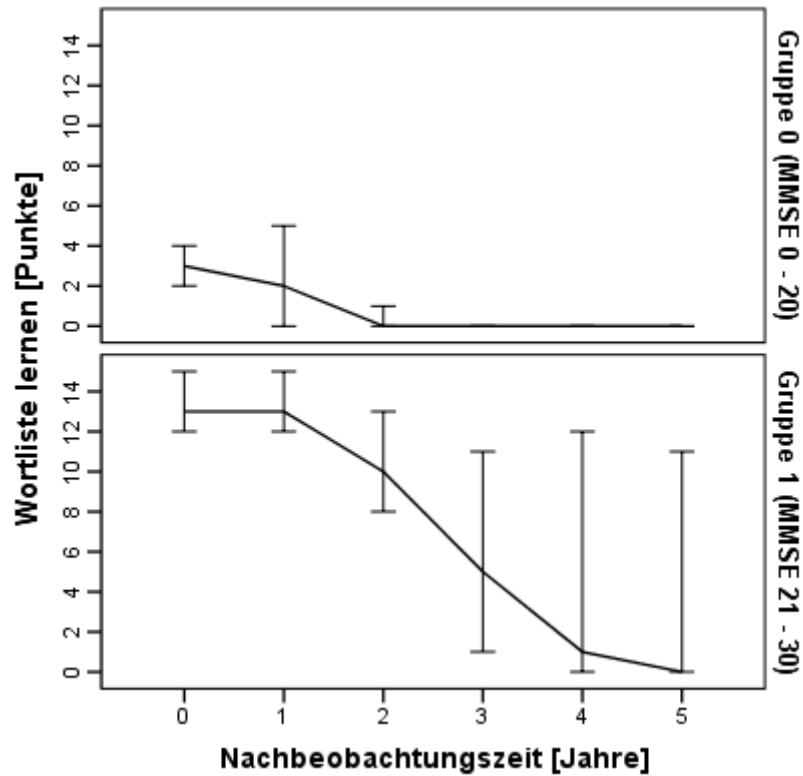


Grafik 41: Verlauf der Boston Naming Test-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	BNT (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	10	14
1	8	14
2	5	13
3	1	12
4	0	10
5	0	6

Tabelle 66: Boston Naming Test-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche Verlauf des Wortliste Lernens (WoLe) der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 56 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich das WoLe (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 67 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

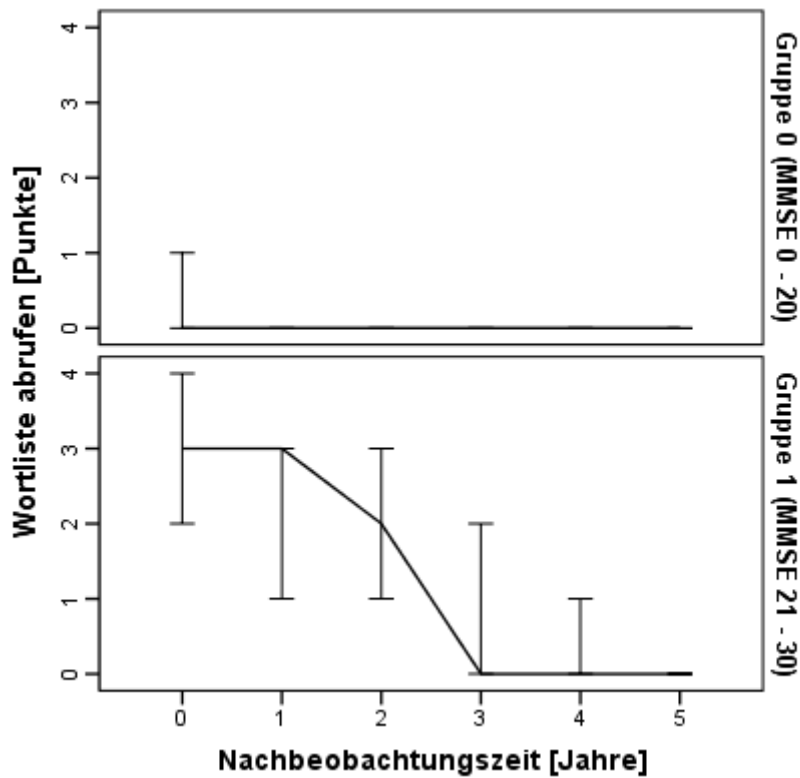


Grafik 42: Verlauf der Wortliste lernen-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	WoLe (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	2	13
1	2	13
2	0	10
3	0	5
4	0	1
5	0	0

Tabelle 67: Wortliste lernen-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche Verlauf des Wortliste Abrufens (WoAb) der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 57 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich das WoAb (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 68 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

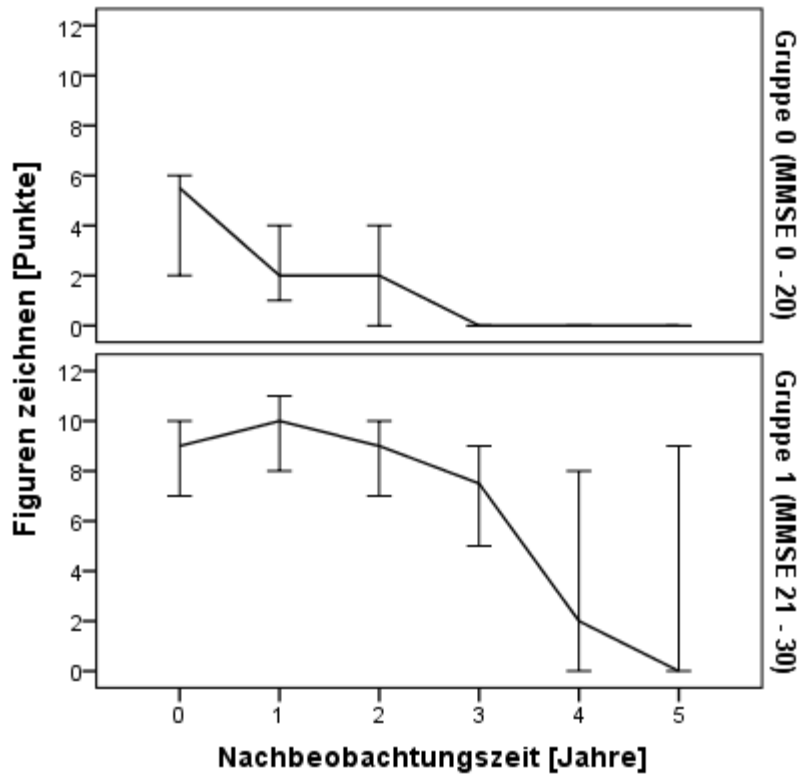


Grafik 43: Verlauf der Wortliste abrufen-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	WoAb (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	0	3
1	0	3
2	0	2
3	0	0
4	0	0
5	0	0

Tabelle 68: Wortliste abrufen-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche Verlauf des Figures Zeichnens (FiZe) der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 58 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich das FiZe (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 69 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.

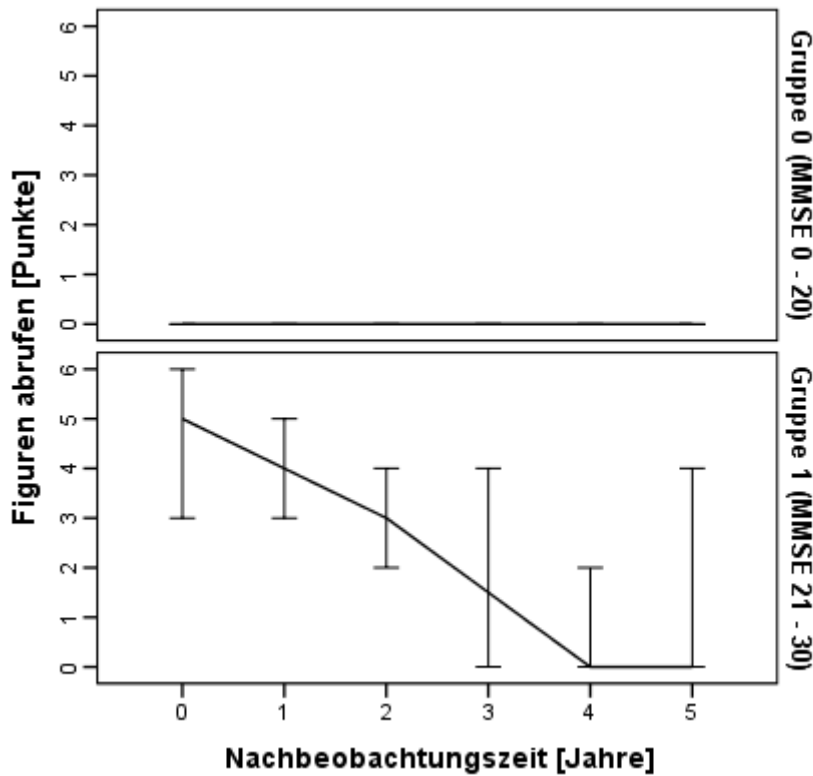


Grafik 44: Verlauf der Figures zeichnen-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	FiZe (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	5,5	9
1	2	10
2	2	9
3	0	7,5
4	0	2
5	0	0

Tabelle 69: Figures zeichnen-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Der unterschiedliche Verlauf des Figures Abrufens (FiAb) der Gruppen 0 und 1 wird mit Grafik 59 veranschaulicht. Auf der Ordinatenachse findet sich das FiAb (Anzahl Punkte). Auf der Abszissenachse befindet sich die Nachbeobachtungszeit (Jahre). Die Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall an. Tabelle 70 gibt die Mediane des Verlaufs wieder.



Grafik 45: Verlauf der Figuren abrufen-Mediane mit Fehlerbalken, die das 95%-Konfidenzintervall angeben; getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Nachbeobachtungszeit (Jahre)	FiAb (Median)	
	Gruppe 0	Gruppe 1
0	0	5
1	0	4
2	0	3
3	0	1,5
4	0	0
5	0	0

Tabelle 70: Figuren abrufen-Mediane und Nachbeobachtungszeit in Jahren, getrennt nach Gruppe 0 (0-20 MMSE-Punkte) und Gruppe 1 (21-30 MMSE-Punkte)

Gruppe 0 und 1 beinhalten etwa dieselbe Probandenanzahl, ein ähnliches Durchschnittsalter (Gruppe 0: 67,6 Jahre; Gruppe 1: 68,4 Jahre) und eine vergleichbare durchschnittliche Follow-Up Zeit. Des Weiteren ist die Verteilung von Rauchern, Diabetikern, Ausbildungsjahren und Patienten mit Hypertonus nahezu identisch.

Insgesamt ergeben sich mehrere Unterschiede der beiden Gruppen. Gruppe 0 enthält mit 68,6% mehr weibliche Probanden, als Gruppe 1 mit 42,9%. Das APO E-E4 Allel ist in Gruppe 0 mit 62,8% vermehrt vorhanden, als in Gruppe 1 mit 46,9%. Auffallend ist der unterschiedliche PPR-Median (Gruppe 0: -8,2 MMSE-Punkte/ Jahr; Gruppe 1: -3,0 MMSE-Punkte/ Jahr). Der Verlauf der Skalen der Gruppe 0 ist im Mittel niedriger im Vergleich zur Gruppe 1. Es ist zu vermuten, dass Gruppe 0 vor allem späte Stadien der Erkrankung und Gruppe 1 frühe Stadien beinhaltet. Bei den Liquorparametern waren TAU und A β 1-42 deutlich unterschiedlich (Gruppe 0: TAU 559 pg/ml, A β 1-42 439 pg/ml; Gruppe 1: TAU 269 pg/ml, A β 1-42 490 pg/ml). Die Medikamenteneinnahme ähnelt sich bis auf drei Ausnahmen. Neuroleptika, Antihypertonika und Benzodiazepine werden in Gruppe 1 weniger eingenommen.

4. Diskussion

4.1 Diskussion des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv entstammt der Göttinger rpAD-Studie, die zur Diagnose M. Alzheimer die Kriterien nach IWG anwendet. Daher befinden sich in der Auswertung Patienten mit einem MMSE größer als 25 Punkten. Die Diagnosekriterien wurden bereits in Teil 1.2.1 erwähnt und werden hier nur kurz wiederholt werden. Die Diagnose Alzheimer stützt sich auf zwei Punkte. Erstens, eine Gedächtnisstörung mit signifikanten Defiziten in zwei kognitiven Domänen, sowie zweitens ein für M. Alzheimer auffälliger Liquor (Dubois et al. 2014). Die verwendete CERAD Testbatterie hat sich bereits mehrfach als sehr sensibles Tool zur Trennung von M. Alzheimer und gesunden Patienten bewährt (Welsh et al. 1994; Seo et al. 2010; Sotaniemi et al. 2012; Wolfsgruber et al. 2014). Zudem ist der deutschsprachige CERAD in einer Multi Center Studie validiert (Aebi 2002). Ebenso wurde bereits aufgezeigt, dass der MMSE ein sehr grober Test ist (Clark et al. 1999) und aufgrund eines ‚Ceiling-Effekts‘ milde Demenzen übersehen kann (Ihl et al. 1992; Holsinger et al. 2007; S3-Leitlinie 2015). Darüber hinaus zeigte sich die CERAD Testbatterie als ein genaues Tool zur AD Diagnostik (Seo et al. 2010; Wolfsgruber et al. 2014). Demnach kann der sensitivere CERAD bereits eine Demenz aufdecken, bevor sich dieses im MMSE bemerkbar macht.

Auffallend ist, dass ein Großteil (53%) des Kollektivs gleich oder weniger als acht Ausbildungsjahre besitzen. Die Prävalenz für AD ist bei Patienten mit geringerer Ausbildung potentiell erhöht (Prencipe et al. 1996; Dong et al. 2007). Zusätzlich besitzen 50 der 107 Patienten mindestens 1 *APO E-E4* Allel. Da das *APO E-E4* Allel ein Risikofaktor für eine AD ist, entspricht die Verteilung der aktuellen Forschung (Liu et al. 2013).

Des Weiteren zeigte sich, dass eine Mehrzahl der Patienten Antidementiva vor allem zum Beginn der Erkrankung bekamen. Dies entspricht der aktuellen S3 Leitlinie frühzeitig mit der Antidementiva-Therapie zu beginnen (S3-Leitlinie 2015). Hingegen wurden einem größeren Teil des Kollektivs Neuroleptika in den späten Stadien der AD verordnet. Dies lässt sich durch erhöhte neurologische und psychiatrische Symptome bei den Patienten in späten Stadien erklären (Mega et al. 1996; Lyketsos et al. 2000; Lyketsos et al. 2002), wodurch vermehrt Neuroleptika zur Kupierung verordnet werden (Borson und Raskind 1997; Sink et al. 2005).

4.2 Diskussion der univariaten Ergebnisse

Da die Ergebnisse der univariaten Analyse Vortest Charakter besitzen, sind die Signifikanzen nur bedingt aussagekräftig, trotzdem werden diese Tendenzen hier kurz diskutiert.

Anhand der univariaten Analyse lässt sich ein Trend erkennen, bei dem Diabetiker einen langsameren Verfall bei AD besitzen, als Patienten ohne einen Diabetes. In der aktuellen Forschung finden sich zahlreiche Hinweise auf diese Assoziation (Sanz et al. 2009; Domínguez et al. 2012; Ascher-Svanum et al. 2015). Innerhalb der rpAD-Arbeitsgruppe existiert bereits eine Arbeit zum Thema Alzheimer und Medikation. Im Rahmen der Arbeit zeigte sich eine ähnliche Korrelation, allerdings steht die Finalisierung der Arbeit noch aus. Des Weiteren gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass AD ein Typ 3 Diabetes Mellitus sein könnte (Rivera et al. 2005; Steen et al. 2005; de la Monte et al. 2006; de la Monte und Wands 2008). Vor allem bei erhöhter Insulin Resistenz konnten ähnliche histopathologische Veränderungen gesehen werden, die der AD Pathologie gleichen (Craft 2006; Craft 2007). Daher lässt sich der langsamere Verfall durch die Therapie des Diabetes Mellitus erklären.

Im Rahmen der univariaten Analyse zeigte sich ein Trend, der einen beschleunigten Abfall des bADL bei Einnahme von Neuroleptika beschreibt sowie eine größere Zunahme des UPDRS. Vermutlich sind die in späten Stadien vermehrt auftretenden psychiatrischen Symptome ursächlich für die Neuroleptika-Einnahme (Mega et al. 1996; Borson und Raskind 1997; Lyketsos et al. 2000; Lyketsos et al. 2002; Sink et al. 2005). Psychiatrische Symptome konnten mit einem vermehrten funktionellen Abfall in Verbindung gebracht werden (Lopez et al. 1999; Vilalta-Franch et al. 2013).

Des Weiteren zeigte sich die Tendenz, dass Frauen einen langsameren Progress bei der AD besitzen als Männer. Das weibliche Geschlecht hatte einen langsameren Abfall des iADL und eine langsamere Zunahme des GDS. Mehrere Studien zeigten bereits, dass Frauen länger mit einer AD leben und dementsprechend einen langsameren Verfall besitzen (Moritz et al. 1997; Gambassi et al. 1999; Lapane et al. 2001; Larson et al. 2004).

Auch bei den Ausbildungsjahren konnte ein Trend aufgezeigt werden. Dieser präsentierte einen beschleunigten Verfall von Patienten mit hohem Bildungsstand. Ein hoher Bildungsgrad führte zu einem beschleunigten Abfall des iADL und einem stärkeren Abfall des CERAD

Tests Figuren abrufen. Die Ursache für diese Assoziation könnte in dem höheren Punkteniveau für Patienten mit einer langjährigen Ausbildung liegen. In der Literatur finden sich keine erhöhten Verfallsgeschwindigkeiten für höhere Bildungsgrade. Mehrfach wird diesem allerdings eine protektive Funktion nachgesagt, aufgrund einer erhöhten kognitiven Reserve (Sattler et al. 2012; Dartigues et al. 2013; Shpanskaya et al. 2014).

Die Analysen verdeutlichen zudem, dass Patienten mit einem Hypertonus einen langsameren Abfall des iADL besitzen. In der Literatur finden sich dazu widersprüchliche Angaben. Bei einem Mausmodell konnte ein Hypertonus mit einem schnelleren Progress in Verbindung gebracht werden (Cifuentes et al. 2015). Ansonsten wird ein Hypertonus als Risikofaktor gehandelt und nicht mit der schwere des Verlaufs in Verbindung gebracht. Vermutlich ist dieser Effekt dem univariaten Design der Voranalyse zuzuschreiben.

Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des *APO E-E4* Allels und einer schnelleren Verschlechterung des Boston Naming Tests. In der Literatur finden sich hierzu keine ähnlichen Fälle, sondern eher gegenteilige Bezüge. Bei welchen insbesondere das Fehlen des E4 Allels mit einem schnelleren Verlauf einhergeht (Stern et al. 1997; Schmidt et al. 2012).

4.3 Diskussion der multivariaten Ergebnisse

Die Auswertung des Einflusses der logPPR im Modell ohne Kovariablen liefert ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,01$). Dabei wurde folgender Effekt ersichtlich: bei der Bildung von 4 Gruppen, anhand der 25%, 50% und 75% Quartile, konnten zwei Gruppen unterschieden werden. Die Gruppe 1 mit einem Baseline-MMSE von mindestens 21 Punkten verhielt sich analog zu der PPR. Die Gruppe 0 mit einem Baseline-MMSE von weniger als 21 Punkten verhielt sich reziprok zu der PPR. Dieses Ergebnis weicht damit dem Ergebnis von Doody und Rountree ab, die durchgehend einen PPR analogen Verlauf beschrieben haben (Doody et al. 2001; Doody et al. 2010; Rountree et al. 2012). Hingegen ist Doodys und Rountrees Modell nach Kovariablen adjustiert.

Vergleicht man das untersuchte AD Kollektiv mit dem von Doody et al. 2001, so ähneln sich diese in mehreren Punkten. Das Durchschnittsalter (untersuchtes Kollektiv: 68 Jahre; Doody et al.: 70 Jahre), die Nachbeobachtungszeit (untersuchtes Kollektiv: 4 Jahre; Doody et al.: 3 Jahre) und der MMSE bei Erstuntersuchung (untersuchtes Kollektiv: 21 Punkte; Doody et al.: 20 Punkte) sind nahezu identisch.

Unterschiede existieren bei der Ausbildungszeit (untersuchtes Kollektiv: 8 Jahre; Doody et al.: 13 Jahre), der Präprogressionszeit (untersuchtes Kollektiv 1,4 Jahre; Doody et al.: 3 Jahre), der errechneten PPR (untersuchtes Kollektiv: -5,4 MMSE-Punkte/Jahr; Doody et al.: 3 MMSE-Punkte/ Jahr) und dem Geschlechterverhältnis (untersuchtes Kollektiv: 55% weiblich, 45% männlich; Doody et al.: 65% weiblich, 35% männlich).

Keinen Vergleich kann man hingegen bei den Liquorwerten ziehen. Hier zeigt sich im untersuchten Kollektiv der A β 1-42 Median mit 465 pg/ml erwartungsgemäß erniedrigt.

Zusätzlich kann aufgrund der Kollektivgröße, der maximalen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren und der Verwendung langjährig bekannter und klinisch erprobter Tests davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Arbeit valide sind.

Die weiteren multivariaten Analysen zeigen allerdings kein ähnliches Verhalten und sind nicht signifikant. Demnach können auch der Effekt der Korrelation der PPR mit dem iADL, trotz des ähnlichen Patientenkollektivs, nicht nachvollzogen werden (Schmidt et al. 2013b). Die Gründe dafür sind vielfältig, berufen sich aber hauptsächlich auf die Unterschiede der Kollektivgröße (Schmidt 2013: 78 Patienten) und die Differenzen der Nachbeobachtungszeit (Schmidt 2013: 1 Jahr). Des Weiteren weichen die statistischen Auswertungen voneinander ab. Im Gegensatz zu Schmidt 2013 wurde in dieser Arbeit nicht nach Kovariablen adjustiert, da Größen, die auf die Krankheitsprogression nach Diagnosestellung einen Einfluss haben, vermutlich auch einen Einfluss auf die PPR haben.

Eine weitere Überlegung war die Erstellung einer PPR für die anderen verwendeten Skalen (iADL, bADL, GDS, UPDRS, CERAD Tests).

Da laut Crum et al. für den MMSE Normwerte für Alter, Geschlecht und Bildung zur Verfügung stehen (Crum et al. 1993), ist eine korrekte Bestimmung der PPR erst möglich. Hingegen existieren für die anderen Skalen keine analogen Normwerte. Eine Benutzung des

jeweiligen Maximalwertes würde interindividuelle Unterschiede nicht berücksichtigen und das Ergebnis verfälschen.

4.4 Die Bedeutung der Ergebnisse für die Forschung und den klinischen Alltag

4.4.1 Die Bedeutung für die Forschung

Das erneute Aufgreifen der PPR nach der Erstbeschreibung im Jahr 2001 soll der Überprüfung des verlaufsvorhersagenden Instrumentes dienen.

Es mangelt nach wie vor an einer Begründung für das Abweichen der Ergebnisse von Doody, welche noch Klärungsbedarf erfordern. Die unterschiedliche statistische Auswertung könnte eine der möglichen Ursachen sein. Zu dieser Feststellung erscheinen weitere Studien zur Validierung der PPR sinnvoll.

Wie aus Grafik 32 (Kapitel 3.3) ersichtlich, verhalten sich Patienten mit einem Baseline-MMSE von 21 – 30 Punkten analog der PPR (Gruppe 1) und Patienten mit einem Baseline-MMSE von 0 – 20 Punkten reziprok der PPR (Gruppe 0). Diese Information bietet für die moderne Forschung mehrere Anwendungsgebiete.

Für zukünftige Studien könnten die Kollektive in unterschiedlich schnelle Verläufe eingeteilt werden. Durch die Gruppierung würden Effekte auf verschieden schnelle Verläufe der AD sichtbar, die vorher möglicherweise untergingen. Auch die Erstellung von Medikamentenstudien könnte für unterschiedliche Verläufe realisiert werden. Dadurch ergäben sich neue Dosierungsempfehlungen oder gar ganz neue Medikamente für z.B. langsam verlaufende AD. Dies ermöglicht einen weiteren Schritt zu einer gezielteren Therapie der AD.

Der Grund für das reziproke Verhalten hingegen muss vorerst offen bleiben, einige Denkanstöße werden jedoch bei der Diskussion der Gruppen im nachfolgenden Kapitel 4.5 aufgeworfen.

4.4.2 Die Bedeutung für den klinischen Alltag

Die Vorteile für den klinischen Alltag ergeben sich aus dem den Verlauf vorhersagenden Aspekt der PPR.

Behandelnde Ärzte sind damit in der Lage, auf die häufig gestellte Frage zum Verlauf einzugehen. Die PPR kann von jedem Arzt leicht erhoben werden, denn sie bietet eine schnelle, kostengünstige und nicht invasive Option zur Erhebung der Daten, die ohne den Gebrauch zusätzlicher Geräte auskommt. Im weiteren Hergang sind verlaufsadaptierte Behandlungsstrategien denkbar. Auf die unterschiedlich schnellen Verläufe könnte man gezielter reagieren. Eventuell stellt sich heraus, dass langsamere Verläufe mehr von Gedächtnisprogrammen als von intensiver Medikation profitieren. Diese Fragen müssen allerdings in weiteren Studien geklärt werden.

4.5 Diskussion der beiden Gruppen

Bei genauerer Betrachtung der beiden Gruppen wird ersichtlich, dass Gruppe 1 bei Baseline die frühen Stadien der AD beinhaltet und die Gruppe 0 fortgeschrittene Stadien.

Eine Erklärung für das reziproke Verhalten der Gruppe 0 könnte an dem MMSE liegen. Der MMSE ist ein guter Test zur Identifizierung und Verlaufsbeschreibung der AD (Folstein et al. 1975; Keskinoglu et al. 2009). Jedoch ist dieser bei fortgeschrittenen Stadien, so Kraemer et al., weniger aussagekräftig (Kraemer et al. 1998) und es zeigt sich eine Art ‚Ceiling-Effekt‘ des MMSE (Auer et al. 1994). Auch gibt es Hinweise auf unterschiedliche Geschwindigkeiten des Verfalls, je nach Stadium, in dem sich die Patienten befinden. Patienten in späteren Stadien scheinen einen langsameren Verlauf zu besitzen (Stern et al. 1994). Mitunter wird dem Verlauf der AD eine Beschleunigung des Verlaufs bei Übergang vom frühen zum mittleren Stadium nachgesagt (Stern et al. 1994). Dieses könnte anhand des grafischen MMSE-Verlaufs der Gruppe 1 in Kapitel 3.4 erahnt werden. Auch hat sich gezeigt, dass zur Beschreibung fortgeschrittener Stadien der GDS dem MMSE überlegen ist (Kraemer et al. 1998). Weiterhin finden nach Schmitt et al. Hinweise in der aktuellen Forschung, dass frühere Stadien besser beforscht sind und objektivierbarere Tests besitzen (Schmitt et al. 1997; Schmitt et al. 2002).

Unter Berücksichtigung, dass Gruppe 0 fortgeschrittene AD Stadien besitzt, ist auch der Verlauf der Skalen im Mittel niedriger als der Verlauf von Gruppe 1.

Gruppe 1 verhält sich mit einer PPR-Median von -3,0 MMSE-Punkte/Jahr ähnlich den vorbeschriebenen Verläufen der AD (Salmon et al. 1990; Morris et al. 1993; Clark et al. 1999).

Der PPR-Median von -8,2 MMSE-Punkte/Jahr von Gruppe 0 suggeriert ein Kollektiv, das schnell verfällt. Durch die oben beschriebene Problematik mit dem MMSE muss jedoch offen bleiben, ob nicht eine andere Vorgehensweise zur Verlaufsbeschreibung fortgeschrittener AD Stadien erfolgen sollte.

Eine weitere Auffälligkeit ist der Unterschied in der Geschlechtsverteilung der Gruppen. So besitzt die Gruppe 0 (69%) im Vergleich zu Gruppe 1 (43%) einen deutlich höheren Anteil an Frauen. In der Literatur finden sich hierzu Erklärungen, dass Männer vorzeitiger versterben als Frauen (Heyman et al. 1997; Moritz et al. 1997; Rountree et al. 2012). Gleichzeitig ergeben sich aber auch Hinweise darauf, dass Frauen ein höheres Risiko zur Entwicklung einer AD aufweisen (Gao et al. 1998; Barnes et al. 2005). Dies spiegelt sich geringfügig am Gesamtkollektiv wider (55% weiblich).

Zusätzliche Unterschiede fanden sich in der *APO E-E4* Allel Verteilung. Gruppe 0 (62,8%) besitzt leicht mehr Probanden mit mindestens einem E4 Allel, als Gruppe 1 (46,9%). In der Literatur finden sich dafür hingegen keine verwertbaren Ergebnisse. Der ApoE-Status scheint nicht den kognitiven und funktionalen Progress der AD zu beeinflussen (Kleiman et al. 2006; Schmidt et al. 2014a; Schmidt et al. 2014b).

Auch zeigten sich Unterschiede bei der Medikamenteneinnahme.

Gruppe 0 besitzt deutlich mehr Patienten (68,6%), die mindestens einmal Neuroleptika während der Nachbeobachtungszeit eingenommen haben, als Gruppe 1 (39,3%). Dies könnte wiederum an dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium in Gruppe 0 liegen. In späten Stadien treten vermehrt Störungen auf, die mitunter eine kurzzeitige Neuroleptika-Therapie bedürfen (Mega et al. 1996; Borson und Raskind 1997; Lyketsos et al. 2000; Lyketsos et al. 2002; Sink et al. 2005).

Des Weiteren offenbarte sich ein deutlicher Unterschied bei den Liquormarkern. Die medianen Werte für Tau waren in Gruppe 0 (559 pg/ml) deutlich höher als in Gruppe 1 (269 pg/ml). Es zeigt sich, dass höhere Tau-Werte mit späteren AD Stadien und stärkerem Hirnschaden korrelieren (Hesse et al. 2001; Sämgård et al. 2010).

Ähnliche Verteilungen konnten bei den Rauchern, Diabetikern, Hypertonikern und der Ausbildung gesehen werden.

4.6 Stärken und Schwächen der Studie

Das Patientenkollektiv der Analyse entstammt der Göttinger rpAD-Studie. Diese unterliegt den strengen Ein- und Ausschlusskriterien, die im Kapitel 2.1 bereits vorgestellt wurden. Daher ist das Patientenkollektiv anhand objektivierbarer Parameter rekrutiert worden. Die Wahrscheinlichkeit mit der die Diagnose Alzheimer-Demenz hinzutrifft, wird durch die verwendeten Marker und neuropsychologischen Tests erhöht. So konnten Hansson et.al. mit Hilfe der Kombination von Tau, P-Tau und A β 1-42 die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bei Patienten mit *Mild Cognitive Impairment* vorhersagen (Hansson et al. 2006). Bereits vor circa 20 Jahren konnten Gearing et al. die Alzheimer-Erkrankung rein klinisch mit circa 87% iger Wahrscheinlichkeit diagnostizieren (Gearing et al. 1995). Die Patienten wurden im Nachhinein obduziert, um die Diagnose zu bestätigen.

Trotz des Namens der Studie, beinhaltet diese nicht ausschließlich rapid progressive AD Fälle. Da bisher eine genaue Subkategorisierung der AD nicht existiert, bietet diese Studie einen breit gefächerten Anteil an unterschiedlichen AD-Verläufen.

Im Rahmen der Nachbeobachtungen erhalten die Patienten ein jährliches Follow-Up, wodurch jährliche Profile erstellt werden können und sich daher ein Verlauf über mehrere Jahre ergibt. Zusätzlich besitzen mehr als die Hälfte (62,5%) der Patienten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Jahren. So zeigt sich, dass das MMSE bei einer entsprechend ausgeprägten Nachbeobachtungszeit genauere und verlässlichere Ergebnisse fördert (Clark et al. 1999). Im Vergleich dazu besaß Doody in ihrem Kollektiv 52% Patienten mit weniger als drei Jahren Nachbeobachtungszeit (Doody et al. 2001).

Mit der Verwendung des MMSE gibt es einen seit Jahren etablierten Test, der eine hohe interrater-Reliabilität aufweist und auch an vielen unterschiedlichen ethnischen Kollektiven getestet wurde (Folstein et al. 1975; Keskinoglu et al. 2009).

Auch die verwendete CERAD Testbatterie ist zur Detektion und Verlaufsbeschreibung langjährig etabliert (Morris et al. 1989; Welsh et al. 1994; Sotaniemi et al. 2012; Wolfsgruber et al. 2014). Mitunter wird der CERAD Testbatterie eine hohe interrater Reliabilität attestiert (Lee et al. 2002; Seo et al. 2010).

Da die fortgeschrittenen Stadien der AD zusätzlich zu den Gedächtnisstörungen weitere funktionale Symptome aufweisen können und die typischen Messinstrumente, wie MMSE, zur Verlaufsbeschreibung an ihre Grenzen stoßen (Auer et al. 1994), sind mit dem UPDRS, dem iADL und dem bADL weitere Möglichkeit der Verlaufsbeschreibung gegeben. Auch der UPDRS besitzt eine gute interrater-Reliabilität (Richards et al. 1994; Hokoishi et al. 2001; Siderowf et al. 2002). Der iADL zeigt eine hohe Assoziation bei späteren psychiatrischen und funktionalen Symptomen der AD (D’Onofrio et al. 2012). Auch der in späten Stadien verwendete GDS hat eine gute interrater-Reliabilität (Gottlieb et al. 1988).

Ein weiterer Vorteil ist die zusätzliche Rekrutierung von Angehörigen als ergänzende Informationsquelle. In fortgeschrittenen Stadien kommen noch Pflegefachkräfte als weitere Quellen hinzu.

Da die Studie schon seit mehr als sechs Jahren läuft und die Studienärzte jährlich wechseln, sind die jeweiligen Tests von unterschiedlichen Testern. Zwar haben die verwendeten Tests eine hohe interrater-Reliabilität, aber auf einen Verlauf von sechs Jahren können sich diese minimalen Fehler summieren. Beispielsweise besitzt der MMSE eine gute interrater-Reliabilität (Folstein et al. 1975; Keskinoglu et al. 2009), diese unterliegt allerdings der Reliabilität der CERAD Testbatterie (Seo et al. 2010).

In statistischen Analysen wird der Verlauf der AD, der im klinischen Alltag mit dem MMSE aufgezeichnet wird, als linear angenommen. Doch der Verlauf scheint eher langsam in frühen und fortgeschrittenen Stadien zu sein und schneller in mittleren (Stern et al. 1994).

Ein anderer Nachteil ist, dass die PPR berechnet wird und daher bedeutend anfälliger gegenüber ungenauen Angaben der Patienten ist. Mitunter ist der genaue Beginn der AD sehr schwer einzugrenzen (Skoog et al. 2003; Sperling et al. 2011) und für Laien ist dies eine entsprechende Herausforderung, dieses in dem Interview so präzise wie möglich darzulegen.

Ein weiterer Nachteil dieser Arbeit ist die Größe des Kollektivs. Dieses ist mit 107 Patienten deutlich kleiner als die Patientenkollektive von Doody (Doody et al. 2001; Doody et al. 2010) oder Rountree (Rountree et al. 2012).

Auch fehlt bei einem Großteil der Patienten in den Studienunterlagen die Aufzeichnung über die ethnische Herkunft. Es wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patienten Europäer sind.

Ein zusätzliches Problem der Studiendaten ist das Fehlen von genauen Informationen über die Medikamenteneinnahme vor Eintritt in die Studie.

Da die Studie nicht ausschließlich positive Aspekte besitzt, sollten die Limitationen bei der Interpretation berücksichtigt werden.

5 Zusammenfassung

Seit Jahren werden Möglichkeiten gesucht, Alzheimer-Verläufe grob vorherzusagen und diese anhand von objektiven Parametern zu klassifizieren. Bisher existieren mehrere Ansätze, von denen sich bislang keiner im klinischen Alltag durchgesetzt hat. Nur wenige Studien beziehen sich bisher in erster Linie auf die Präprogressionsrate. Allen voran die Erstbeschreiberin Doody. In der Literaturrecherche wird offensichtlich, dass die PPR bisher nur selten benutzt bzw. in einem anderen Setting geprüft wurde.

Die vorliegende Arbeit greift die von Doody beschriebene Präprogressionsrate erneut auf und überprüft diese umfassend. Dabei wird der Alzheimerprogress, im kognitiven wie im funktionalen Verfall, durch die Verwendung zusätzlicher Skalen und Tests beschrieben. Zu den Skalen gehören MMSE, iADL, bADL, GDS, UPDRS und ausgewählte Einzelkategorien des CERAD-Plus. Zusätzlich werden zur Diagnosestellung Alzheimer-relevante

Liquormarker und neuroradiologisches Material (CT oder MRT) herangezogen, um eine erhöhte Treffsicherheit zu gewährleisten.

Insgesamt wurden im Verlauf der Studie 107 Patienten analysiert. Das mittlere Alter beträgt 68 Jahre und die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 4 Jahre. Die mediane PPR beträgt -5,35 MMSE-Punkte/Jahr.

Auf dieser Basis wurden Parameter erhoben, die in multivariater Regressionsanalyse hinsichtlich der PPR auf ihre Signifikanz getestet wurden.

Die multivariate Analyse zeigt einen deutlichen Effekt zwischen der PPR und dem MMSE. Alle anderen Skalen bzw. Tests zeigen keinen signifikanten Zusammenhang.

Anhand der multivariaten Analyse können zwei Gruppen unterschieden werden. Gruppe 0 (MMSE-Baseline 0-20 Punkte), die sich reziprok zu der errechneten PPR verhält und Gruppe 1 (MMSE-Baseline 21-30 Punkte), die sich analog zu der errechneten PPR verhält. Damit weichen die Ergebnisse von Doody's ab.

Die wichtigsten Unterschiede der beiden Gruppen werden nachfolgend kurz aufgeführt.

Die Gruppe 0 besitzt mit 69% deutlich mehr Frauen als Gruppe 1 mit 43%.

Die Gruppe 0 hat eine niedrigere mediane PPR (Median -8,2 MMSE-Punkte/Jahr) als Gruppe 1 (Median -3,0 MMSE-Punkte/Jahre).

Die Gruppe 0 besitzt mehr Patienten (68,6%), die Neuroleptika mindestens einmalig während der Nachbeobachtung eingenommen haben als Gruppe 1 (39,3%). Weiterhin ist das mediane Tau bei Gruppe 0 höher (559 pg/ml) als bei Gruppe 1 (269 pg/ml).

Zusammenfassend lässt sich belegen, dass die Präprogressionsrate keine Aussage über andere Skalen zulässt, außer dem MMSE. Des Weiteren wirkt eine Präprogressionsrate auf Basis anderer Skalen nicht bestimmbar. Für die Präprogressionsrate scheint es einen Schwellenwert zu geben, ab dem sich der Effekt umkehrt und die Patienten langsamer verfallen, als die PPR vorhersagt.

Die genaue Aufteilung aus der Erstbeschreibung konnte nicht nachgestellt werden, was allerdings auch aus der anderen Berechnung resultieren könnte. Doody hatte in ihrer Erstbeschreibung nach Kovariablen adjustiert.

Jedoch geht die vorliegende Arbeit davon aus, dass die Kovariablen mit der PPR verbunden sind und bei Adjustierung der eigentliche Effekt der PPR verloren geht.

Es zeigt sich, dass die PPR als weiterer Biomarker im klinischen Alltag sinnvoll erscheint. Sie kann schnell, kostengünstig und nicht invasiv von jedem Arzt erhoben werden und bringt dadurch eine erste richtungsweisende Verlaufsprognose.

6 Literaturverzeichnis

- Aebi C: Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie http://edoc.unibas.ch/46/1/DissB_6279.pdf Zugriff am 15.12.15. Med Diss Basel 2002
- Ascher-Svanum H, Chen Y-F, Hake A, Kahle-Wroblewski K, Schuster D, Kendall D, Heine RJ (2015): Cognitive and Functional Decline in Patients With Mild Alzheimer Dementia With or Without Comorbid Diabetes. *Clin Ther* 37, 1195–205
- Auer SR, Sclan SG, Yaffee RA, Reisberg B (1994): The neglected half of Alzheimer disease: cognitive and functional concomitants of severe dementia. *J Am Geriatr Soc* 42, 1266–1272
- Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA (2005): Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Arch Gen Psychiatry* 62, 685–691
- Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, Tsuang DW (2010): Review Article: Genetics of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23, 213–227
- Borson S, Raskind MA (1997): Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's disease. *Neurology* 48, 17–24
- Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H (1999): Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl, 14–22
- Butterfield DA, Boyd-Kimball D (2004): Amyloid beta-peptide(1-42) contributes to the oxidative stress and neurodegeneration found in Alzheimer disease brain. *Brain Pathol* 14, 426–432
- Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, Merrill D a., Torres-Gil F, Small GW (2014): Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS One* 9, 1–8
- Cifuentes D, Poittevin M, Dere E, Broquères-You D, Bonnin P, Benessiano J, Pocard M, Mariani J, Kubis N, Merkulova-Rainon T, Lévy BI (2015): Hypertension accelerates the progression of Alzheimer-like pathology in a mouse model of the disease. *Hypertension* 65, 218–224
- Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U (2011): Alzheimer and his disease: A brief history. *Neurol Sci* 32, 275–279
- Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, Galasko D, Morris JC, Koss E, Mohs R, Heyman A (1999): Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 56, 857–862
- Craft S (2006): Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 20, 298–301
- Craft S (2007): Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res* 4, 147–152
- Crum RM, James C, Bassett SS (1993): Norms for the Mini-Mental State Examination by

- Age and Educational Level Population-Based. *J Am Med Assoc* 269, 2386–2391
- D’Onofrio G, Sancarolo D, Panza F, Copetti M, Cascavilla L, Paris F, Seripa D, Matera MG, Solfrizzi V, Pellegrini F, Pilotto A (2012): Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer’s disease and vascular dementia patients. *Curr Alzheimer Res* 9, 759–771
- Dartigues J-F, Foubert-Samier A, Helmer C (2013): Relation entre facteur social et maladie chronique liée à l’âge : l’exemple du niveau d’études et des démences. *Rev Epidemiol Sante Publique* 61, 195–198
- de la Monte SM, Wands JR (2008): Alzheimer’s disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2, 1101–1113
- de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M, Wands JR (2006): Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 10, 89–109
- Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Mohr JP, Aboumatar S, Tseng CL, Chan S, Williams JB, Remien RH, et al. (2000): Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 54, 1124–1131
- Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, Rusinek H, Pelton GH, Honig LS, Mayeux R, et al. (2007): Hippocampal and entorhinal atrophy in Mild Cognitive Impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology* 68, 828–836
- Domínguez RO, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA (2012): Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer’s disease patients. *Diabetes Res Clin Pract* 98, 68–74
- Dong MJ, Peng B, Lin XT, Zhao J, Zhou YR, Wang RH (2007): The prevalence of dementia in the People’s Republic of China: A systematic analysis of 1980-2004 studies. *Age Ageing* 36, 619–624
- Doody RS, Massman P, Dunn JK (2001): A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58, 449–454
- Doody RS, Dunn JK, Huang E, Azher S, Kataki M (2004): A method for estimating duration of illness in Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17, 1–4
- Doody RS, Pavlik V, Massman P, Rountree S, Darby E, Chan W (2010): Predicting progression of Alzheimer’s disease. *AlzheimersResTher* 2, 1–9
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G et al. (2007): Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6, 734–746
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R et al. (2014): Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13, 614–629
- Duthey B (2013): Alzheimer Disease and other Dementias, WHO Background Paper 6.11 update on 2004 Background Paper by Saloni Tanna. 6.11–1 – 6.11–74
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198
- Gambassi G, Landi F, Lapane KL, Sgadari A, Mor V, Bernabei R (1999): Predictors of mortality in patients with Alzheimer’s disease living in nursing homes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 59–65

- Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S (1998): The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 55, 809–815
- Gareri P, Putignano D, Castagna A, Cotroneo AM, De Palo G, Fabbo A, Forgiione L, Giacommo A, Lacava R, Marino S, et al. (2014): Retrospective study on the benefits of combined Memantine and cholinEsterase inhibitor treatMent in AGEd Patients affected with Alzheimer’s Disease: the MEMAGE study. *J Alzheimers Dis* 41, 633–640
- Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A (1995): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer’s disease. *Neurology* 45, 461–466
- Goldberg RJ (2007): Alzheimer’s disease. *Compr Ther* 33, 58–64
- Gottlieb GL, Gur RE, Gur RC (1988): Reliability of psychiatric scales in patients with dementia of the Alzheimer type. *Am J Psychiatry* 145, 857–860
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006): Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer’s disease in patients with Mild Cognitive Impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 5, 228–234
- Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K (2001): Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 297, 187–190
- Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C (1997): Predictors of time to institutionalization of patients with Alzheimer’s disease: the CERAD experience, part XVII. *Neurology* 48, 1304–1309
- Hokoishi K, Ikeda M, Maki N, Nomura M, Torikawa S, Fujimoto N, Fukuhara R, Komori K, Tanabe H (2001): Interrater reliability of the Physical Self-Maintenance Scale and the Instrumental Activities of Daily Living Scale in a variety of health professional representatives. *Aging Ment Health* 5, 38–40
- Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams Jr JW, Williams J (2007): Does This Patient Have Dementia? *JAMA J Am Med Assoc* 297, 2391–2404
- Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L (2004): APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 61, 1930–1934
- Ihl R, Frölich L, Dierks T, Martin EM, Maurer K (1992): Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res* 44, 93–106
- Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, Launer LJ (2008): Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* 65, 89–93
- Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z (2009): Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 24, 1242–1250
- Kleiman T, Zdanys K, Black B, Rightmer T, Grey M, Garman K, Macavoy M, Gelernter J, van Dyck C (2006): Apolipoprotein E epsilon4 allele is unrelated to cognitive or functional decline in Alzheimer’s disease: retrospective and prospective analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22, 73–82
- Kraemer HC, Taylor JL, Tinklenberg JR, Yesavage JA (1998): The stages of Alzheimer’s disease: A reappraisal. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9, 299–308

- Lapane KL, Gambassi G, Landi F, Sgadari A, Mor V, Bernabei R (2001): Gender differences in predictors of mortality in nursing home residents with AD. *Neurology* 56, 650–654
- Larson EB, Shadlen M-F, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Kukull WA (2004): Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 140, 501–509
- Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, Lee KH, Kim SY, Han SH, Woo JI (2002): Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 57, 47–53
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ (1997): Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 145, 301–308
- Liu C-C, Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G (2013): Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 9, 106–118
- Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, DeKosky ST (1999): Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 56, 1266–1272
- Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R (2001): Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 154, 635–641
- Lye TC, Shores EA (2000): Traumatic Brain Injury as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Review. *Neuropsychology* 10, 1–15
- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS (2000): Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the cache county study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 157, 708–714
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S (2002): Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and Mild Cognitive Impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288, 1475–1483
- McKhann G, Drachman D, M F, R K, D P, E S (1984): Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939–944
- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J (1996): The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 46, 130–135
- Moritz DJ, Fox PJ, Luscombe FA, Kraemer HC (1997): Neurological and psychiatric predictors of mortality in patients with Alzheimer disease in California. *Arch Neurol* 54, 878–885
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1159–1165
- Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, van Belle G, Fillenbaum G, Heyman A (1993): The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 2457–2465
- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW (2011): Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical

- characteristics: A retrospective study. *Lancet Neurol* 10, 785–796
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB (1999): Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 53, 1937–1937
- Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F (1996): Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 628–633
- Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R (1994): Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 9, 89–91
- Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM (2005): Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 8, 247–268
- Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Doody RS (2012): Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. *Alzheimers Res Ther* 4, 1–6
- S3-Leitlinie (2015): S3-Leitlinie „Demenzen“ Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
<https://www.dgppn.de/publikationen/s3-leitlinie-demenzen.html> Zugriff am 15.12.15
- Salmon DP, Thal LJ, Butters N, Heindel WC (1990): Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology* 40, 1225–1230
- Sämgård K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londos E (2010): Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry* 25, 403–410
- Sanz C, Andrieu S, Sinclair A, Hanaire H, Vellas B (2009): Diabetes is associated with a slower rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 73, 1359–1366
- Sattler C, Toro P, Schönknecht P, Schröder J (2012): Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 196, 90–95
- Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I (2011): Rapidly Progressive Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 68, 1124–1130
- Schmidt C, Wolff M, Von Ahsen N, Zerr I (2012): Alzheimer's disease: Genetic polymorphisms and rate of decline. *Dement Geriatr Cogn Disord* 33, 84–89
- Schmidt C, Artjomova S, Hoeschel M, Zerr I (2013a): CSF prion protein concentration and cognition in patients with Alzheimer disease. *Prion* 7, 229–234
- Schmidt C, Karch A, Artjomova S, Hoeschel M, Zerr I (2013b): Pre-progression rates in Alzheimer's disease revisited. *J Alzheimers Dis* 35, 451–454
- Schmidt C, Gerlach N, Peter C, Gherib K, Lange K, Friede T, Zerr I (2014a): Cerebrospinal fluid Apolipoprotein e concentration and progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 43, 1229–1236
- Schmidt C, Becker H, Zerr I (2014b): Cerebrospinal fluid apolipoprotein e concentration and severity of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 29, 54–60
- Schmidt C, Becker H, Peter C, Lange K, Friede T, Zerr I (2014c): Plasma prion protein concentration and progression of Alzheimer disease. *Prion* 8, 210–214
- Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM, Ferris SH, Mackell

- JA, Schafer K, Thal LJ (1997): The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11 Suppl 2, 51–56
- Schmitt FA, Cragar D, Ashford JW, Reisberg B, Ferris S, Möbius HJ, Stöffler A (2002): Measuring cognition in advanced Alzheimer's disease for clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 135–148
- Seo EH, Lee DY, Lee JH, Choo IH, Kim JW, Kim SG, Park SY, Shin JH, Do YJ, Yoon JC, et al. (2010): Total scores of the CERAD neuropsychological assessment battery: validation for Mild Cognitive Impairment and dementia patients with diverse etiologies. *Am J Geriatr Psychiatry* 18, 801–809
- Shpanskaya KS, Choudhury KR, Hostage C, Murphy KR, Petrella JR, Doraiswamy PM (2014): Educational attainment and hippocampal atrophy in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort. *J Neuroradiol* 41, 350–357
- Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, Shoulson I (2002): Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord* 17, 758–763
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K (2005): Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 293, 596–608
- Skoog I, Davidsson P, Aevansson Ó, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K (2003): Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: A population-based study in 85-year-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15, 169–176
- Snider B, Fagan A, Roe C, Shah A, Grant E, Xiong C, Morris J, Holtzman D (2009): Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 66, 638–645
- Sotaniemi M, Pulliainen V, Hokkanen L, Pirttilä T, Hallikainen I, Soininen H, Hänninen T (2012): CERAD-neuropsychological battery in screening mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 125, 16–23
- Soto ME, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P, Dantoine T, Dartigues J-F, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Ousset P-J, et al. (2008): Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *J Nutr Health Aging* 12, 703–713
- Sperling R a., Aisen PS, Beckett L a., Bennett D a., Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, et al. (2011): Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Dement* 7, 280–292
- Squitti R, Ghidoni R, Siotto M, Ventriglia M, Benussi L, Paterlini A, Magri M, Binetti G, Cassetta E, Caprara D, et al. (2014): Value of serum nonceruloplasmin copper for prediction of Mild Cognitive Impairment conversion to Alzheimer disease. *Ann Neurol* 75, 574–580
- Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM (2005): Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimer's Dis* 7, 63–80
- Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L, Davis KL (1994): A longitudinal study of Alzheimer's disease: Measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 151, 390–396
- Stern Y, Brandt J, Albert M, Jacobs DM, Liu X, Bell K, Marder K, Sano M, Albert S, Del-

- Castillo Castenada C, et al. (1997): The absence of an apolipoprotein $\epsilon 4$ allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41, 615–620
- Vergheze PB, Castellano JM, Garai K, Wang Y, Jiang H, Shah A, Bu G, Frieden C, Holtzman DM (2013): ApoE influences amyloid- β ($A\beta$) clearance despite minimal apoE/ $A\beta$ association in physiological conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 1807–1816
- Vidal J-S, Lacombe J-M, Dartigues J-F, Pasquier F, Robert P, Tzourio C, Alperovitch A (2008): Memantine therapy for Alzheimer disease in real-world practice: an observational study in a large representative sample of French patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22, 125–130
- Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J (2013): Psychosis of Alzheimer Disease: Prevalence, Incidence, Persistence, Risk Factors, and Mortality. *Am J Geriatr Psychiatry* 21, 1135–1143
- Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A (1994): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 44, 609–614
- Wolfgruber S, Jessen F, Wiese B, Stein J, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, et al. (2014): The CERAD neuropsychological assessment battery total score detects and predicts Alzheimer disease dementia with high diagnostic accuracy. *Am J Geriatr Psychiatry*, 22, 2014, 1017–1028

7 Abkürzungsverzeichnis

A β	Amyloid Beta
AD	Alzheimer-Demenz
Apo ϵ	Apolipoprotein ϵ
bADL	basic Activities of Daily Living
BNT	Boston Naming Test
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CJK	Creutzfeld Jakob Krankheit
FDG PET	F2-fluoro-2-deoxy-D-Glucose Positronen-Emissions- Tomographie
FiAb	Figuren abrufen
FiZe	Figuren zeichnen
GDS	Global Deterioration Scale
iADL	instrumental Activities of Daily Living
IWG	International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease
logPPR	logarithmierte Präprogressionsrate
MMSE	Mini Mental Status Exam
MRT	Magnetresonanztomographie
NINCDS – ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PiB PET	C-labelled-Pittsburgh compound B Positronen-Emissions Tomographie
PPR	Präprogressionsrate
rpAD	rapid progressive Alzheimer's Disease
SeWo	semantische Wortflüssigkeit
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
UPDRS	Unified Parkinson Disease Scale
WoAb	Wortliste abrufen
WoLe	Wortliste lernen

8 Anhang

8.1 Ergebnisse der univariaten Analyse

Tabellen 71 bis 81 zeigen eine Auflistung der durchgeführten univariaten Analysen mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle.

Univariate Analyse des Mini Mental Status Exams (MMSE):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
MMSE:Alter	-0,0565	0,0758
MMSE:Geschlecht	-1,1387	1,3022
MMSE:Bildung	-0,3250	0,6974
MMSE:Rauchen	-1,9012	0,7864
MMSE:Diabetes	0,1754	3,5481
MMSE:Hypertonus	-1,5511	1,1661
MMSE:ApoE Genotyp	-1,6644	1,0648
Baseline-MMSE:Baseline	-0,1226	0,0332
MMSE:Antidepressiva	-1,1036	2,0752
MMSE:Neuroleptika	-2,6145	0,9745
MMSE:Benzodiazepine	-3,9030	2,9010
MMSE:Antidementiva	-2,0620	1,6192
MMSE:Antihypertensiva	-1,1590	1,5688
MMSE:PPR	-0,0957	0,0210
MMSE:log. der neg. PPR	-0,3743	0,6887

Tabella 71: durchgeführte univariate Analysen des MMSE mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse des basic Activities of Daily Living (bADL):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
bADL:Alter	-0,1179	0,0445
bADL:Geschlecht	-0,8686	2,1247
bADL:Bildung	-0,4049	0,8465
bADL:Rauchen	-2,4682	0,8400
bADL:Diabetes	-0,2132	4,0117
bADL:Hypertonus	-0,8788	2,1901
bADL:ApoE Genotyp	-1,9783	1,3878
Baseline bADL:baseline	-0,0205	0,2104
bADL:Antidepressiva	-0,5660	3,3419
bADL:Neuroleptika	-5,3030	-1,0931
bADL:Benzodiazepine	-3,2644	5,1841
bADL:Antidementiva	-1,1898	3,3300
bADL:Antihypertensiva	-0,9376	2,4062
bADL:PPR	-0,0703	0,0757
bADL:log. der neg. PPR	-1,2253	0,0639

Tabelle 72: durchgeführte univariate Analysen des bADL mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse des instrumental Activities of Daily Living (iADL):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
iADL:Alter	-0,0168	0,0301
iADL:Geschlecht	0,0101	0,8585
iADL:Bildung	-0,3607	-0,0065
iADL:Rauchen	-0,5050	0,4628
iADL:Diabetes	-0,4069	0,8259
iADL:Hypertonus	0,1121	1,0177
iADL:ApoE Genotyp	-0,2757	0,6590
Baseline iADL:baseline	-0,2617	-0,1232
iADL:Antidepressiva	-0,9355	0,1916
iADL:Neuroleptika	-0,3722	0,8884
iADL:Benzodiazepine	-1,2688	1,1672
iADL:Antidementiva	-0,7880	0,5184
iADL:Antihypertensiva	-0,1265	0,8305
iADL:PPR	-0,0006	0,0408
iADL:log. der neg. PPR	-0,2741	0,0778

Tabelle 73: durchgeführte univariate Analysen des iADL mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse des Global Deterioration Scale (GDS):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
GDS:Alter	-0,0060	0,0170
GDS:Geschlecht	-0,4757	-0,0641
GDS:Bildung	-0,0476	0,1291
GDS:Rauchen	-0,2134	0,2601
GDS:Diabetes	-0,6424	-0,0509
GDS:Hypertonus	-0,2446	0,1242
GDS:ApoE Genotyp	-0,1695	0,2990
Baseline GDS:baseline	-0,1845	-0,0018
GDS:Antidepressiva	-0,3281	0,2295
GDS:Neuroleptika	-0,0525	0,5604
GDS:Benzodiazepine	-0,9559	0,2319
GDS:Antidementiva	-0,2970	0,3449
GDS:Antihypertensiva	-0,3245	0,1490
GDS:PPR	-0,0085	0,0122
GDS:log. der neg. PPR	-0,0849	0,0751

Tabelle 74: durchgeführte univariate Analysen des GDS mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse des Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
UPDRS:Alter	-0,1342	0,1668
UPDRS:Geschlecht	-2,1579	3,3933
UPDRS:Bildung	-0,6021	1,6762
UPDRS:Rauchen	-4,7397	1,4424
UPDRS:Diabetes	-7,8546	0,0145
UPDRS:Hypertonus	-6,1093	0,0504
UPDRS:ApoE Genotyp	-1,5520	4,5767
Baseline UPDRS:baseline	-0,1065	0,0891
UPDRS:Antidepressiva	-0,7726	6,4087
UPDRS:Neuroleptika	1,9203	9,9707
UPDRS:Benzodiazepine	-3,7383	11,1296
UPDRS:Antidementiva	-7,1001	1,1911
UPDRS:Antihypertensiva	-5,7317	0,2520
UPDRS:PPR	-0,0753	0,1820
UPDRS:log. der neg. PPR	-0,7770	1,5415

Tabelle 75: durchgeführte univariate Analysen des UPDRS mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse des Boston Naming Test (BNT):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
BNT:Alter	-0,0252	0,0596
BNT:Geschlecht	-0,6876	0,8719
BNT:Bildung	-0,5438	0,1046
BNT:Rauchen	-0,1954	1,5302
BNT:Diabetes	-0,5566	1,6687
BNT:Hypertonus	-0,5161	1,2161
BNT:ApoE Genotyp	-1,8406	-0,1392
Baseline BNT:baseline	-0,1812	0,0004
BNT:Antidepressiva	-1,0157	1,0403
BNT:Neuroleptika	-2,0162	0,2391
BNT:Benzodiazepine	-3,1908	1,0871
BNT:Antidementiva	-1,5435	0,8155
BNT:Antihypertensiva	-0,2247	1,4954
BNT:PPR	-0,0394	0,0340
BNT:log. der neg. PPR	-0,5430	0,1296

Tabelle 76: durchgeführte univariate Analysen des BNT mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse der semantischen Wortflüssigkeit (SeWo):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
SeWo:Alter	-0,0453	0,0442
SeWo:Geschlecht	-0,7126	0,9296
SeWo:Bildung	-0,6644	0,0126
SeWo:Rauchen	-0,3329	1,4939
SeWo:Diabetes	0,1985	2,4934
SeWo:Hypertonus	-0,4000	1,4201
SeWo:ApoE Genotyp	-1,4725	0,3156
Baseline SeWo:baseline	-0,2042	-0,0752
SeWo:Antidepressiva	-1,0167	1,1483
SeWo:Neuroleptika	-0,9433	1,4572
SeWo:Benzodiazepine	-1,1965	3,3105
SeWo:Antidementiva	-2,2452	0,2122
SeWo:Antihypertensiva	-0,4299	1,3906
SeWo:PPR	-0,0753	0,0007
SeWo:log. der neg. PPR	-0,1132	0,5893

Tabelle 77: durchgeführte univariate Analysen des SeWo mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse des Wortliste Lernens (WoLe):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
WoLe:Alter	-0,0200	0,0718
WoLe:Geschlecht	-0,2038	1,4735
WoLe:Bildung	-0,5558	0,1505
WoLe:Rauchen	-1,0021	0,8782
WoLe:Diabetes	-0,1949	2,2022
WoLe:Hypertonus	-0,3268	1,3769
WoLe:ApoE Genotyp	-0,4232	1,4571
Baseline WoLe:baseline	-0,1765	-0,0515
WoLe:Antidepressiva	-1,7539	0,4664
WoLe:Neuroleptika	-0,3750	2,0821
WoLe:Benzodiazepine	-1,8334	2,8324
WoLe:Antidementiva	-1,8361	0,7229
WoLe:Antihypertensiva	-0,6137	1,2703
WoLe:PPR	-0,0820	-0,0040
WoLe:log. der neg. PPR	0,0364	0,7273

Tabelle 78: durchgeführte univariate Analysen des WoLe mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse des Wortliste Abrufens (WoAb):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
WoAb:Alter	-0,0260	0,0094
WoAb:Geschlecht	-0,0662	0,5780
WoAb:Bildung	-0,2032	0,0687
WoAb:Rauchen	-0,2567	0,4681
WoAb:Diabetes	-0,2228	0,7061
WoAb:Hypertonus	-0,2342	0,4276
WoAb:ApoE Genotyp	-0,3838	0,3511
Baseline WoAb:baseline	-0,2210	-0,0982
WoAb:Antidepressiva	-0,4194	0,4396
WoAb:Neuroleptika	-0,3491	0,6028
WoAb:Benzodiazepine	-0,3456	1,4274
WoAb:Antidementiva	-0,6093	0,3770
WoAb:Antihypertensiva	-0,3476	0,3783
WoAb:PPR	-0,0136	0,0171
WoAb:log. der neg. PPR	-0,0323	0,2313

Tabelle 79: durchgeführte univariate Analysen des WoAb mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Univariate Analyse des Figuren Zeichnens (FiZe):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
FiZe:Alter	-0,0230	0,0340
FiZe:Geschlecht	-0,2156	0,8239
FiZe:Bildung	-0,3147	0,1223
FiZe:Rauchen	-0,3939	0,7523
FiZe:Diabetes	-0,1683	1,3138
FiZe:Hypertonus	-0,3241	0,8019
FiZe:ApoE Genotyp	-0,8043	0,3520
Baseline FiZe:baseline	-0,1725	-0,0306
FiZe:Antidepressiva	-0,6394	0,7392
FiZe:Neuroleptika	-0,8190	0,7109
FiZe:Benzodiazepine	-1,3630	1,5187
FiZe:Antidementiva	-1,1763	0,4013
FiZe:Antihypertensiva	-0,3895	0,7734
FiZe:PPR	-0,0219	0,0274
FiZe:log. der neg. PPR	-0,3011	0,1469

Tabelle 80: durchgeführte univariate Analysen des FiZe mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

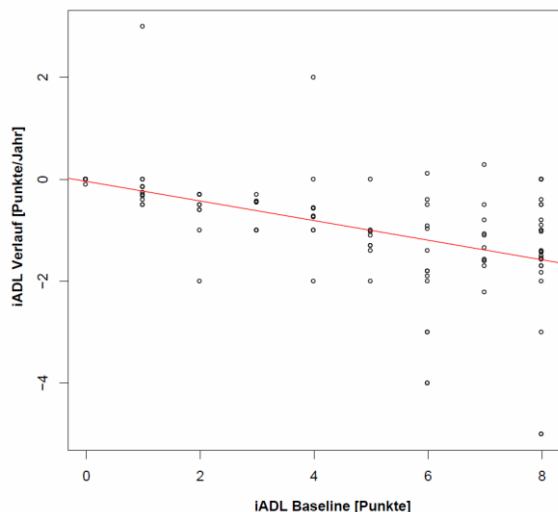
Univariate Analyse des Figuren Abrufens (FiAb):

Univariate Analyse	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
FiAb:Alter	-0,0247	0,0267
FiAb:Geschlecht	-0,0487	0,8803
FiAb:Bildung	-0,4216	-0,0364
FiAb:Rauchen	-0,5648	0,4915
FiAb:Diabetes	-0,2501	1,0907
FiAb:Hypertonus	-0,2636	0,6209
FiAb:ApoE Genotyp	-0,2448	0,7981
Baseline FiAb:baseline	-0,2401	-0,1232
FiAb:Antidepressiva	-0,8129	0,4274
FiAb:Neuroleptika	-0,5971	0,7813
FiAb:Benzodiazepine	-1,0143	1,5806
FiAb:Antidementiva	-0,4246	0,9993
FiAb:Antihypertensiva	-0,0805	0,9559
FiAb:PPR	-0,0293	0,0150
FiAb:log. der neg. PPR	-0,0152	0,3591

Tabelle 81: durchgeführte univariate Analysen des FiAb mit Angabe der 0,95- Konfidenzintervalle

Baseline iADL:baseline

Der Baseline iADL scheint mit der iADL Progression zu korrelieren. Der Baseline iADL ist der iADL Wert zum ersten Beobachtungspunkt. Das bedeutet, dass der Baseline Wert einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf besitzt. Je höher der Baseline iADL ist, desto höher ist der iADL Abfall. Die Grafik 60 zeigt dieses Verhältnis. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der iADL-Baseline und auf der Ordinatenachse stellt sich der iADL-Verlauf (Punkte/Jahr) dar. Tabelle 82 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



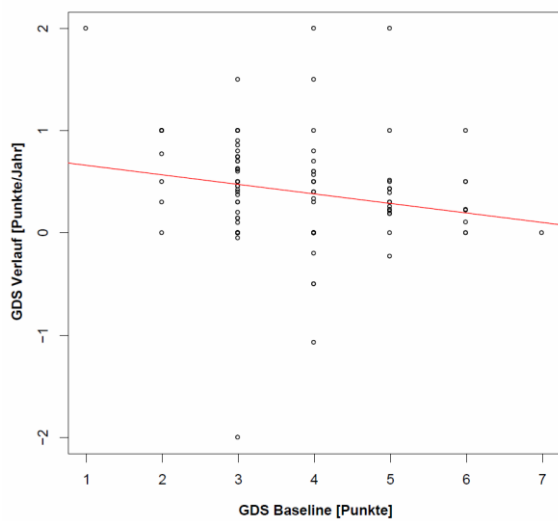
Grafik 60: Punktelcke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des iADL-Verlaufs mit der iADL-Baseline

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
Baseline iADL:Baseline	-0,26	-0,12

Tabelle 82: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Baseline GDS:baseline

Der Baseline GDS scheint mit der GDS Progression zu korrelieren. Der Baseline GDS ist der GDS Wert zum ersten Beobachtungspunkt. Das bedeutet, dass der Baseline Wert einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf besitzt. Je niedriger der initiale GDS, desto höher ist die GDS Zunahme. Die Grafik 61 zeigt dieses Verhältnis. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der GDS-Baseline (Punkte) und auf der Ordinatenachse findet sich der GDS-Verlauf (Punkte/Jahr). Tabelle 83 gibt das 95%-Konfidenzintervall wieder.



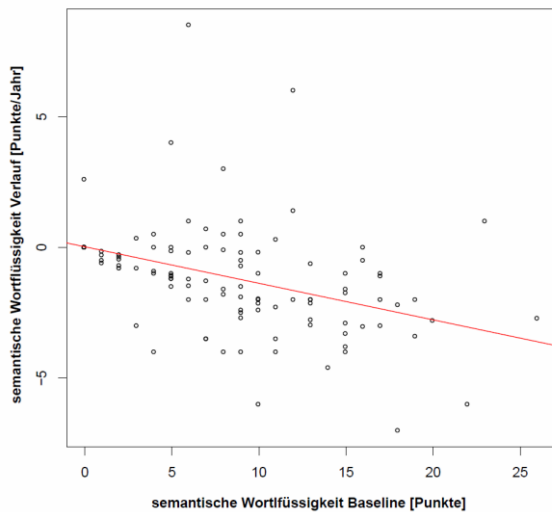
Grafik 61: Punktelcke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des GDS-Verlaufs mit der GDS-Baseline

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
Baseline GDS:Baseline	-0,18	-0,001

Tabelle 83: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Baseline semantische Wortflüssigkeit:baseline

Die semantische Wortflüssigkeit Baseline scheint mit dem Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit zu korrelieren. Die semantische Wortflüssigkeit Baseline ist der Wert zum ersten Beobachtungspunkt. Das bedeutet, dass der Baseline Wert einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf besitzt. Die Grafik 62 zeigt dieses Verhältnis auf. Die Abszissenachse stellt die Angabe der semantischen Wortflüssigkeit Baseline dar und auf der Ordinatenachse findet sich Verlauf der semantischen Wortflüssigkeit wieder. Tabelle 84 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



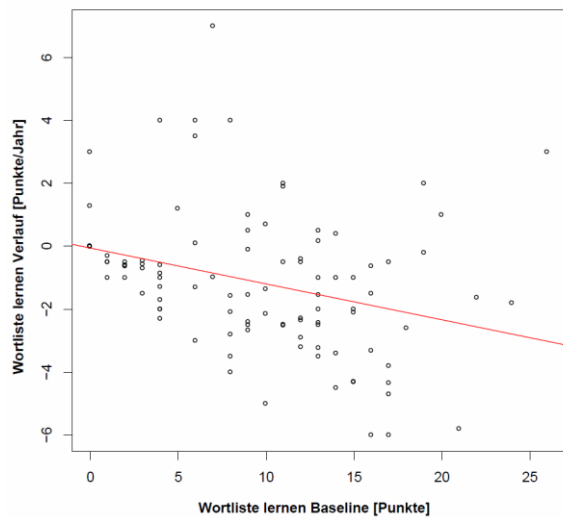
Grafik 46: Punktelcke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des Verlaufs der semantischen Wortflüssigkeit mit der semantischen Wortflüssigkeit Baseline

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
Baseline SeWo:Baseline	-0,20	-0,08

Tabelle 84: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Baseline Wortliste lernen:baseline

Die Wortliste lernen Baseline scheint mit dem Verlauf des Wortliste Lernens zu korrelieren. Die Wortliste lernen Baseline ist der Wert zum ersten Beobachtungspunkt. Das bedeutet, dass der Baseline Wert einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf besitzt. Die Grafik 63 verdeutlicht dieses Verhältnis. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Wortliste lernen Baseline und auf der Ordinatenachse findet sich der Wortliste lernen Verlauf. Tabelle 85 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



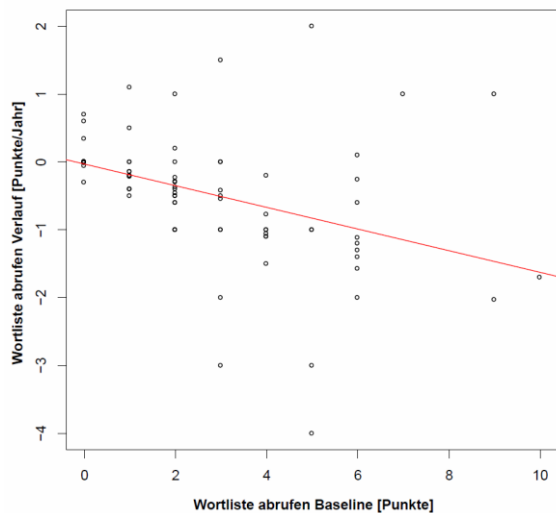
Grafik 47: Punktwolke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des Wortliste lernen Verlaufs mit der Wortliste lernen Baseline

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
Baseline WoLe:Baseline	-0,18	-0,05

Tabelle 85: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Baseline Wortliste abrufen:baseline

Die Wortliste abrufen Baseline scheint mit dem Verlauf des Wortliste Abrufens zu korrelieren. Die Wortliste abrufen Baseline ist der Wert zum ersten Beobachtungspunkt. Das bedeutet, dass der Baseline Wert einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf besitzt. Je höher der Baseline Wert ist, umso höher ist auch der durchschnittliche Abfall. Die Grafik 64 stellt dieses Verhältnis dar. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Wortliste abrufen Baseline (Punkte) und auf der Ordinatenachse findet der Wortliste lernen Verlauf (Punkte/Jahr). Tabelle 86 gibt das 95%-Konfidenzintervall wieder.



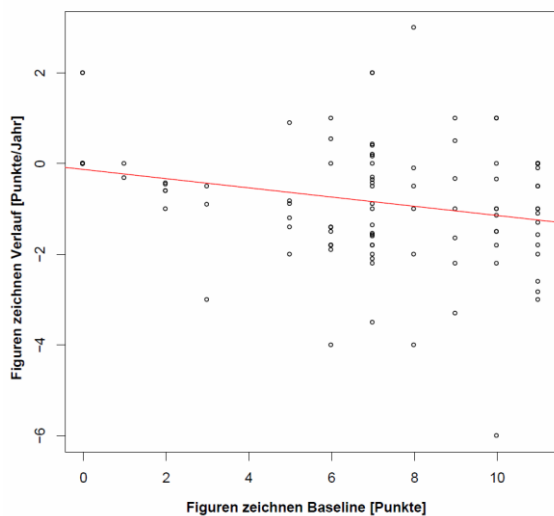
Grafik 64: Punktwolke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des Wortliste abrufen Verlaufs mit der Wortliste abrufen Baseline

	Unteres	Oberes
	Konfidenzintervall	Konfidenzintervall
Baseline WoAb:Baseline	-0,22	-0,10

Tabelle 86: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Baseline Figuren zeichnen:baseline

Die Figuren zeichnen Baseline scheint mit dem Figuren Zeichnen zu korrelieren. Die Figuren zeichnen Baseline ist der Wert zum ersten Beobachtungspunkt. Das bedeutet, dass der Baseline Wert einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf besitzt. Je höher die Baseline ist, desto höher ist auch der durchschnittliche Abfall des Figuren Zeichnens. Die Grafik 65 verdeutlicht dieses Verhältnis. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Figuren zeichnen Baseline (Punkte) und auf der Ordinatenachse erfolgt der Figuren zeichnen Verlauf (Punkte/Jahr). Tabelle 87 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



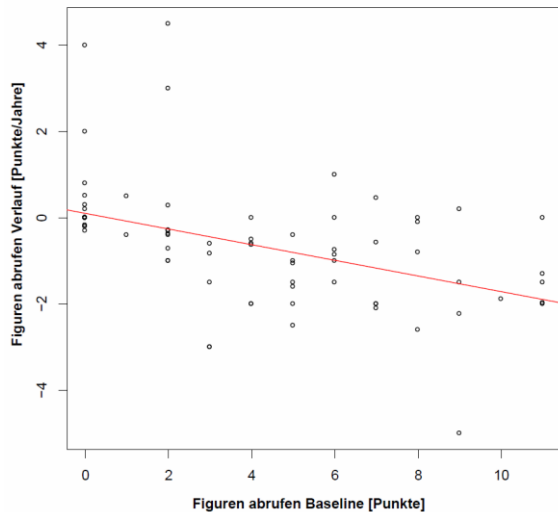
Grafik 65: Punktwolke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des Figuren zeichnen Verlaufs mit der Figuren zeichnen Baseline

	Unteres	Oberes
	Konfidenzintervall	Konfidenzintervall
Baseline FiZe:Baseline	-0,17	-0,03

Tabelle 87: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Baseline Figuren abrufen:Baseline

Die Figuren abrufen Baseline scheint mit dem Verlauf des Figuren Abrufens zu korrelieren. Die Figuren abrufen Baseline ist der Wert zum ersten Beobachtungspunkt. Das bedeutet, dass der Baseline Wert einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf besitzt. Je höher der Baseline Wert ist, desto höher ist auch der Abfall des Figuren Abrufens. Die Grafik 66 präsentiert dieses Verhältnis. Auf der Abszissenachse befindet sich die Angabe der Figuren abrufen Baseline (Punkte) und auf der Ordinatenachse findet sich der Figuren abrufen-Verlauf (Punkte/Jahr). Tabelle 88 gibt das 95%-Konfidenzintervall an.



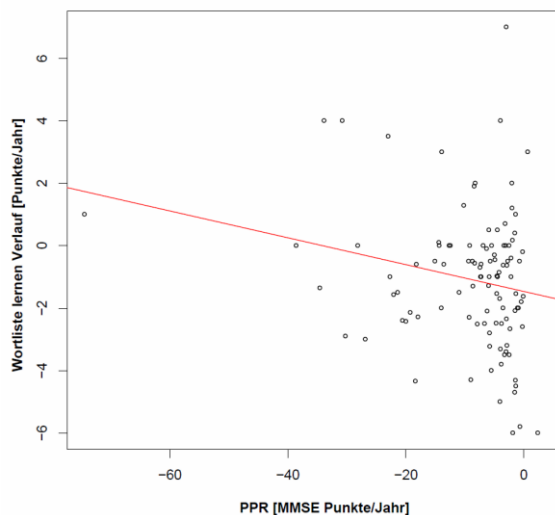
Grafik 66: Punktwolke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des Figuren abrufen-Verlaufs mit der Figuren abrufen Baseline

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
BaselineFiAb:Baseline	-0,24	-0,12

Tabelle 88: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Wortliste lernen:PPR

Die Präprogressionsrate scheint mit dem Verlauf des Wortliste Lernens zu korrelieren. Je niedriger die PPR ist, desto kleiner ist auch der Abfall des Wortliste Lernens. Die Grafik 67 zeigt diesen Effekt. Auf der Abszissenachse findet sich die PPR (MMSE-Punkte/Jahr) und auf der Ordinatenachse der Wortliste lernen Verlauf. Die Tabelle 89 präsentiert das 95%-Konfidenzintervall.



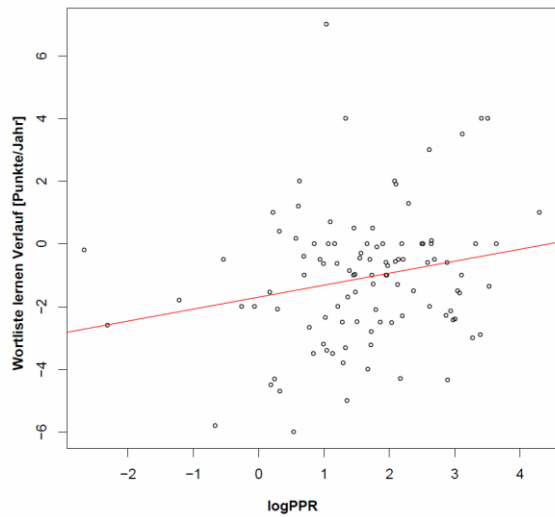
Grafik 67: Punktelcke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des Wortliste lernen Verlaufs mit der PPR

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
WoLe:PPR	-0,08	-0,004

Tabelle 89: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

Wortliste lernen:logPPR

Auch die logarithmierte PPR lässt eine Korrelation mit dem Lernen der Wortliste vermuten. Durch die Umkehrung des Vorzeichens sieht der Zusammenhang anders aus. Je niedriger die logarithmierte PPR ist, desto höher ist der Abfall des Wortliste Lernens. Grafik 68 zeigt diesen Zusammenhang. Auf der Abszissenachse befindet sich die log. PPR und auf der Ordinatenachse findet sich der Wortliste lernen Verlauf. Tabelle 90 gibt das 95%-Konfidenzintervall wieder.



Grafik 68: Punktwolke mit Regressionsgerade der univariaten Analyse des Wortliste lernen Verlaufs mit der logarithmierten PPR

	Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
WoLe:logPPR	0,04	0,73

Tabelle 90: 95%-Konfidenzintervall der univariaten Analyse

9 Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Inga Zerr bedanken, für die Ermöglichung der Arbeit, die für mich aufgebrauchte Zeit und die Bereitstellung des interessanten Themas der Dissertation.

Ich danke auch meinem Betreuer Dr. med. Christian Schmidt, der mich durch den Prozess der Konzeption, Datenerhebung und des Schreibens der Doktorarbeit begleitet hat.

Zu Guter Letzt geht mein Dank an alle Teilnehmer der rpAD-Studie, ohne die die Daten zur Auswertung nicht vorhanden gewesen wären.