

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss selektiver Serotonin-
Wiederaufnahmehemmer auf den
kognitiven Abbau und die Wahrscheinlichkeit
einer Progression zur Alzheimer-Demenz bei
älteren Patienten mit Vorgeschichte einer
Depression**

Eine statistische Analyse anhand des Datenkollektivs der
Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Karsten Simon Klabisch

aus Hannover

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent/in Prof. Dr. med. A. Schneider.....
Ko-Referent/in:
Drittreferent/in:
Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einfluss selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer auf den kognitiven Abbau und die Wahrscheinlichkeit einer Progression zur Alzheimer-Demenz bei älteren Patienten mit Vorgeschichte einer Depression. Eine statistische Analyse anhand des Datenkollektivs der *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der Alzheimer-Erkrankung.....	1
1.2 Risikofaktoren der Alzheimer-Erkrankung.....	1
1.3 Diagnostische Biomarker.....	5
1.4. Diagnose.....	6
1.5 MCI und die Entwicklung der AD.....	12
1.6 Depression und Alzheimer-Erkrankung	14
1.7 Therapie der Alzheimer-Erkrankung	17
1.7.1 Pharmakologische Therapie der AD	17
1.8 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	19
1.8.1 Indikation und Wirkungsweise	19
1.9 Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit.....	21
2. Datenbasis und Methoden	23
2.1 <i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i> und Zielsetzung	23
2.1.1 Finanzielle Förderung der <i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>	23
2.1.2 Organisationsstruktur	24
2.1.3 Beschreibung der ADNI-Studienteilnehmer.....	25
2.1.4 ADNI-Studiendesign und -protokoll	31
2.1.5 Definition von Konversion bzw. klinischer Progression im Verlauf	35
2.2 Beschreibung ausgewählter Verfahren und der untersuchten ADNI- Stichprobe.....	36
2.2.1 Berücksichtigte ADNI-Untersuchungsverfahren und Parameter.....	36
2.2.2 Zusätzliche Gruppeneinteilung nach Vorgeschichte einer Depression und antidepressiver Medikation sowie Übersicht über die untersuchte ADNI- Stichprobe.....	45
2.3 Statistische Methoden.....	49

3. Ergebnisse	51
3.1 Vergleich soziodemographischer, kognitiver und klinischer Variablen der untersuchten Gruppen zur <i>Baseline</i>	51
3.2 Assoziation der Vorgeschichte einer Depression mit einem erhöhten Risiko einer MCI- bzw. AD-Diagnose.....	55
3.2.1 Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte einer Depression und MCI zur <i>Baseline</i>	55
3.2.2 Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte einer Depression und AD zur <i>Baseline</i>	56
3.2.3 Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte einer Depression und nachfolgender Konversion zur AD.....	57
3.2.4 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf die Entwicklung einer AD bei kognitiv gesunden und MCI-Probanden im Beobachtungszeitraum.....	58
3.2.5 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf den kognitiven Abbau (kognitiv gesund zu MCI oder AD und MCI zur AD) im Beobachtungszeitraum.....	60
3.3 Einfluss der Behandlung mit Antidepressiva auf den kognitiven Abbau im Beobachtungszeitraum.....	62
3.3.1 Einfluss unterschiedlicher antidepressiver Therapie auf die Konversionsrate von kognitiv gesund und MCI zur AD	62
3.3.2 Einfluss unterschiedlicher antidepressiver Therapie auf den kognitiven Abbau (kognitiv gesund zu MCI oder AD und MCI zu AD)	64
3.4 Einfluss der SSRI-Einnahmedauer auf den kognitiven Abbau im Beobachtungszeitraum.....	67
3.4.1 Einfluss der SSRI-Einnahmedauer auf die Konversionsrate von kognitiv gesund und MCI zur AD	67
3.4.2 Einfluss der SSRI-Einnahmedauer auf den kognitiven Abbau (kognitiv gesund zu MCI oder AD und MCI zu AD).....	70
3.5 Zeitlicher Verlauf der Progression des kognitiven Abbaus im Beobachtungszeitraum bei SSRI-Langzeiteinnahme.....	72
3.5.1 Zeitlicher Verlauf der Progression von kognitiv gesund und MCI zur AD in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer	72
3.5.2 Zeitlicher Verlauf des kognitiven Abbaus in Abhängigkeit von der SSRI- Einnahmedauer (kognitiv gesund zu MCI oder AD und MCI zur AD).....	76
3.5.3 Einfluss des Apolipoprotein-E4-Genotyps.....	80
3.6 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression und unterschiedlicher antidepressiver Therapie auf Liquorbiomarker.....	81

3.6.1 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau ₁₈₁ und sAPP- β	82
3.6.2 Einfluss unterschiedlicher antidepressiver Therapie auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau ₁₈₁ und sAPP- β	87
4. Diskussion	93
4.1 Zusammenfassende Darstellung.....	93
4.2 Erhöhte Wahrscheinlichkeit für kognitive Defizite zur <i>Baseline</i> bei Vorgeschichte einer Depression.....	93
4.3 Einfluss einer SSRI-Medikation auf die Wahrscheinlichkeit eines späteren kognitiven Abbaus zu MCI oder AD	96
4.4 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression bzw. unterschiedlicher antidepressiver Behandlung auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau ₁₈₁ und sAPP- β	97
4.5 Limitationen und Stärken der Untersuchung.....	98
5. Zusammenfassung und Ausblick	100
6. Anhang	101
6.1 ADNI-Protokolle.....	101
6.1.1 <i>Screening</i> -Prozess	101
6.1.2 Visitenablauf ADNI-1-Probanden.....	102
6.1.3 Visitenablauf ADNI-GO- und ADNI-2-Probanden.....	103
6.1.4 Visitenablauf ADNI-2-Probanden.....	104
6.1.5 Beurteilung der Konversion.....	105
6.2. CSF-Biomarker-Protokoll.....	106
6.2.1 ADNI-GO und ADNI-2: Analyse der ersten CSF-Biomarker-Charge	106
6.2.2 ADNI-2: Analyse der zweiten CSF-Biomarker-Charge.....	109
6.3 SPSS- <i>Output</i> zum Vergleich der soziodemographischen Variablen.....	112
6.4 SPSS- <i>Output</i> und Mittelwerte der Liquoruntersuchungen.....	123
6.4.1 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau ₁₈₁ und sAPP- β	123

6.4.2 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau ₁₈₁ und sAPP- β in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation.....	127
7. Literaturverzeichnis.....	140

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Gruppenzuordnung der ADNI-Probanden	48
Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression.....	59
Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression	61
Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation	63
Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation	65
Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer.....	68
Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer	70
Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zwei Jahre keine AD zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer.....	73
Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren keine AD zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer	75
Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zwei Jahre keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer	77
Abbildung 11: Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer.....	79
Abbildung 12: Vergleich der Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen im CSF in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten	83
Abbildung 13: Vergleich der t-Tau-Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression	84
Abbildung 14: Vergleich der p-Tau ₁₈₁ -Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression	85
Abbildung 15: Vergleich der sAPP- β -Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression	86
Abbildung 16: Vergleich der Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation.....	88

Abbildung 17: Vergleich der t-Tau-Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation.....90

Abbildung 18: Vergleich der p-Tau₁₈₁-Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation.....91

Abbildung 19: Vergleich der sAPP- β -Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation.....92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien ICD-10 versus DSM-IV	7
Tabelle 2: NIA-AA-Kriterien: Allgemeine Demenzkriterien und AD-Kriterien.....	9
Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer AD	10
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien in ADNI	26
Tabelle 5: Ein- und Ausschlussmedikation in ADNI	29
Tabelle 6: Zuordnung der Ausbildungsabschlüsse zu Bildungsjahren in ADNI.....	37
Tabelle 7: Antidepressivaeinnahme der untersuchten ADNI-Stichprobe zur <i>Baseline</i>	53
Tabelle 8: Vergleich der soziodemographischen und krankheitsspezifischen Variablen zur <i>Baseline</i>	54
Tabelle 9: Risiko für MCI zur <i>Baseline</i> in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression.....	56
Tabelle 10: Risiko für AD zur <i>Baseline</i> in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression.....	56
Tabelle 11: Risiko für die nachfolgende Entwicklung einer AD in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression.....	57
Tabelle 12: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation.....	64
Tabelle 13: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation.....	66
Tabelle 14: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer.....	69
Tabelle 15: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer.....	71
Tabelle 16: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zwei Jahre keine AD zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer	74
Tabelle 17: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren keine AD zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer.....	76
Tabelle 18: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zwei Jahre keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer	78

Tabelle 19: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren keinen kognitiven Abbau zu entwickeln in Abhängigkeit unterschiedlicher SSRI- Einnahmedauer	80
Tabelle 20: Vergleich der Mittelwerte Alter in Jahren.....	112
Tabelle 21: Vergleich Geschlechtsverteilung, ND-KA versus D-SSRI.....	112
Tabelle 22: Vergleich Geschlechtsverteilung, ND-KA versus D-AnA	113
Tabelle 23: Vergleich Geschlechtsverteilung, ND-KA versus D-KA	113
Tabelle 24: Vergleich Geschlechtsverteilung, D-SSRI versus D-AnA	113
Tabelle 25: Vergleich Geschlechtsverteilung, D-SSRI versus D-KA	114
Tabelle 26: Vergleich Geschlechtsverteilung, D-AnA versus D-KA.....	114
Tabelle 27: Vergleich Diagnose zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-SSRI.....	114
Tabelle 28: Vergleich Diagnose zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-AnA	115
Tabelle 29: Vergleich Diagnose zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-KA	115
Tabelle 30: Vergleich Diagnose zur <i>Baseline</i> , D-SSRI versus D-AnA	115
Tabelle 31: Vergleich Diagnose zur <i>Baseline</i> , D-SSRI versus D-KA	116
Tabelle 32: Vergleich Diagnose zur <i>Baseline</i> , D-AnA versus D-KA.....	116
Tabelle 33: Vergleich ApoE4-Status zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-SSRI.....	116
Tabelle 34: Vergleich ApoE4-Status zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-AnA.....	117
Tabelle 35: Vergleich ApoE4-Status zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-KA	117
Tabelle 36: Vergleich ApoE4-Status zur <i>Baseline</i> , D-SSRI versus D-AnA	117
Tabelle 37: Vergleich ApoE4-Status zur <i>Baseline</i> , D-SSRI versus D-KA	118
Tabelle 38: Vergleich ApoE4-Status zur <i>Baseline</i> , D-AnA versus D-KA	118
Tabelle 39: Vergleich der Mittelwerte, Bildung in Jahren.....	119
Tabelle 40: Vergleich Familienstand zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-SSRI.....	119
Tabelle 41: Vergleich Familienstand zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-AnA.....	120
Tabelle 42: Vergleich Familienstand zur <i>Baseline</i> , ND-KA versus D-KA	120
Tabelle 43: Vergleich Familienstand zur <i>Baseline</i> , D-SSRI versus D-AnA	120
Tabelle 44: Vergleich Familienstand zur <i>Baseline</i> , D-SSRI versus D-KA	121

Tabelle 45: Vergleich Familienstand zur <i>Baseline</i> , D-AnA versus D-KA	121
Tabelle 46: Vergleich der Mittelwerte, GDS-Wert	122
Tabelle 47: Vergleich der Mittelwerte, RAVLT- <i>forgetting</i>	122
Tabelle 48: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , KN/MCI-D versus KN/MCI-ND	123
Tabelle 49: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , AD-D versus AD-ND	124
Tabelle 50: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte t-Tau, KN/MCI-D versus KN/MCI-ND	124
Tabelle 51: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte t-Tau, AD-D versus AD-ND	125
Tabelle 52: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte p-Tau ₁₈₁ , KN/MCI-D versus KN/MCI-ND	125
Tabelle 53: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte p-Tau ₁₈₁ , AD-D versus AD-ND ..	126
Tabelle 54: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte sAPP- β , KN/MCI-D versus KN/MCI-ND	126
Tabelle 55: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte sAPP- β , AD-D versus AD-ND ...	127
Tabelle 56: Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , KN/MCI	127
Tabelle 57: Vergleich der Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , KN/MCI: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA	128
Tabelle 58: Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , AD	128
Tabelle 59: Vergleich der Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , AD: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA	129
Tabelle 60: Mittelwerte t-Tau, KN/MCI	130
Tabelle 61: Vergleich der Mittelwerte t-Tau, KN/MCI: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA	131
Tabelle 62: Mittelwerte t-Tau, AD	131
Tabelle 63: Vergleich der Mittelwerte t-Tau, AD: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA	132
Tabelle 64: Mittelwerte p-Tau ₁₈₁ , KN/MCI	133
Tabelle 65: Vergleich der Mittelwerte p-Tau ₁₈₁ , KN/MCI: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA	134

Tabelle 66: Mittelwerte p-Tau ₁₈₁ , AD	134
Tabelle 67: Vergleich der Mittelwerte p-Tau ₁₈₁ , AD: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA	135
Tabelle 68: Mittelwerte sAPP- β , KN/MCI	136
Tabelle 69: Vergleich der Mittelwerte sAPP- β , KN/MCI: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA	137
Tabelle 70: Mittelwerte sAPP- β , AD	138
Tabelle 71: Vergleich der Mittelwerte sAPP- β , AD: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA	139

Abkürzungsverzeichnis

AA	<i>Alzheimer's Association</i>
Ach	Acetylcholin
AD	Alzheimer-Demenz (für Gruppeneinteilung siehe Kapitel 2.1.4)
ADAS-cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment-cognitive subscale</i>
ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
AnA	andere Antidepressivaeinnahme (siehe Kapitel 2.2.2)
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
ApoE	Apolipoprotein-E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
A β ₁₋₄₂	Amyloid-beta ₁₋₄₂
BACE-1	<i>β-site Amyloid-Precursor-Protein Cleaving Enzyme-1</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BPSD	<i>Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia</i>
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CDR-SB	<i>Clinical Dementia Rating Sum of Boxes</i>
CI	<i>Confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i> , Liquor cerebrospinalis, Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit
D	Studienteilnehmer mit Vorgeschichte einer Depression (siehe Kapitel 2.2.2)
df	Freiheitsgrad
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
fAD	familiäre Alzheimer-Demenz
FAQ	<i>Functional Activities Questionnaire</i>
FDG	Fluordesoxyglucose
FNIH	<i>Foundation for National Institutes of Health</i>
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IL	Interleukin
KA	keine Antidepressivaeinnahme (siehe Kapitel 2.2.2)
KN	kognitiv normal/ gesund (siehe Kapitel 2.1.4)

KZ	Kurzzeiteinnahme (siehe Kapitel 3.4.1)
LZ	Langzeiteinnahme (siehe Kapitel 3.4.1)
MCI	<i>Mild cognitive impairment</i> , leichte kognitive Beeinträchtigung (für Gruppeneinteilung siehe Kapitel 2.1.4)
MMSE/ MMST	<i>Mini-Mental State Examination/</i> Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwerte
NaSSa	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
ND	keine Vorgeschichte einer Depression (siehe Kapitel 2.2.2)
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
NIA	<i>National Institute on Aging</i>
NIA-AA	<i>National Institute on Aging - Alzheimer's Association</i>
NIBIB	<i>National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OR	<i>Odds Ratio</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pg	Pikogramm
pM	Pikomolar
PSEN-1/2	Präsenilin-1-Protein/ Präsenilin-2-Protein
p-Tau ₁₈₁	Phospho-Tau ₁₈₁
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RNS	Ribonukleinsäure
sAPP- β	<i>soluble Amyloid-Precursor-Protein-β</i>
SD	<i>Standard deviation, Standardabweichung</i>
SERT	Serotonintransporter
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
t-Tau	total-Tau/ Gesamt-Tau
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VaD	Vaskuläre Demenz
WHO	<i>World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation</i>
WMS-R	<i>Wechsler Memory Scale-Revised</i>
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der Alzheimer-Erkrankung

Zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen im höheren Lebensalter zählen demenzielle Syndrome, die je nach Ätiologie unterschieden werden in die Demenz vom Alzheimer-Typ (70% aller Demenzerkrankungen), zerebrovaskuläre Erkrankungen (20%) und sonstige Demenzformen (Qiu et al. 2007).

Darüber hinaus tritt die Alzheimer-Demenz (AD) besonders oft als Mischdemenz in Kombination mit vaskulär bedingten Hirnschädigungen auf (Korczyn und Vakhapova 2007).

In Deutschland gibt es derzeit ca. 1,6 Millionen Demenzerkrankte. Pro Jahr kommen näherungsweise 300 000 neue Fälle hinzu, wobei 2/3 auf die AD entfallen (Alzheimer Europe 2013; Statistisches Bundesamt 2015).

In Anbetracht der alternden Bevölkerung ist von einem rapiden Anstieg der Anzahl Demenzkranker auszugehen, da die Zahl der Neuerkrankungen höher ist als die der Sterbefälle. Bei gleichbleibender Inzidenz werden bis zum Jahr 2050 voraussichtlich drei Millionen Menschen in Deutschland an AD erkrankt sein (Bickel 2016). Es wird davon ausgegangen, dass alle 20 Jahre eine weltweite Verdopplung der Erkrankten stattfindet. Besonders in den Entwicklungsländern ist eine starke Zunahme der Inzidenz anzunehmen (Ferri et al. 2005).

1.2 Risikofaktoren der Alzheimer-Erkrankung

Bislang konnte eine Reihe möglicher Faktoren, die das Risiko, an einer AD zu erkranken, erhöhen, identifiziert werden.

Vaskuläre Risikofaktoren

Zu ihnen gehören bestehende vaskuläre Erkrankungen oder auch Adipositas und der Nikotinabusus (Korczyn und Vakhapova 2007). Ein hoher Blutdruck vervierfacht und Diabetes verdoppelt die Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken, in Kombination ist das Risiko sogar noch höher (Kornhuber 2004). In gleichem Maße steigt zudem das Risiko, an vaskulären Demenzformen zu erkranken (Korczyn und Vakhapova 2007). Auch ein erhöhter Cholesterinspiegel im Blut erhöht das Demenzrisiko (Cheng et al. 2012; Reitz et al. 2011; Sosa-Ortiz et al. 2012; Kerola et al. 2011).

Verminderte körperliche und geistige Aktivität

Verminderte körperliche Aktivität wurde wiederholt als Risikofaktor für eine AD diskutiert (Heyn et al. 2004). Umgekehrt kann durch regelmäßige körperliche Betätigung - im Sinne eines protektiven Faktors - das Risiko, an AD zu erkranken, reduziert oder aber das Erstmanifestationsalter hinausgezögert werden (Rovio et al. 2005). Ebenso scheint ein geistig forderndes und reges Sozialleben protektiven Einfluss auf das Risiko einer AD auszuüben (Wilson et al. 2011). Ähnlich verhält es sich mit der Höhe des Bildungsgrades (Launer et al. 1999; Anttila et al. 2002; Patterson et al. 2008).

Alter

Der größte bekannte Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit ist das Alter (Bickel 2005). Die Wahrscheinlichkeit, an einer AD zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter exponentiell an. Während bei den 65-69-Jährigen die Prävalenz noch bei zwei Prozent liegt, sind bei den über 90-Jährigen bereits mehr als 30% erkrankt (Bickel 2005).

Genetische Risikofaktoren

Aus genetischer Sicht ist die AD eine heterogene Erkrankung. So kann man sie einerseits in die sporadische Form mit meist spätem Ausbruch und andererseits in die familiäre Form (fAD) einteilen (Blennow et al. 2006).

Mit mehr als 95% aller AD-Fälle macht die sporadische AD den größten Anteil aus. Indessen betrifft die fAD ca. 0,5% aller AD-Fälle (Finckh 2006). Insgesamt spielen bei 25-40% aller AD genetische Faktoren eine Rolle (Cruts et al. 2012).

Die Ursache der sporadischen AD ist nicht eindeutig geklärt, und es wird von einem multifaktoriellen Pathomechanismus ausgegangen, hervorgerufen durch den Alterungsprozess in komplexer Interaktion mit sowohl genetischen als auch Umweltfaktoren (Blennow et al. 2006).

Auf insgesamt 50 bis 60% wird der Anteil von Suszeptibilitätsgenen bei der Entstehung der sporadischen AD geschätzt (Finckh 2006). Der Apolipoprotein-E-Genotyp (ApoE-Genotyp) ist diesbezüglich der wichtigste Faktor und wird in diesem Zusammenhang bei ca. 20% der Patienten beobachtet (Cruts et al. 2012).

Es gibt drei ApoE-Allele ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), das $\epsilon 2$ -Allel bedingt die geringste und das $\epsilon 4$ -Allel die höchste Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer sporadischen AD. Das $\epsilon 4$ -Allel wirkt sich negativ auf die Amyloid- β -Peptide aus (Jiang et al. 2008) und führt zu einer zerebralen

Amyloidlast (Bales et al. 1999; Holtzman et al. 2000). Metaanalysen ergaben bei heterozygoten $\epsilon 4$ -Allel-Trägern ein dreifach- und bei homozygoten ein 15-fach erhöhtes Risiko für die AD (Blennow et al. 2006). Weitere Suszeptilitätsgene sind *CR1*, *CLU*, *PICALM*, *BIN1*, *EPHA1*, *MS4A*, *CD33*, *CD2AP*, *ABCA7* und *TREM2* (Guerreiro et al. 2013; Hollingworth et al. 2011; Sleegers et al. 2010; Naj et al. 2011).

Ursächlich für die fAD sind Einzelgenmutationen auf den Genen der Presenilin-1- und Präsenilin-2-Proteine (PSEN-1, PSEN-2) auf den Chromosomen eins und 14 (Ziegler und Doblhammer 2009; Finckh et al. 2000b; Borchelt et al. 1996; Scheuner et al. 1996), bzw. des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) auf dem Chromosom 21 (Tsuang et al. 1999; Bird 2015), die autosomal dominant vererbt werden.

Es wurden bisher 185 verschiedene Mutationen molekulargenetisch beschrieben, wobei in 80,7% der betroffenen Familien das PSEN-1-, 15,4% das APP- und in 3,9% das PSEN-2-Gen verändert ist (Finckh et al. 2000a; Bird et al. 1988; Marcon et al. 2004; Lleo et al. 2001). Bei den pathogenen Mutationen von APP, PSEN-1 und PSEN-2 sind vor allem Missense-Mutationen mit dem Austausch von Einzelaminosäuren für die Erkrankung verantwortlich. Weiterhin kommt es beim PSEN-1 zu Insertionen und Deletionen (Finckh 2006). Mutationen des Presenilin-1 und -2 beeinflussen die Funktion der γ -Sekretase, sodass es vor allem zur verstärkten Bildung des toxischen Amyloid- β_{1-42} kommt. Dies gilt auch für das APP-Gen, hinzu kommt allerdings noch eine veränderte Funktion der β -Sekretase (*β -site Amyloid-Precursor-Protein Cleaving Enzyme-1*, BACE-1), erhöhte Verfügbarkeit des APP, wie es durch Untersuchungen an Down-Syndrom-Patienten bekannt geworden ist, und ein verminderter Abbau des Amyloids (Cruts et al. 2012). Schließlich führen alle genetischen Veränderungen zu einer erhöhten Bildung von Amyloid- β_{1-42} (Finckh 2006).

Schädel-Hirn-Traumata

Personen mit Schädel-Hirn-Trauma weisen im weiteren Verlauf eine erhöhte AD-Erkrankungsrate auf (Fleminger et al. 2003). Das Risiko steigt besonders dann, wenn der Betroffene zum Zeitpunkt der Verletzung über 50 Jahre alt war, einen ApoE- $\epsilon 4$ -Genotyp besitzt und nach dem Unfall bewusstlos war (Schofield et al. 1997; Graves et al. 1990), d. h. wenn das Schädel-Hirn-Trauma besonders schwer war oder weitere Risikofaktoren hinzukommen.

Depression

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten Befunden bei Patienten mit demenziellen Erkrankungen. Je nach Studie wird berichtet, dass ca. 20-50% der Alzheimer-Patienten an ihnen leiden (Lee und Lyketsos 2003; Lyketsos et al. 2000; Park et al. 2007). In der Literatur mehren sich die Hinweise, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen gibt und dass auch der Zeitpunkt an welchem die Depression auftritt, eine wichtige Rolle für die Ursache der Korrelation spielt (Byers und Yaffe 2011).

Vor allem bei depressiven Störungen, die vor dem 65. Lebensjahr auftreten, konnte nachgewiesen werden, dass sie das Risiko für die Entwicklung von demenziellen Syndromen um das Zweifache erhöhen (Byers und Yaffe 2011).

Untersuchungen hinsichtlich depressiver Störungen, die nach dem 65. Lebensjahr auftreten, sind widersprüchlicher, kommen aber in der Mehrheit zu dem Ergebnis, dass sie zumindest in einem Zusammenhang mit Demenzen stehen (Byers und Yaffe 2011).

Bis heute ist nicht vollständig geklärt, ob die Depression eine Vorstufe (Mirza et al. 2014) und damit ein frühes Symptom der AD oder aber ein eigenständiger Risikofaktor ist und ob beide gegebenenfalls gemeinsame Risikofaktoren besitzen. Weiterhin können depressive Störungen die Folge der AD (Byers und Yaffe 2011) oder aber nur ein statistischer Störfaktor sein, welcher mit einer Komorbidität verbunden ist, die ihrerseits wieder prädisponierend auf die AD wirkt (Chi et al. 2014).

Zur Erklärung dieser gemeinsamen Beziehung von Depression und AD gibt es verschiedene Theorien. Als biologische Mechanismen werden vaskuläre Erkrankungen, stressbedingte Störungen der Glukokortikoidausschüttung, hippocampale Atrophie, erhöhte Amyloid- β_{1-42} -Ablagerungen, inflammatorische Vorgänge und eine Reduktion von Wachstumsfaktoren diskutiert (Byers und Yaffe 2011).

Genauere Informationen zu dem Zusammenhang zwischen AD und Depression werden in Kapitel 1.6 beschrieben.

1.3 Diagnostische Biomarker

Zu den diagnostischen Methoden gehört neben der Bildgebung auch die Liquor-basierte neurochemische Demenzdiagnostik. Sie wird vor allem für eine verbesserte Früh- und Differentialdiagnostik der sporadischen AD-Form empfohlen. Auch zur Abschätzung drohender AD bei Hochrisikopatienten, die beispielsweise am MCI (*Mild cognitive impairment*, leichte kognitive Beeinträchtigung) leiden, kann die Liquoruntersuchung eine Hilfe darstellen. Durch den kombinierten Einsatz von Liquordiagnostik und bildgebenden Biomarkeruntersuchungen wie Magnetresonanztomographie (MRT), F¹²-Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie (F¹²-Amyloid-PET) und F¹⁸-Glukose-PET kann auch eine präklinische AD mess- und diagnostizierbar werden. Dies ist von besonderem Interesse, da eine frühzeitige Diagnostik für den Einsatz präventiver krankheitsmodifizierender Therapieansätze Voraussetzung ist. Sie sollten möglichst präklinisch ansetzen, bevor die Pathologie große Teile des Neokortex erreicht hat. Im Weiteren sollte die Liquoruntersuchung immer mit einer klinisch-chemischen Routinediagnostik kombiniert werden, um andere Demenzursachen zu erfassen.

Bisher gibt es auf S3-Niveau drei validierte Liquor-Biomarker der AD. Hierzu zählen Amyloid- β_{1-42} , Gesamt-Tau (t-Tau) und Phospho-Tau₁₈₁ (p-Tau₁₈₁, an Position 181 von Threonin phosphoryliert; Blennow 2004; Blennow und Hampel 2003).

Da sich der Liquor cerebrospinalis (*Cerebrospinal fluid*, CSF) in direktem Kontakt mit dem extrazellulären Raum des Gehirns befindet, wirken sich zerebrale biochemische Veränderungen ebenso auf ihn aus. Dies lässt eine Quantifizierung von Biomarkern und damit auch eine Einschätzung des degenerativen Prozesses zu (Hulstaert et al. 1999). So lassen sich bereits vor dem Vollbild einer Demenz verringerte Mengen an Amyloid- β_{1-42} bei den Patienten feststellen, was mit einer verstärkten Aggregation der Peptide zu Plaques assoziiert wird (Strozyk et al. 2003). Vor allem eine kombinierte Betrachtung von Amyloid- β_{1-42} und Tau erhöht die diagnostische Aussagekraft deutlich (Tarawneh und Holtzman 2010; Shoji et al. 1998; Welge et al. 2009; Hulstaert et al. 1999). So kann die AD mit Sensitivitäten und Spezifitäten von 80-90% bestimmt werden (Blennow et al. 2010). Autopsie-kontrollierte Studien konnten die diagnostische Validität belegen (Koopman et al. 2009; Shaw et al. 2009). T-Tau dient als unspezifischer Prozessmarker, welcher das Ausmaß des neuronalen Zelluntergangs anzeigt und auch bei einem Apoplex oder der Creutzfeld-Jakob-Krankheit nachzuweisen ist. P-Tau₁₈₁ besitzt differentialdiagnostische Bedeutung zur Abgrenzung der AD

gegenüber anderen Demenzformen wie etwa der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (Hulstaert et al. 1999; Blennow und Zetterberg 2013; Otto et al. 1997).

Durch die charakteristischen Biomarkerveränderungen konnte eine präklinische AD im Prodromalstadium MCI mit positiven und negativen prädiktiven Werten von ca. 90% vorhergesagt werden (Blennow und Hampel 2003; Shaw et al. 2009; Buchhave et al. 2012; van Rossum et al. 2012; Hansson et al. 2010; Hansson et al. 2006; Visser et al. 2009; Mattsson et al. 2009). Die Höhe des t-Tau und p-Tau₁₈₁ zum Zeitpunkt der MCI-*Baseline* konnte ferner einen Hinweis auf die Progression des MCI geben. So konvertierten die Patienten besonders schnell, wenn sie deutlich erhöhte Werte aufwiesen (Buchhave et al. 2012; van Rossum et al. 2012).

Insgesamt eignet sich die Biomarkeruntersuchung besonders zur Früh- und Differentialdiagnostik, wird allerdings aufgrund von fehlenden Therapiemöglichkeiten nicht zur klinischen Routinediagnostik empfohlen (Wiltfang 2015).

1.4. Diagnose

Zur Zeit existieren zwei vor allem psychiatrisch etablierte Klassifikationssysteme, nach denen auf klinischer Ebene eine AD diagnostiziert werden kann: (1) die ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO; Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2016) und (2) das DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft (American Psychiatric Association 2000).

Nach der ICD-10-GM (in Deutschland geltende Version) wird die Demenz bei Alzheimer-Krankheit beschrieben als eine primär degenerative zerebrale Erkrankung mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen sowie neurochemischen Merkmalen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2016). Die Erkrankung entwickelt sich schleichend progredient innerhalb mehrerer Jahre und kann weiter in Subtypen differenziert werden. Um die Diagnose Demenz stellen zu dürfen, müssen die Symptome mindestens sechs Monate überdauern (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2016). Sie wird in die vier Subtypen AD mit frühem Beginn, vor dem 65. Lebensjahr, AD mit spätem Beginn, nach dem 65. Lebensjahr, AD mit atypischer oder gemischter Form und einem AD-Subtyp ohne weitere Spezifikationen unterteilt.

Das DSM-IV wurde auf nationaler Ebene der Vereinigten Staaten von Amerika (USA) entwickelt und beinhaltet zum Teil ausführlichere, für die Forschung präzisere Definitionen (American Psychiatric Association 2000). Tabelle 1 stellt die diagnostischen Kriterien der beiden Klassifikationssysteme für die AD gegenüber.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien ICD-10 (Voderholzer und Hohagen 2015; Frauenknecht und Lieb 2011; Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2016) versus DSM-IV (Wallesch und Förstl 2005)

ICD-10-Einteilung	DSM-IV-Einteilung
<p>Kriterien für ein demenzielles Syndrom:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschluss anderer Demenzursachen - Gedächtnisstörungen und Beeinträchtigung weiterer höherer kortikaler Domänen - Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens - Symptome seit mindestens sechs Monaten 	<p>Anzeichen eines Demenzsyndroms:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschluss anderer Demenzursachen - Schleichender Beginn - Progrediente Verschlechterung der Symptomatik
<p>Abnahme des Gedächtnisses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gedächtnisverlust - Schwierigkeiten bei der Aufnahme neuer Informationen 	<p>Entwicklung multipler kognitiver Defizite:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gedächtnisbeeinträchtigung - Verringerte Fähigkeit, neue Inhalte zu erlernen - Schwierigkeiten, Informationen abzurufen
<p>Abnahme anderer kognitiver Fähigkeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sprache - Räumliche Orientierung - Handlungsplanung - Kritik- oder Urteilsfähigkeit - Informationsverarbeitung 	<p>Mindestens eine weitere kognitive Störung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aphasie - Agnosie - Störung der Exekutivfunktion (Planen, Organisieren, Abstrahieren) - Apraxie

ICD-10 Einteilung	DSM-IV Einteilung
Verminderte Affektkontrolle und des Antriebs: <ul style="list-style-type: none"> - Emotional instabil, Reizbarkeit - Apathie - Verschlechtertes Sozialverhalten - Verminderte Motivation 	Kognitive Voraussetzungen: <ul style="list-style-type: none"> - Kognitive Defizite verursachen Beeinträchtigung in sozialen oder beruflichen Funktionsbereichen - deutliche Verschlechterung des früheren Leistungsniveaus
Diagnostisches Vorgehen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestätigung des demenziellen Syndroms 2. Ermittlung des Schweregrades 3. Ätiologische Zuordnung 	Ausschlussdiagnose: <ul style="list-style-type: none"> - Störungen treten nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auf - Störung kann nicht durch eine andere Störung besser erklärt werden

ICD-10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*,
 DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

Im Weiteren wurden zwei neuere Forschungskriteriensätze für die Alzheimer-Krankheit entwickelt, welche Bildgebungsmarker und neuere Biomarkerdiagnostik zusätzlich in den diagnostischen Prozess zu den klinischen Kriterien mit aufgreifen, da diese bei der Entwicklung der ICD-10 im Jahr 1992 noch nicht zur Verfügung standen. Dies hat den Vorteil, dass die Alzheimer-Erkrankung schon zu einem früheren Zeitpunkt nachweisbar und damit auch therapierbar wird. Entwickelt wurden diese Kriterien als NIA-AA-Kriterien des *National Institute on Aging* (NIA) und der *Alzheimer's Association* (AA) sowie von der *International Working Group*. Zurzeit werden diese beiden sehr ähnlichen Kriterienansätze evaluiert und gegebenenfalls zukünftig zusammengeführt. Die NIA-AA-Kriterien lösen damit die vormals geltenden NINCDS-ADRDA-Kriterien des *National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* aus dem Jahr 1984 ab. Für das Vorliegen einer AD müssen zunächst die allgemeinen Demenzkriterien erfüllt sein. Im Weiteren gelten spezielle AD-Kriterien (Tabelle 2).

Tabelle 2: NIA-AA-Kriterien: Allgemeine Demenzkriterien und AD-Kriterien (McKhann et al. 2011)

Allgemeine Demenzkriterien	Klinische Kriterien für die AD
Kognitive oder verhaltensbezogene Symptome liegen vor, die:	- Allgemeine Demenzkriterien sind erfüllt
- Nicht durch Delir oder psychische Erkrankung erklärbar sind	- Langsamer Symptombeginn über Monate bis Jahre
- Eine Verschlechterung im Vergleich zu einem vorherigen Zustand darstellen	- anamnestische oder beobachtete kognitive Verschlechterung
- Diagnostiziert wurden aus Kombination von Eigen- und Fremdanamnese + objektiver Bewertung kognitiver Leistung (Tests), gegebenenfalls neuropsychologische Testung, wenn Anamnese und Tests nicht ausreichend	- Amnestische Variante: vorrangig episodische Gedächtnisdefizite
- Mindestens zwei Bereiche beeinträchtigen: Gedächtnisfunktionen, Verstehen und Durchführung komplexer Aufgaben, Urteilsfähigkeit, räumlich-visuelle Funktionen, Sprachfunktionen, Persönlichkeitsveränderungen	- <i>Non-amnestische Varianten:</i> sprachbezogene Variante, visuell-räumliche Variante, exekutive Variante
- Alltagsaktivitäten beeinträchtigen	

AD: Alzheimer-Demenz

Anhand des Krankheitsverlaufes und der klinischen Präsentation kann anschließend zwischen einer möglichen und einer wahrscheinlichen AD unterschieden werden (Tabelle 3, McKhann et al. 2011).

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit für Vorliegen einer Alzheimer Demenz (McKhann et al. 2011)

	Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Alzheimer-Krankheit	Amyloid-Marker	Marker für neuronale Schädigung
Klinische Kriterien der wahrscheinlichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit	Nicht informativ	Widersprüchlich oder grenzwertig oder nicht untersucht oder nicht bestimmbar	Widersprüchlich oder grenzwertig oder nicht untersucht oder nicht bestimmbar
	Mittlere Wahrscheinlichkeit	Nicht untersucht oder nicht bestimmbar	Positiv
	Mittlere Wahrscheinlichkeit	Positiv	Positiv
	Hohe Wahrscheinlichkeit	Positiv	Positiv
Klinische Kriterien der möglichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit (atypischer Verlauf)	Nicht informativ	Widersprüchlich oder grenzwertig oder nicht untersucht oder nicht bestimmbar	Widersprüchlich oder grenzwertig oder nicht untersucht oder nicht bestimmbar
	Hoch – schließt aber eine zusätzliche Ätiologie nicht aus	Positiv	Positiv
Demenz, wahrscheinlich nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingt	Geringe Wahrscheinlichkeit	Negativ	Negativ

Diagnostischer Prozess

Als Grundlage der Alzheimer-Diagnostik dienen internistische, neurologische, kognitive und psychopathologische Befunde. Zu Beginn steht die Anamnese anhand klinischer Kriterien wie Verlauf, bestehenden Krankheiten, Problemen bei der Alltagsbewältigung und Erstsymptomen. Dafür werden Eigen-, Fremd-, Familien-, Sozial-, vegetative-, Sucht- und Medikamentenanamnese erhoben.

Die körperliche Untersuchung und Erhebung des psychopathologischen Befunds sind von Bedeutung, da viele verschiedene Krankheiten zum Demenzsyndrom führen können. Endokrinopathien, Vitaminmangelkrankheiten, Intoxikationen oder chronische Infektionskrankheiten gehören hier genauso dazu wie etwa psychische Erkrankungen, darunter Depression, Delir, Schizophrenie und Abhängigkeitserkrankungen (National Collaborating Centre for Mental Health UK 2007).

Kognitive Kurztests, wie beispielsweise der Mini-Mental-Status-Test (*Mini-Mental State Examination*, MMSE/ MMST) oder der Uhrentest (Hansen et al. 1978; Kalbe et al. 2004) sind orientierende Untersuchungen (sogenannte kognitive *Screeningverfahren*) und dienen der groben Einschätzung kognitiver Defizite (Ihl et al. 2000; National Collaborating Centre for Mental Health UK 2007). Ein weiteres Kernelement zur Objektivierung der kognitiven Defizite sind neuropsychologische Testverfahren.

Serologische und biochemische Blutbilduntersuchungen von Elektrolyten, Nüchtern-Blutzucker, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives-Protein, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), γ -Glutamyltransferase (γ -GT), Kreatinin, Harnstoff und Vitamin B₁₂ sind ebenso diagnostisch indiziert (National Collaborating Centre for Mental Health UK 2007).

Mittels zerebraler Bildgebung lassen sich in fünf Prozent der Fälle andere behandelbare Ursachen einer Demenz, wie Tumoren oder subdurale Hämatome, für die Differentialdiagnostik darstellen (Gifford et al. 2000; Hejl et al. 2002). Dabei besitzt die kraniale Magnetresonanztomographie im Vergleich zum kranialen Computertomographie eine höhere Sensitivität zur Erkennung diverser Läsionen und kommt ohne Strahlenbelastung aus (Dormont et al. 2008). Bei der AD lassen sich typische Atrophien im medialen Temporallappen, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis darstellen (Likeman et al. 2005; Hampel et al. 2002).

Mit Hilfe der Liquordiagnostik, im besten Fall schon bei Erstuntersuchung aufgrund anamnestischer Hinweise auf eine AD, können früh und messbar Hinweise gefunden werden (Dubois et al. 2007), auch wenn noch keine klinischen Symptome bestehen. Differential-

diagnostisch können so Demenzen aufgrund von Neuroborreliose, Sarkoidose oder Hirnabszessen ausgeschlossen werden (Svitek et al. 2007). Durch kombinierte Betrachtung AD-typischer Neurodegenerationsmarker wie Amyloid- β_{1-42} und t-Tau konnte die AD mit einer Sensitivität von 92% und Spezifität von 89% bestimmt werden (Sunderland et al. 2003; Engelborghs et al. 2008).

Zur Differentialdiagnose kann auch eine Glukosemetabolismus-Messung mittels Fluordesoxyglucose-PET (FDG-PET) oder die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie zur zerebralen Perfusionmessung angewendet werden (National Collaborating Centre for Mental Health UK 2007). Zu den neueren bildgebenden Verfahren gehören die Methoden zum Nachweis von amyloiden Plaques mittels PET (Clark et al. 2011; Clark et al. 2012).

1.5 MCI und die Entwicklung der AD

Das MCI wird als Syndrom subjektiver und objektivierbarer kognitiver Einbußen bei erhaltener Alltagskompetenz definiert und gilt als mögliche prodromale Phase einer AD (Matthews et al. 2008).

Je nach Literatur und Definition eines MCI variieren die Angaben zur Wahrscheinlichkeit, mit der das MCI in eine Demenz übergeht. Eine Metaanalyse von 41 Kohortenstudien ergab eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 39,2% für eine Progression zur Demenz, 33,6% für die AD und 6,2% für die vaskuläre Demenz (VaD). Die jährliche Konversionsrate zur AD lag bei sieben Prozent und bei zwei Prozent für die VaD (Mitchell und Shiri-Feshki 2009). Die einzelnen Studien kamen dabei teilweise zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. So berichteten Petersen et al. 1999 von einer jährlichen Konversionsrate von 11,8%, Jack et al. 2004 von 17,6% und Palmer et al. 2007 sogar von 19,1%, wobei die Patientenkollektive hier zwischen 41 und 76 lagen und der Beobachtungszeitraum drei bis vier Jahre betrug (Petersen et al. 1999; Jack et al. 2004; Palmer et al. 2007). Heun et al. 2006 kamen nach 4,7 Jahren *follow-up* auf eine jährliche Rate von 1,9%, bei 633 Probanden und Ganguli et al. 2004 auf 2,3% (n=40), wobei der Beobachtungszeitraum hier zehn Jahre betrug (Heun et al. 2006, Ganguli et al. 2004). Die größte Untersuchungsgruppe mit 2882 Probanden besaß nach vier Jahren eine jährliche Konversionsrate von nur 1,1%. Ausschlaggebend für das jeweilige Risiko, von einem MCI in eine AD überzugehen, scheinen die verwendeten Diagnosekriterien, der Subtyp des MCI und das Setting zu sein. So ist die jährliche Konversionsrate dann besonders

hoch, wenn die Probanden mit den Mayo-Klinik-Kriterien identifiziert wurden, die Untersuchung im Spezialistensetting stattfand und amnestisches MCI mit kognitiven Beschwerden als Leitsymptom vorlag (Mitchell und Shiri-Feshki 2009).

Das MCI muss nicht zwangsläufig in eine Demenz konvertieren, sondern kann in einen stabilen Zustand oder die Remission übergehen. So kam eine zehn Jahre andauernde Studie zu einer Reversionsrate von 55% bei amnestischen MCI-Patienten (Ganguli et al. 2004). Gao et al. 2014 konnten in einer 17 Jahre langen Studie sogar nachweisen, dass die jährliche Reversionsrate vom MCI zum kognitiven Normalzustand (20%) höher sein kann als die Progressionsrate zur Demenz (6% Prozent, Gao et al. 2014).

Klinisch kann sich das MCI sehr unterschiedlich darstellen. So unterscheidet man vier Subtypen anhand der vorherrschenden Symptomatik. Wenn die Patienten nur an Gedächtnisdefiziten leiden, entspricht dies der amnestischen Form. Bei zusätzlicher Beeinträchtigung hinsichtlich einer weiteren kognitiven Domäne wie Sprache, Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen, Visuokonstruktion oder Verarbeitungsgeschwindigkeit wird dies als amnestisches MCI mit multiplen betroffenen Domänen bezeichnet. Dem gegenüber stehen die non-amnestischen Formen, bei denen keine Gedächtnisdefizite vorherrschen. Diese werden wieder in nicht-amnestisches MCI mit einer oder multiplen betroffenen Domänen unterteilt (Petersen und Morris 2005).

Die Ätiologie des MCI kann dabei unterschiedlich sein. So zählen Ischämien, Traumata, metabolische Störungen, Depression, Lewy-Körperchen-Pathologie, prodromale Stadien der frontotemporalen Demenzen und auch die Alzheimer-Erkrankung zu den Ursachen (Petersen 2003). Vor allem der amnestische Subtyp sowohl mit single- als auch multipler Domäne wird als Vorstufe der AD diskutiert (Dubois und Albert 2004; Panza et al. 2006).

Zur klinischen Diagnostik des MCI als Folge einer Alzheimer-Erkrankung wurden durch die NIA-AA verschiedene Kriterien formuliert. Hierzu gehören Sorgen um den kognitiven Abbau durch den Patienten, einen Angehörigen oder Arzt und die objektive Leistungsbeeinträchtigung in einer oder mehreren kognitiven Domänen. Die Person darf ferner nicht an einer Demenz leiden und die Alltagsfunktionen müssen erhalten sein (Albert et al. 2011). Um den Bezug zu einer möglichen nachfolgenden AD herzustellen, müssen andere ätiologische Faktoren wie vaskuläre, traumatische oder andere Ursachen ausgeschlossen werden. Hilfreich sind ebenso mögliche genetische Risikofaktoren und der Nachweis eines kognitiven Abbaus im Längsschnitt (Albert et al. 2011).

Je nach Biomarker- und Bildgebungsbefund spricht man von MCI im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung. Besonders hoch ist die Wahrscheinlichkeit, wenn positive Amyloid-

Marker (erniedrigtes Amyloid- β_{1-42} im Liquor oder ein positives Amyloid-PET) vorliegen und sich Hinweise auf neuronale Schädigung (erhöhte Werte von t-Tau und p-Tau₁₈₁ im Liquor, positives FDG-PET, Hippocampusatrophie im MRT) nachweisen lassen (Albert et al. 2011). Bislang gibt es keine Therapieempfehlungen zur Behandlung des MCI. Sowohl die Gabe von Acetylcholinesterase-Hemmern (Raschetti et al. 2007), Ginkgo Biloba (DeKosky et al. 2008) als auch Vitamin E (Farina et al. 2012) konnte nicht zu einer Verzögerung der Konversion von MCI zur Demenz führen.

1.6 Depression und Alzheimer-Erkrankung

Depressive Störungen und demenzielle Syndrome treten gehäuft zusammen ab dem 65. Lebensjahr auf. So können bei 20-50% der AD-Patienten depressive Störungen nachgewiesen werden (Lyketsos et al. 2000; Lee und Lyketsos 2003; Park et al. 2007).

Inwieweit die beiden Erkrankungen miteinander in Verbindung stehen, ist noch nicht eindeutig geklärt, es wird aber neben der Korrelation, auch aufgrund jeweils reduzierter kognitiver Fähigkeiten und gemeinsamer Symptome, von einem Zusammenhang ausgegangen (Byers und Yaffe 2011). Depressive Störungen können so beispielsweise wie demenzielle Syndrome zu einer verringerten Aufmerksamkeit, schlechterem Arbeitsgedächtnis, reduzierter sozialer und beruflicher Funktion sowie veränderten Schlafmustern führen (Steffens und Potter 2008). Das Konzept der Pseudodemenz ist ein weiteres Beispiel für die Ähnlichkeit beider Erkrankungen (Korczyn und Halperin 2009).

Es gibt verschiedene Vermutungen, welche Rolle depressive Störungen bei der Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung spielen. So wird diskutiert, ob Depression eine Vorstufe (Mirza et al. 2014) und damit Teil des Pathomechanismus der Alzheimer-Erkrankung, ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung oder die reaktive Folge der demenziellen Erkrankung ist (Byers und Yaffe 2011).

Möglicherweise spielt die Art der Depression eine entscheidende Rolle für den jeweiligen Zusammenhang und kann eine Antwort auf den zugrundeliegenden Mechanismus der Beziehung von depressiven Störungen zur AD geben. Die Art der Depression kann dabei durch den Zeitpunkt, an dem sie auftritt, den Schweregrad und die Häufigkeit charakterisiert werden.

Hinsichtlich des Zeitpunktes mehren sich die Hinweise, dass depressive Störungen vor dem 60. Lebensjahr mit einem zwei- bis vierfachen Risiko für die Entwicklung von Demenz einhergehen und die Anzahl, Dauer und Frequenz vormalig depressiver Episoden dabei

einen modifizierenden Effekt auf das Risiko hat (Byers und Yaffe 2011; Piccinni et al. 2013). Dal Forno et al. haben aus ihren Untersuchungen den Schluss gezogen, dass diese frühe Form der Depression nicht als Prodrom angesehen werden kann, da die zweifache Risikoerhöhung für Demenz auch erhalten blieb, wenn die Zeitspanne zwischen depressiven Symptomen und der Demenz mehr als vier Jahre betrug (Dal Forno et al. 2005).

Bezüglich der Depression, die nach dem 60. Lebensjahr auftritt, besteht noch Uneinigkeit (Byers und Yaffe 2011). So konnten einige Autoren kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz nachweisen (Becker et al. 2009; Lindsay et al. 2002), Andere hingegen schon (Saczynski et al. 2010; Byers et al. 2012).

Dass ein größerer Schweregrad von Bedeutung ist, konnten drei Studien aufzeigen (Gatz et al. 2005; Chen et al. 2008; Byers et al. 2012). So kam es zu einer Zunahme des Demenzrisikos durch die Zunahme eines weiteren depressiven Symptoms (Wilson et al. 2002). Die Anzahl an wiederkehrenden depressiven Episoden steigerte nachweislich das Risiko für die Entwicklung einer AD (Dotson et al. 2010; Barnes und Yaffe 2011) und ergab Hinweise darauf, dass Depression ein ätiologischer Risikofaktor sein könnte (Wilson et al. 2008). Die Häufigkeit depressiver Störungen scheint dabei einem Dosis-Wirkungs-Prinzip zu folgen, sodass vermehrte depressive Störungen mit einem vergrößerten Risiko für AD einhergehen (Dotson et al. 2010).

Auf biologischer Ebene gibt es ebenfalls verschiedene Theorien, welche versuchen den Zusammenhang von Depression zu erklären. Hierzu zählen zerebrovaskuläre Erkrankungen, die sowohl zu depressiven Störungen als auch demenziellen Symptomen führen können. Diskutiert werden ferner Änderungen des Glukokortikoid-Haushaltes, hippocampale Atrophie, erhöhte Amyloid- β_{1-42} -Ablagerungen, inflammatorische Vorgänge und eine Reduktion neuronaler Wachstumsfaktoren (Byers und Yaffe 2011).

Der zurzeit als am wahrscheinlichsten angesehene Erklärungsansatz ist die Verbindung zwischen Depression und vaskulären Erkrankungen.

So wird von einer bidirektionalen Beziehung berichtet, die ihr gegenseitiges Auftreten begünstigen (Thomas et al. 2004). Eine Vielzahl von Studien hat nachweisen können, dass vaskuläre Erkrankungen zu depressiven Störungen führen (Camus et al. 2004; Rao 2000; Groot et al. 2000; Thomas et al. 2002). Depression ihrerseits führt auf vielen verschiedenen Wegen zu einem erhöhten Risiko von vaskulären Erkrankungen, wie Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse), Dysregulation normaler Endothelfunktion und proinflammatorischer Zytokine (Butters et al. 2008a). Vaskuläre

Erkrankungen wiederum führen zu kognitiven Defiziten (Alexopoulos 2006) und der klinischen Manifestation von demenziellen Symptomen (Flicker 2008, 2010).

Eine andere Erklärung für den Zusammenhang von Depression und der Alzheimer-Krankheit ist der Cortisol-Hippocampus-Signalweg.

Depression führt zu einer Aktivierung der HHN-Achse, welche eine erhöhte Glucocorticoid-Produktion nach sich zieht. Diese wiederum steht in Verbindung mit atrophischen Vorgängen der Hippocampi und damit der Demenz. Aus der Schädigung der Hippocampi resultiert im Weiteren ein verringertes negatives Feedback der HHN-Achse und mündet in einer chronisch erhöhten Produktion von Glucocorticoiden (Sapolsky et al. 1986), die schließlich als eine Art Teufelskreis zu weiterer hippocampaler Atrophie und kognitiven Defizite führen (Butters et al. 2008a; Sierksma et al. 2010).

Amyloide Plaque-Ablagerungen gehören zu den Hauptbefunden von Alzheimer-Patienten (Morishima-Kawashima und Ihara 2002). Mittels PET- und MRT-Untersuchungen konnten diese vor allem bei Studienteilnehmern mit der Vorgeschichte einer Depression gegenüber vormals nicht depressiven Probanden (ND) in größerer Menge nachgewiesen werden (Butters et al. 2008b; Kumar et al. 2011; Chung et al. 2015; Wu et al. 2014). Aber auch die Menge an alzheimer-typischen Pathologika, wie neurofibrilläre Bündel und amyloide Plaques, kann bei AD-Patienten mit der Vorgeschichte einer Depression gegenüber normalen nicht-depressiven AD-Erkrankten im Hippocampus erhöht sein, was eine gegenseitige Interaktion dieser neuropathologischen Prozesse andeutet (Rapp et al. 2006). Inwieweit genau Depression in diesem Fall einen biochemischen Einfluss auf die Entwicklung der AD hat, ist noch nicht vollständig geklärt. Ein möglicher Weg ist die verstärkte Expression des APP und der β -Sekretase, induziert durch erhöhte Cortisolspiegel (Kang et al. 2007).

Eine weitere Rolle in der Beziehung zwischen Depression und AD spielt die Veränderung entzündlicher Prozesse. Ein möglicher Mechanismus ist eine Dysbalance zwischen anti- und proinflammatorischen Prozessen im ZNS (zentrales Nervensystem) hervorgerufen durch Zytokine die bei Depression in Erscheinung treten (Nakagawa und Chiba 2014; Setiawan et al. 2015). Möglich wäre somit auch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, die mit dem Serotonin-Metabolismus interagieren und sowohl synaptische Plastizität, als auch hippocampale Neurogenese beeinträchtigen (Caraci et al. 2010; Maes et al. 2009).

Schließlich ist auch eine reduzierte Menge an neurotrophen Faktoren, welche für neuronale Funktionen essentiell sind, wie etwa *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) durch depression-sinduzierte Stressvorgänge eine potentielle Ursache (Karege et al. 2005; Angelucci et al. 2005).

1.7 Therapie der Alzheimer-Erkrankung

1.7.1 Pharmakologische Therapie der AD

Zurzeit existieren keine kurativen Maßnahmen zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung. Die Therapie erfolgt entsprechend der Kernsymptomatik kognitiver Störungen oder der Beeinträchtigung der Alltagstätigkeiten. Unabhängig von der Ausprägung weiterer psychischer Verhaltenssymptome wie Depression, Wahn, Halluzination oder Apathie sind für die Behandlung der Kernsymptomatik, Acetylcholinesterase-Hemmer und der nicht-kompetitive N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist (NMDA-Antagonist) Memantin zugelassen, die zu einer veränderten Neurotransmission führen und einen symptomatischen Behandlungseffekt erzielen. Von besonderem Interesse ist die Entwicklung von krankheitsmodifizierenden Medikamenten, welche möglichst früh in den pathophysiologischen Prozess eingreifen.

Antidementiva

Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Wegen der Zerstörung cholinergischer Neurone im Zuge der AD nimmt die Acetylcholin-Konzentration (ACh-Konzentration), welche eine wichtige Funktion bei der Gedächtnisbildung und den Lernprozessen innehat, im Gehirn von AD-Patienten ab (Davies und Maloney 1976; Perry et al. 1977; Minger et al. 2000). Eine Konzentrationserhöhung soll über die Hemmung der neurotransmitterabbauenden Enzyme Acetylcholinesterase oder Butylcholinesterase erreicht werden. Derzeit sind die drei Wirkstoffe Donepezil, Rivastigmin und Galantamin zugelassen. Letzteres scheint auch nikotinerge Rezeptoren des Gehirns zu einer höheren Ausschüttung von ACh zu veranlassen. Die erhöhten ACh-Konzentrationen führen ihrerseits zu einer verbesserten interneuronalen Kommunikation, was sich in einer temporär verringerten AD-Symptomatik äußern kann (National Collaborating Centre for Mental Health UK 2007; Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006).

Memantin

Der nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin reduziert die glutamaterg induzierte Exzitotoxizität und die damit verbundene Schädigung von Neuronen bei der AD. Er verlangsamt ebenfalls den Krankheitsverlauf und kann zusätzlich psychische Störungen positiv beeinflussen (Winblad et al. 2007; Blennow et al. 2006).

Pharmakotherapie der Depression bei AD

Eine frühe und effektive Behandlung mit Antidepressiva kann zu einer Verbesserung der Kognition und Aktivitäten des alltäglichen Lebens führen, weshalb die Therapie grundsätzlich empfohlen wird (Savaskan 2015).

Bezüglich der Kognition zeigte bislang allerdings keine Substanz eine nachweisliche Verbesserung (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015). Die Einnahme von trizyklischen Antidepressiva führte sogar teilweise zu einer Verschlechterung (Thompson et al. 2007; Goerke et al. 2014). Besonders aufgrund ihres zentral-anticholinergen Nebenwirkungsprofils (Carrière et al. 2009) sollten trizyklische Antidepressiva nicht zur Anwendung kommen (Savaskan et al. 2014; Kurz 1998). Mit der Behandlung durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) kann die anticholinerge Wirkung vermieden und die Depression verringert werden, allerdings gibt es mit Ausnahme von Citalopram Berichte zu Nebenwirkungen wie Agitation, Unruhe und Tremor (Franco und Messinger-Rapport 2006; Snowden et al. 2008). Trotz Hinweisen auf eine mögliche Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bei manifester Alzheimer-Erkrankung (Chow et al. 2007) konnte dies bislang noch nicht bestätigt werden (Munro et al. 2012; Munro et al. 2004; Caballero et al. 2006).

Tetrazyklische Antidepressiva wie Mianserin könnten eine ähnlich gute antidepressive Wirkung besitzen wie das SSRI Citalopram (Karlsson et al. 2000).

Eine weitere Behandlungsalternative kann auch die Verwendung des Monoaminoxidase-Hemmers Moclobemid darstellen (Roth et al. 1996), allerdings wird die Datenlage zum Teil als noch nicht ausreichend bewertet (Savaskan et al. 2014).

Die Behandlung von Verhaltens- und psychischen Symptomen der Demenz (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*, BPSDs) mit Cholinesteraseinhibitoren konnte neben der Verbesserung von Apathie, Angespanntheit und Irritabilität auch positive Effekte bezüglich einer verringerten Schwere von depressiven Störungen aufzeigen (Graipaspong et al. 2016; Holmes et al. 2004).

Aktuell stellt die Verordnung von SSRIs, auch vor dem Hintergrund ihrer geringen Nebenwirkungen, das Mittel der ersten Wahl dar.

Einige Studien haben bislang den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva und dem Risiko nachfolgender Demenz untersucht.

Für die Einnahme anticholinerg, beispielsweise trizyklischer Antidepressiva, ergaben sich in letzter Zeit vermehrt Hinweise darauf, dass diese mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz einhergehen (Gray und Hanlon 2016; Gray et al. 2015). Dosisabhängig führte die Einnahme von älteren Antidepressiva über eine Periode zu einem

höheren Risiko für Demenz als die Einnahme über zwei oder mehr Perioden. Die Einnahme neuerer SSRIs oder nicht-selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer hingegen schien keinen Einfluss zu haben (Kessing et al. 2011). In einer anderen Untersuchung kamen die gleichen Autoren zu dem Ergebnis, dass die Langzeiteinnahme von Antidepressiva, sowohl von SSRIs, non-SSRIs und älteren Antidepressiva mit einem verringerten Risiko für Demenz einhergeht (Kessing et al. 2009).

Erklärungsansätze für den protektiven Einfluss bei SSRI-Verordnung sind die Reduktion des Amyloid- β_{1-42} (Sheline et al. 2014) sowie erhöhte Proliferation und Neurogenese von Progenitorzellen des Hippocampus (Dranovsky und Hen 2006; Banasr und Duman 2007; Schmitt et al. 2006).

1.8 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind eine heterogene chemische Gruppe von Antidepressiva (Eckert et al. 1998) und gehören weltweit zu den am meisten verkauften Medikamenten (Jones und Blackburn 2002). Ihre Wirksamkeit im Vergleich zu Placebos wurde hinsichtlich einer Response mehrfach bestätigt (Arroll et al. 2005).

1.8.1 Indikation und Wirkungsweise

SSRIs werden neben der Behandlung depressiver Störungen auch für die Therapie von Zwangshandlungen, Angst- oder Essstörungen eingesetzt (Benkert 2005). Die früher verwendeten trizyklischen Antidepressiva sind ihnen gegenüber in den Hintergrund gedrängt worden. Dies liegt zum einen daran, dass SSRIs aufgrund ihrer hohen therapeutischen Breite eine größere Sicherheit aufweisen. Andererseits gibt es auch weniger Nebenwirkungen, da sie eine geringere Affinität zu Histamin-, Muskarin- und Adrenozeptoren besitzen. In ihrer Wirksamkeit sind SSRIs mit anderen Antidepressiva jedoch vergleichbar (Anderson 2000; Ebmeier et al. 2006; Peretti et al. 2000).

SSRIs entfalten ihre Wirkung über deren Einfluss auf das serotonerge System (Dahlstroem und Fuxe 1964; Fuxe 1965; Kosofsky und Molliver 1987). Dieses steuert den Schlaf-Wach-Rhythmus, Wärmehaushalt, endokrine Organe, Blutdruck, Sexualverhalten, Appetit, Emotionen, und die Lern- und Gedächtnisfunktion (Deutch und Roth 2004; Jacobs und Azmitia 1992).

SSRIs hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT, 5-Hydroxytryptamin) über den Serotonintransporter (SERT) aus dem Spalt serotonerger Synapsen (Shaskan und Snyder

1970; Murphy et al. 2008). Dadurch steht den postsynaptischen Rezeptoren letztlich mehr Serotonin zur Verfügung. Im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva wirken sie kaum auf andere Neurotransmitter-Transporter oder -Rezeptoren, woraus sich ihre Selektivität ableitet (Vaswani et al. 2003; Goodnick und Goldstein 1998)

Bei der Therapie mit SSRI's müssen allerdings Nebenwirkungen ebenso mit in die Kosten-Nutzen-Analyse einbezogen werden. So steigt etwa das Risiko von Blutungen im oberen Magen-Darm-Trakt um das bis zu 2,5-Fache (Kellner 2009), können sexuelle Funktionsstörungen auftreten (Stang 2012) und es besteht die Möglichkeit, dass sich eine Apathie einstellt (Opbroek et al. 2002; Price et al. 2009). Eine doppelt so große Gefahr für schwere Stürze wurde ebenso nachgewiesen (Sterke et al. 2012).

1.9 Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit

Da die Alzheimer-Pathologie schon lange vor klinischer Manifestation als AD beginnt, wäre eine möglichst frühe Intervention in diesen Prozess von besonders hohem Wert. Die Suche nach verschiedenen Behandlungsstrategien zielt darauf ab, die Progression von MCI zu verzögern oder sogar aufzuhalten. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen der AD und Depression und Hinweisen einer günstigen Beeinflussung pathologischer Prozesse der AD durch SSRIs ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Fragestellung 1: Zusammenhang zwischen MCI bzw. AD und der Vorgeschichte einer Depression**
- Fragestellung 1a:** Lässt sich anhand der hier untersuchten Stichprobe ein Zusammenhang zwischen einem bestehenden MCI und der Vorgeschichte einer Depression bei älteren Menschen nachweisen/replizieren?
- Fragestellung 1b:** Lässt sich analog ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden AD und der Vorgeschichte einer Depression bei älteren Menschen nachweisen/replizieren?
- Fragestellung 1c:** Zeigt sich bei älteren Menschen ein Zusammenhang zwischen der nachfolgenden Entwicklung einer AD und der Vorgeschichte einer Depression?
- Fragestellung 1d:** Bestehen Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit bei älteren Menschen mit oder ohne Vorgeschichte einer Depression, nachfolgend eine AD zu entwickeln?
- Fragestellung 1e:** Bestehen Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit bei älteren Menschen mit oder ohne Vorgeschichte einer Depression, sich nachfolgend klinisch relevant kognitiv zu verschlechtern?
- Fragestellung 2: Einfluss unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, im Besonderen mit SSRIs, auf die Entwicklung einer AD bzw. der klinischen Progression (zu MCI bzw. AD)**
- Fragestellung 2a:** Bestehen Unterschiede in der Konversionsrate zur AD bei älteren Menschen in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, vor allem im Vergleich zur Behandlung mit SSRIs?
- Fragestellung 2b:** Bestehen Unterschiede in der klinischen Progressionsrate als Maß kognitiven Abbaus bei älteren Menschen in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, vor allem im Vergleich zur Behandlung mit SSRIs?

- Fragestellung 3:** **Einfluss der Einnahmedauer von SSRI auf die Entwicklung einer AD bzw. die klinische Progression (zu MCI bzw. AD)**
- Fragestellung 3a:** Bestehen Unterschiede in der Konversionsrate zur AD bei älteren Menschen in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer?
- Fragestellung 3b:** Bestehen Unterschiede in der klinischen Progressionsrate als Maß des kognitiven Abbaus bei älteren Menschen in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer?
- Fragestellung 4:** **Zeitlicher Verlauf der Progression zur AD bzw. der klinischen Progression (zu MCI oder AD) bei SSRI-Langzeiteinnahme**
- Fragestellung 4a:** Wie ist bei älteren Menschen der zeitliche Verlauf der Progressionsrate zur AD in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, vor allem bei einer SSRI-Langzeiteinnahme, zu charakterisieren?
- Fragestellung 4b:** Wie ist bei älteren Menschen der zeitliche Verlauf der klinischen Progressionsrate als Maß kognitiven Abbaus in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, vor allem bei einer SSRI-Langzeiteinnahme, zu charakterisieren?
- Fragestellung 5:** **Einfluss der Vorgeschichte einer Depression bzw. unterschiedlicher antidepressiver Behandlung, insbesondere mit SSRIs, auf Liquorbiomarker**
- Fragestellung 5a:** Bestehen Unterschiede bei für AD relevanten Liquorbiomarkern, insbesondere bei Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen, zwischen älteren Menschen mit und ohne Vorgeschichte einer Depression?
- Fragestellung 5b:** Bestehen Unterschiede bei für die AD relevanten Liquorbiomarkern, insbesondere bei Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen, zwischen älteren Menschen in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, insbesondere im Vergleich zu einer Behandlung mit SSRIs?

2. Datenbasis und Methoden

2.1 *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* und Zielsetzung

Die Daten dieser Studie stammen aus dem Datenkollektiv (<http://adni.loni.usc.edu>) der „*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*“ (ADNI). Dies ist ein seit 2004 weltweit fortlaufendes multizentrisches Längsschnittprojekt, welches prospektiv Daten hinsichtlich Biomarker kognitiver Befunde und der Soziodemographie von Studienteilnehmern für die Erforschung der Alzheimer-Krankheit sammelt und auswertet.

2.1.1 *Finanzielle Förderung der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

Zu den Geldgebern bei Gründung des ADNI-Projektes zählten vor allem das NIA und das *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*, die Teile der *National Institutes of Health* (NIH, Grant U01 AG024904) sind sowie das *Department of Defense* (award number W81XWH-12-2-0012). Sie haben 40 von den insgesamt 60 Millionen Dollar bereitgestellt, die restlichen 20 Millionen stammen von Pharmafirmen und Stiftungen, die ihre Finanzmittel der *Foundation for National Institutes of Health* (FNIH) offerierten. Zu diesen gehören die Alzheimer's Association, Alzheimer's Drug Discovery Foundation, BioClinica Inc., Biogen Idec Inc., Bristol-Myers Squibb Company, Eisai Inc., Elan Pharmaceuticals Inc., Eli Lilly and Company, F. Hoffmann-La Roche Ltd., GE Healthcare, Innogenetics N.V., IXICO Ltd., Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development LLC., Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC., Medpace Inc., Merck & Co. Inc., Meso Scale Diagnostics LLC., NeuroRx Research, Novartis Pharmaceutical Corporation, Pfizer Inc., Piramal Imaging, Servier, Synarc Inc. Und Takeda Pharmaceutical Company.

Andere Organisationen, wie das *Veteran's Administration Office of Research and Development* unterstützen die Arbeit ebenso. In den Jahren 2010 und 2011 erfolgte zusätzliche staatliche Förderung, die zu einer Ausweitung des Projektes in Form von ADNI-GO und ADNI-2 führte.

Die FNIH ist eine *Non-profit*-Organisation. Sie wurde 1990 vom US-amerikanischen Kongress gegründet, um das NIH in seinen Vorhaben zu unterstützen und versucht vor allem, private Sponsoren zu gewinnen.

Darüber hinaus gibt es ein unabhängiges *Private Partner Scientific Board*, bestehend aus privaten Förderern (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* 2013c).

2.1.2 Organisationsstruktur

Unter der Forschungsleitung von Prof. Michael W. Weiner (*Principal Investigator der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Director des Center for Imaging of Neurodegenerative Disease San Francisco, VA Medical Center University of California, San Francisco, U. S. A.*) wird ADNI von zahlreichen Forschern aus mehreren akademischen Organisationen und privaten Kooperationen unterhalten. Insgesamt beteiligen sich bei den Untersuchungen 55 Forschungszentren aus den USA und Kanada (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2013a). Auch international haben sich als *Worldwide-ADNI* noch viele weitere Forschungszentren in anderen Regionen der Welt angeschlossen (Alzheimer's Association 2014). Hierzu zählen neben dem *North American ADNI* unter anderen das *European-ADNI* (European Alzheimer's Disease Consortium 2016), *Japan-ADNI*, *Australian-ADNI*, *Taiwan-ADNI*, *Korea-ADNI*, *China-ADNI* und *Argentina-ADNI*. Damit ergeben sich 50 Studienzentren in den USA (Alzheimer's Association 2014), 50 in Europa (Alzheimer Europe 2009), 38 in Japan (Takeshi I 2012) und zwölf in Australien (The Australian Imaging, Biomarkers & Lifestyle Flagship Study of Ageing 2016).

ADNI-Phasen

Insgesamt kann das Projekt in drei Phasen mit jeweils leicht unterschiedlichen Probandengruppen und Zielen eingeteilt werden: ADNI-1, ADNI-GO und ADNI-2 (Kolata 2010). Alle Studienuntersuchungen wurden von den jeweils zuständigen Ethikkommissionen genehmigt und die Einverständniserklärungen von den Versuchspersonen bzw. ihren gesetzlichen Vertretern eingeholt.

ADNI-1 wurde im Oktober 2004 ins Leben gerufen und dauerte bis 2009 an. Initiiert und gefördert wurde es von Forschern und Direktoren des NIA, des NIBIB, der *Food and Drug Administration*, privaten Pharmafirmen (unter anderem: Novartis, Pfizer, Merck) und *Non-Profit-Organisationen*.

Das Ziel zu diesem Zeitpunkt war vorrangig mithilfe von Biomarkern genauere Diagnosemethoden zu entwickeln, mit denen eine AD bereits in einem frühen Stadium erkannt werden kann. Die Bestimmung von sensitiven und spezifischen Biomarkern für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit zu einem sehr frühen Zeitpunkt würde Forschern und Klinikern helfen, neue Behandlungsmethoden zu entwickeln, deren Effektivität zu beurteilen sowie Zeit und Kosten für die klinischen Untersuchungen niedrig zu halten. Um diesem Ziel

näher zu kommen, wurden ebenso zerebral bildgebende Verfahren und genetische Untersuchungen durchgeführt sowie Liquor- und Blutproben analysiert. ADNI-1 umfasste insgesamt 800 Studienteilnehmer.

ADNI-GO, das zweite Stadium, erstreckte sich über zwei Jahre, von Juni 2009 bis 2011, und verfolgte die Ziele, die frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung zu charakterisieren und zu definieren. Ferner sollten bildgebende Untersuchungen zur Bestimmung der Amyloid- β_{1-42} -Ablagerungen im Gehirn von kognitiv gesunden (KN)- und MCI-Patienten im fortgeschrittenem Stadium angefertigt werden. Diese konnten zur Überprüfung von Hypothesen bezüglich der Schwere und Prävalenz der Ablagerungen und dem klinischen Bild des Patienten sowie den bildgebenden, liquoranalytischen und laborchemischen Befunden aus ADNI-1 in Beziehung gesetzt werden. ADNI-GO beinhaltet 500 Probanden aus ADNI-1 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2013a, 2008b), zusätzlich wurden noch Daten von 200 weiteren Personen mit aufgenommen.

ADNI-2 begann im Jahr 2011 und war auf fünf Jahre bis 2016 angelegt. Ziel war es, mögliche Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit zu identifizieren. Das Hauptaugenmerk lag hierbei auf dem Vergleich der CSF-Werte, der Genetik und der Bewertung des kognitiven Verlaufs von gesunden Menschen und Patienten mit einem MCI oder einer AD. Dies sollte ermöglichen, den zeitlichen Verlauf pathologischer Prozesse näher zu bestimmen, bzw. darauf aufbauend, Risiken für die Entwicklung einer AD zu identifizieren. Das Projekt umfasste über 1000 Teilnehmer. Zu denen gehörten 450 – 500 aus ADNI-1, 200 aus ADNI-GO (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative o. J.b., 2013a, 2008b) und 700 weitere neu rekrutierte Teilnehmer (Weiner et al. 2017).

2.1.3 Beschreibung der ADNI-Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden für ADNI an über 50 Studienzentren der USA und Kanada gewonnen. Die Akquirierung erfolgte auf unterschiedlichen Wegen. So wurden etwa Probanden in den verschiedenen klinischen Zentren und mithilfe von Partnern, wie der NIA und dem *Alzheimer's Disease Education and Referral Center*, rekrutiert. Über Werbefirmen, prominente Persönlichkeiten, das Internet, auf telefonischem Weg sowie mit Flyern und Broschüren konnten ebenfalls Teilnehmer gewonnen werden. Für die Teilnahme an der Studie und um Probanden für den gesamten Studienverlauf stärker zu binden, wurden die Teilnehmer mit Aufwandsentschädigungen finanziell kompensiert.

Ein- und Ausschlusskriterien

In den drei verschiedenen ADNI-Projekten wurden Studienteilnehmer akquiriert, die sowohl aus KN, MCI und an AD-Erkrankten bestanden (zur Einteilung der diagnostischen Gruppen: siehe 2.1.4). Nachfolgend finden sich die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4, 5).

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien in ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2008a)

Allgemeine Einschlusskriterien	Allgemeine Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 4 Wochen lang stabile Medikamenteneinnahme (nur zulässige Medikamente, Tabelle 5) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hinweise auf Infektionen, Infarzierung und andere fokale Läsionen beim <i>Screening/Baseline-MRT-Scan</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Geriatrische Depressionsskala (GDS) <6 (Sheikh und Yesavage 1986) 	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit multiplen Lakunen bzw. Lakunen in einem bedeutenden Teil der gedächtnisbildenden Strukturen
<ul style="list-style-type: none"> - Alter: 55-90 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> - Schrittmacher, Aneurysma-Clips, künstliche Herzklappen, Ohr-Implantate, Metallteile oder Fremdkörper in den Augen, der Haut oder dem Körper
<ul style="list-style-type: none"> - Verfügbarkeit eines Angehörigen/Informanten, der mindestens zehn Stunden/Woche Kontakt zu dem Probanden hat und ihn zu den klinischen Untersuchungsterminen begleiten kann 	<ul style="list-style-type: none"> - Major Depression, Bipolare Störung wie im DSM-IV beschrieben, welche die Ergebnisse der kognitiven Tests verfälschen können
	<ul style="list-style-type: none"> - Vorgeschichte einer Schizophrenie (nach DSM-IV-Kriterien)
<ul style="list-style-type: none"> - Visuell und auditiv ausreichende Fähigkeiten für neuropsychologische Tests 	<ul style="list-style-type: none"> - Vormaliger Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre (nach DSM-IV-Kriterien)

Allgemeine Einschlusskriterien	Allgemeine Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Guter Allgemeinzustand ohne Krankheiten, welche die Untersuchungen beeinträchtigen 	<ul style="list-style-type: none"> - Jegliche Art von bedeutender systemischer Erkrankung oder instabilem Krankheitszustand, der zu Problemen bei der Einhaltung des Untersuchungsprotokolles führen kann
<ul style="list-style-type: none"> - Bei Frauen: Sterilität bzw. seit mehr als zwei Jahren nicht mehr gebärfähige Frauen 	
<ul style="list-style-type: none"> - Bereitschaft und Eignung, an einer longitudinalen Studie mit bildgebenden Untersuchungen teilzunehmen 	<ul style="list-style-type: none"> - Klinisch signifikante Abweichungen bezüglich Vitamin B12 oder in Schilddrüsenfunktionstests, welche zur Verfälschung der Studienergebnisse führen können
<ul style="list-style-type: none"> - Hachinski-Wert ≤ 4 (Rosen et al. 1980) 	<ul style="list-style-type: none"> - Unterbringung im Pflegeheim
<ul style="list-style-type: none"> - Mindestens sechs Bildungsjahre (Klassen) abgeschlossen oder in einem Maß arbeitsfähig, um eine geistige Behinderung auszuschließen 	<ul style="list-style-type: none"> - Aktuelle Einnahme von bestimmten psychoaktiven Medikamenten sowie Warfarin (siehe ausgeschlossene Medikamente, Tabelle 5)
<ul style="list-style-type: none"> - Fließende Englisch- oder Spanisch-Sprachkenntnisse 	<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme von Prüfpräparaten bis zu vier Wochen vor dem <i>Screening</i> und während des gesamten Untersuchungszeitraumes
<ul style="list-style-type: none"> - Bereitschaft für neurologisch-bildgebende Verfahren, keine Kontraindikationen für MRT- und PET Untersuchungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Teilnahme an anderen klinischen Studien, welche neuropsychologische Daten häufiger als ein Mal pro Jahr sammeln

Allgemeine Einschlusskriterien	Allgemeine Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Zustimmung zu diversen Tests (DNS- und ApoE-Test, Blut- und Urinuntersuchungen für Biomarkertests) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien für die Teilnahme an Amyloid-PET-Scans (optional): Überschreitung der maximal zulässigen Höchstdosis radioaktiver Strahlung durch andere Untersuchungsmethoden mit radioaktiven Substanzen (festgelegt nach dem US <i>Code of Federal Regulation</i>)
<ul style="list-style-type: none"> - Bereitschaft zur Lumbalpunktion für CSF-Untersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> - psychotische Symptome, Agitation oder Verhaltensauffälligkeiten innerhalb der letzten drei Monate, welche zu Problemen hinsichtlich der Einhaltung des Untersuchungsprotokolls führen könnten

MRT: Magnetresonanztomographie, DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, PET: Positronen-Emissions-Tomographie, DNS: Desoxyribonukleinsäure, ApoE: Apolipoprotein-E, CSF: *Cerebrospinal fluid*

Tabelle 5: Ein- und Ausschlussmedikation in ADNI

Ausgeschlossene Medikamenteneinnahme
Betäubungsmittel (bis zu vier Wochen vor dem <i>Screening</i> nicht zulässig): <ul style="list-style-type: none"> - Hydromorphon, Oxycodon/-Acetaminophen, Oxycodon/Aspirin, Dextropropoxyphen und Varianten, Schmerzmittel, die Codein oder Morphin beinhalten
Neuroleptika (bis zu vier Wochen vor dem <i>Screening</i> nicht zulässig): <ul style="list-style-type: none"> - Chlorpromazin, Fluphenazin, Loxapin, Perphenazin, Thioridazin, Thiothixen, Trifluoperazin, Haloperidol Zulässige Neuroleptika bei stabiler Einnahme mindestens vier Wochen vor dem <i>Screening</i> : <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon
Anticholinerge Medikamente oder andere Medikamente mit signifikant anticholinergen Einfluss auf das ZNS (bis zu vier Wochen vor dem <i>Screening</i> nicht zulässig): <ul style="list-style-type: none"> - Amantadin, Benzatriopin, Chlorpromazin, Cyproheptadin, Dicyclomin, Diphenhydramin, Diphenoxylat, Hydroxyzin, Hyoscyamin, Meclozin, Prochlorperazin, Thioridazin, Trihexyphenidyl, Trimethobenzamid
Anti-Parkinsonmedikamente (bis zu vier Wochen vor dem <i>Screening</i> nicht zulässig): <ul style="list-style-type: none"> - Amantadin, Bromocriptin, Levodopa, Pergolid, Pramipexol, Selegilin, Sinemet
Sedativa/ Benzodiazepine (bis zu vier Wochen vor dem <i>Screening</i> nicht zulässig): <ul style="list-style-type: none"> - Chlordiazepoxid, Clonazepam, Diazepam, Flurazepam, Meprobamat, Triazolam Erlaubte Sedativa bei stabiler Dosierung bis zu vier Wochen vor dem <i>Screening</i> : <ul style="list-style-type: none"> - Alprazolam, Buspiron, Chloralhydrat, Lorazepam, Oxazepam, Temazepam, Trazodon, Zaleplon, Zolpidem
Antihypertensiva mit häufigen Nebenwirkungen auf das ZNS (nicht zulässig bis vier Wochen vor dem <i>Screening</i>): <ul style="list-style-type: none"> - Clonidin
Diuretikaaufnahme, die innerhalb von vier Wochen vor dem Screening begonnen oder unterbrochen wurde
Aktuelle Behandlung mit Medikamenten gegen Zwangsstörungen oder Aufmerksamkeitsstörungen
Allgemein klinische Prüfmedikamente (bis zu vier Wochen vor dem <i>Screening</i> nicht zulässig)
Einnahme von Warfarin oder Dabigatran (Ausschlusskriterium für Lumbalpunktionen)

ZNS: zentrales Nervensystem

Einteilung der Probanden in diagnostische Gruppen

Gemäß vordefinierter Testleistungen wurden die Teilnehmer den verschiedenen diagnostischen Gruppen KN, MCI oder AD zugewiesen.

Der KN-Gruppe wurden Teilnehmer zugeordnet, wenn sie ein MMST-Ergebnis (Folstein und Folstein 2001) zwischen 24 und 30 Punkten erreichten und normale Gedächtnisfunktionen aufwiesen. Unter Berücksichtigung des individuellen Bildungsgrads mussten Sie mit dem Uhrentest und dem Untertest *Logical Memory II* der *Wechsler Memory Scale – Revised* (WMS-R, maximal 25 Punkte erreichbar; Wechsler 1987) neun oder mehr Punkte bei 16 oder mehr Jahren Bildung, fünf oder mehr Punkte bei acht-15 Jahren Bildung und drei oder mehr Punkte bei null bis sieben Bildungsjahren erzielen. Darüber hinaus war ein *Clinical Dementia Rating*-Wert von null Voraussetzung (CDR-Wert, Morris 1993). Die Kontrollen wurden altersentsprechend zu den anderen Gruppen gematcht.

Zu den MCI-Studienteilnehmern wurden jene gezählt, welche ein MMST-Ergebnis zwischen 24 und 30 besaßen, über Gedächtnisprobleme klagten, und sich auch objektiv, gemäß bildungsnormierten WMS-R *Logical Memory II*-Werten, Gedächtniseinbußen nachweisen ließen (acht oder weniger Punkte bei 16 Jahren Bildung, vier oder weniger Punkte bei acht bis 15 Jahren Bildung, zwei oder weniger Punkte bei null bis sieben Bildungsjahren). Darüber hinaus mussten die Personen einen CDR-Wert von 0,5 mit allenfalls geringer Beeinträchtigung von Alltagskompetenzen und keine signifikanten Beeinträchtigungen in anderen kognitiven Bereichen aufzeigen. Eine Demenz musste ausgeschlossen werden können.

In die Gruppe von Patienten mit einer milden AD bzw. im Frühstadium einer AD fielen diejenigen mit einem MMST-Ergebnis zwischen 20 und 26. Der CDR musste bei 0,5 oder eins liegen, und die NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine wahrscheinliche AD erfüllt sein. Gedächtnisstörungen sollten entsprechend der bildungskorrigierten WMS-R *Logical Memory II cut-offs* feststellbar sein (acht oder weniger Punkte bei 16 oder mehr Jahren Bildung, vier oder weniger Punkte bei acht bis 15 Jahren Bildung, zwei oder weniger Punkte bei null bis sieben Bildungsjahren).

Für alle Gruppen gilt, dass sie keine klinisch relevante Depression aufweisen durften und der GDS somit unter sechs liegen musste (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010).

2.1.4 ADNI-Studiendesign und -protokoll

Im *Screening*prozess erfolgte die allgemeine Überprüfung der Studieneignung und die Einteilung der Probanden in die oben genannten (o. g.) diagnostischen Kategorien (siehe Kapitel 2.1.4 und Anhang 6.1.1). Daraufhin erfolgte die Aufnahme der *Baselinedaten* zur Dokumentation des Ausgangszustandes. Es schlossen sich regelmäßige Verlaufskontrollen an (siehe Anhang 6.1.2-6.1.4).

Die Untersuchungen begannen mit dem *Prescreening*. Hierbei wurden ca. vier Wochen vor dem eigentlichen Screening zunächst alle Diagnosen (Lebenszeit und aktuell) und die Medikation der Probanden dokumentiert. Abschließend wurde der MMST-Punktwert ermittelt und mittels Fragebogen ein MRT- sowie optional ein PET-*Prescreening* durchgeführt, sodass die Probanden vorläufig in die verschiedenen diagnostischen Gruppen (KN, MCI, AD) eingeteilt werden konnten. Als nächstes erfolgte das eigentliche *Screening*. Hierbei wurde überprüft, ob die Studienteilnehmer alle allgemeinen Einschlusskriterien erfüllen bzw. ausgeschlossen werden müssen. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden zwischenzeitlich nachkontrolliert, ebenso ob die Probanden für MRT-*Scans* geeignet sind. Ziel war es eine ausreichende Anzahl an Probanden für die Durchführung von Lumbalpunktionen zu gewinnen. Je nach ADNI-Phase sollte eine bestimmte prozentuale Menge an MRT- (ADNI-1, ADNI-GO und ADNI-2: 25%), PET-*Scans* (ADNI-1 50%, ADNI-GO und ADNI-2: 100%) und Lumbalpunktionen (ADNI-1 $\geq 20\%$, ADNI-GO und ADNI-2: 20-50%) durchgeführt werden. Wenn der Studienteilnehmer alle Voraussetzungen erfüllte, wurde ein *Baseline*-MRT- und optional ein PET-*Scan* innerhalb von zehn bis 14 Tagen nach dem *Screening* veranlasst. Die *Scans* wurden danach in das Radiologie-Zentrum des *Laboratory of Neuro Imaging* hochgeladen und befundet. Diese bildgebenden Befunde wurden anschließend wiederum gegengeprüft. Sobald die Ergebnisse validiert worden sind, galten sie als *Baseline*-Befunde des Studienteilnehmers. Es folgte die Bestimmung des ApoE-Status und ein zusätzlicher MRT- sowie optional ein PET-*Scan*.

Die *follow-up*-Dauer und der jeweilige Zeitpunkt für die Reevaluation der initialen Diagnose (KN, MCI oder AD) wurde in den Protokollen für ADNI-1, ADNI-2 und ADNI-GO festgelegt, ebenso zu welchem Zeitpunkt welche Untersuchungen, beispielsweise kognitive Tests, das CDR, MRT und Lumbalpunktion durchgeführt bzw. wiederholt werden sollten (ADNI-1: alle sechs Monate, ADNI-GO/2: alle zwölf Monate (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010, 2008b, 2008a)). Der Beobachtungszeitraum aller drei ADNI-Phasen erstreckte sich insgesamt über zwölf Jahre, wobei die hier aufgeführten Daten vom

15.07.2013 stammen und damit einen Zeitraum von maximal acht Jahren und 9,5 Monaten abdecken.

Im Anhang befinden sich Übersichten zu den jeweiligen Untersuchungen und dazugehörigen Zeitpunkten (6.1.2-6.1.4). Die Untersuchungsmethoden, die bei ADNI zum Einsatz kamen, lassen sich folgenden übergeordneten Bereichen zuordnen:

Bildgebende Verfahren

Zu den bildgebenden Verfahren des Gehirns gehörten bei ADNI z. B. MRT-*Scans*, FDG-PET und PET unter Verwendung von [¹⁸F]-Florbetapir, einem radioaktiven Marker für Amyloidakkumulation.

Für die jeweiligen Untersuchungsmethoden wurden übergeordnete Richtlinien entwickelt, um sicherzugehen, dass alle Wissenschaftler bei der Gewinnung ihrer Daten standardisiert vorgehen. In Abhängigkeit von der Einteilung der Probanden in kognitive Gruppen, wurden die Untersuchungen in unterschiedlichen Intervallen und mit differierender Häufigkeit durchgeführt (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010). Für Übersichten zu den jeweiligen Untersuchungsverfahren während der ADNI-Visiten siehe Anhang 6.1.2-6.1.4.

- MRT: In Bezug auf die AD können mittels MRT vor allem andere Demenzzursachen, wie etwa Tumoren oder ein Apoplex ausgeschlossen werden. Des Weiteren lassen sich alzheimerbedingte strukturelle Veränderungen wie Atrophien über einen gewissen Zeitraum oder aber etwaige Behandlungserfolge aufzeigen. Neben dem konventionellen 1,5 Tesla MRT kommen auch Hochfeld-Systeme mit 3 Tesla zu Einsatz, welche eine höhere Ortsauflösung bei gleicher Messzeit liefern. Dies ermöglicht geringere Schichtdicken und eine bessere Darstellung von Bilddetails (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010).
- PET: Mit der PET lässt sich die Glukoseaufnahme des Gehirns darstellen, welche bei Alzheimer-Patienten vermindert ist. Die Probanden weisen vor allem in der Region des Temporal- und Parietallappens eine verringerte Stoffwechselaktivität auf. Für die Bildgebung kommt radioaktiv markierte FDG zur Anwendung, die dem Patienten über die Vene injiziert wird. Florbetapir ist ein mit Flour-18 markierter Radioligand, der spezifisch an Amyloid-Plaques bindet und den Anwendungsbereich der PET erweitert. Hiermit

kann die Amyloid-Belastung im Gehirn ermittelt werden, sodass dieses Verfahren somit der Früherkennung der Alzheimer-Krankheit dient.

Kognitive Tests:

- MMST (Folstein und Folstein 2001): Kurztest zur Überprüfung der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit (*Screening*, Verlaufskontrolle, Einteilung der Probanden in diagnostische Gruppen: KN, MCI, AD)
- WMS-R (Wechsler 1987): Erfassung des verbalen Kurz- (*Logical Memory I*) und Langzeitgedächtnisses (*Logical Memory II*)
- WMS-R Zahlenspannentests vorwärts und rückwärts (Wechsler 1987): Erfassung des Arbeitsgedächtnisses
- *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Rey 1964): Erfassung der verbalen Enkodier- und Konsolidierungsfähigkeit (verbales Lernen, Kurz- und Langzeitgedächtnis)
- *American National Adult Reading Test* (Grober und Sliwinski 1991): Untersuchung des prämorbidem Intelligenzniveaus
- Sprachkompetenztests (aus der neuropsychologischen Testbatterie *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; (Morris et al. 1989)
- WAIS-R (*Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*) Zahlenverbindungstest (Partington und Leiter 1949) A & B: sprachfreier Intelligenztest zur Ermittlung der Verarbeitungsgeschwindigkeit
- Zahlensymboltest (Wechsler 1981): Bestimmung der Verarbeitungsgeschwindigkeit
- *Boston Naming Test* (Kaplan et al. 1983): Test zum konfrontativen Benennen
- Uhren-Zeichen-Test (Goodglass und Kaplan 1983): Visuokonstruktion und Problemlösung
- ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment-cognitive subscale*; Richard C. Mohs 1994): Orientierung, Gedächtnis, Benennen von Gegenständen, Befolgen von Anweisungen
- *Montreal-Cognitive-Assessment*-Test (Nasreddine 2004): *Screening* leichter kognitiver Störungen

Für den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt während der ADNI-Visiten siehe 6.1.2-6.1.4.

Biomarker:

- CSF: Untersuchung der Biomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau₁₈₁, *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β* (sAPP- β), BACE-Level und Enzymaktivität, Iso-prostane, Homocystein
- Blut: Ermittlung von Blutbild, Elektrolyten, Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder C-reaktives Protein, GOT, γ -GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B₁₂, Isoprostane, Homocystein, DNS, Ribonukleinsäure (RNS), ApoE- ϵ 4: Anzahl der ApoE- ϵ 4-Allele als genetischer Risikofaktor
- Urin: Prüfung auf Nierenerkrankung, Drogen*screening*, Bestimmung von Iso-prostanen

Für den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt während der ADNI-Visiten siehe 6.1.2-6.1.4.

Weitere klinische Parameter:

- Soziodemographische Daten: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Bildungsgrad, Beruf, Familienstand, Ethnizität
- Allgemeine Anamnese, Familienanamnese, Medikamentenanamnese, medizinische Vorgeschichte
- Vitalparameter, körperliche Untersuchung, neurologische Untersuchung
- Modifizierter Hachinski-Test (Rosen et al. 1980)
- CDR (Morris 1993): klinische Einschätzung des Schweregrades einer Demenz mit Hilfe eines strukturierten Angehörigen-/Informanten- und Betroffeneninterviews, Einteilung der Studienteilnehmer in die verschiedenen kognitiven Gruppen
- FAQ (*Functional Activities Questionnaire*; (Pfeffer et al. 1982): Beurteilung der Alltagsaktivitäten durch Angehörigen/Informanten
- GDS (Sheikh und Yesavage 1986): Fragebogen/Interview zur Messung der Depressivität
- *Cognitive Change Index* (Saykin 2006): Bestimmung möglichen kognitiven Abbaus mittels Fragebögen für den Angehörigen/Informanten und den Betroffenen
- *Everyday Cognition-Test* (Farias et al. 2008): Fragebogen für Angehörige/Informanten zu Gedächtnis, Sprache, visuell-räumlichem Vorstellungsvermögen, Planen, Organisation und geteilter Aufmerksamkeit im Alltag

- NPI (Neuropsychiatrisches Inventar (Cummings et al. 1994) und NPI-*Questionnaire* (Kaufer et al. 2000): Angehörigen-/Informanteninterview zur Erfassung von krankheitsbedingten Verhaltensstörungen bei Demenz

Für den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt während der ADNI-Visiten 6.1.2-6.1.4. Auf Verfahren bzw. Parameter, die in die hier vorgenommene Untersuchung einfließen, wird in Kapitel 2.2.1 ausführlicher eingegangen.

2.1.5 Definition von Konversion bzw. klinischer Progression im Verlauf

Die Feststellung einer klinischen Veränderung, vor allem einer Progression und damit einer Veränderung der diagnostischen Zuordnung, ist angesichts der Zielsetzung von ADNI von besonderer Relevanz. Aufgrund dessen unterlag die Evaluation der Konversion einem aufwändigen Kontrollmechanismus mit einem hochstandardisierten Ablaufschema, um eine hohe Datenqualität zu gewährleisten (siehe 6.1.5).

Zur Beurteilung einer möglichen Konversion wurden alle Daten der Probanden zunächst in das *Alzheimer's Disease Cooperative Study* Datensystem eingepflegt, damit alle beteiligten Personen Zugriff darauf haben.

Der Prüfarzt im jeweiligen Studienzentrum überprüfte die Daten aller eingehenden Untersuchungen und stellte vor dem Hintergrund aller gesammelten Daten seine Diagnose in Hinblick auf diagnostische Veränderungen im Vergleich zur *Baseline*.

Wenn die Konversion eines Studienteilnehmers bei einer Untersuchung festgestellt worden ist, kontrollierte der klinische Monitor im Studienzentrum die erhobenen Daten, insbesondere die Ergebnisse des CDR und klärte offen gebliebene Fragen.

Bestand im Weiteren der Verdacht einer Konversion überprüfte der *Protocol PI* die Daten des Studienteilnehmers und revidierte gegebenenfalls den Konversionsstatus.

Falls der *Protocol PI* ebenfalls zu dem Ergebnis einer Konversion kam, wurde eine Alarm-E-Mail an das Konversions-Komitee gesendet, damit diese die Daten des Probanden nochmals kontrollieren konnten. Diese E-Mail beinhaltete den *Link* zu einer gesicherten elektronischen Datenbank, auf der die Zusammenfassung der Diagnose, der Verlauf und die Konsensus-Diagnose betrachtet werden können. Das Konversions-Komitee begutachtete die Berichte, vervollständigte die Konsensus-Diagnose und passte daraufhin gegebenenfalls den Konversionsstatus online an.

Die Konversionskontrollen wurden abhängig vom Konversionsrisiko unterschiedlich oft in den jeweiligen ADNI-Phasen durchgeführt. So wurden die KN-Probanden zur *Baseline*, nach sechs, zwölf, 24 und 36 Monaten getestet, MCI-Patienten mit hohem Konversionsrisiko

zusätzlich nach 18 Monaten. AD-Patienten hingegen wurden lediglich zur *Baseline*, nach sechs, zwölf und 24 Monaten untersucht.

Die Feststellung einer Konversion hatte für die Studienteilnahme des jeweiligen Probanden keine weiteren Konsequenzen, das Protokoll wurde mit oben beschriebenen Veränderungen fortgeführt.

2.2 Beschreibung ausgewählter Verfahren und der untersuchten ADNI-Stichprobe

2.2.1 Berücksichtigte ADNI-Untersuchungsverfahren und Parameter

Alle Untersuchungsverfahren durften in den teilnehmenden ADNI-Untersuchungszentren nur von dafür qualifiziertem Fachpersonal in standardisierter Form ausgeführt werden. Im Folgenden wird auf diejenigen Verfahren bzw. Parameter näher eingegangen, die in der hier vorliegenden Untersuchung zur Anwendung kamen.

DEMOGRAPHISCHE VARIABLEN

Die Anamnese und demographischen Variablen wurden während des *Screenings* oder der *Baseline*-Visite erhoben. Hierzu zählten das Alter, Geschlecht, der Familien- und Bildungsstand sowie die ethnische Zugehörigkeit (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010, 2008a, 2008b).

Bildung in Jahren

Je nachdem, welche Art von Bildungsgrad die Probanden erworben hatten, und welche Haupttätigkeit sie ausübten, wurde ihnen eine entsprechende Bildungszeit zugeordnet (Tabelle 6). Die Einteilung wurde einheitlich vorgenommen, unabhängig davon, in welchem Land (USA, Kanada, Mexiko) die Probanden ihren Abschluss erworben hatten. Ein abgeschlossenes Bachelorstudium entsprach 16 Bildungsjahren, ein Masterabschluss 18 Jahren, auch wenn dieser in nur einem Jahr absolviert wurde. Bei einjähriger Promotionsdauer entsprach dies 19 Bildungsjahren und bei erfolgreichem Abschluss 20 Jahren (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010).

Tabelle 6: Zuordnung der Ausbildungsabschlüsse zu Bildungsjahren in ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010)

Ausbildungsabschluss	Zugeordnete Bildungsjahre
<i>General Educational Development Test</i>	12 Jahre
<i>High-School Diploma</i> (\approx Realschulabschluss)	12 Jahre
<i>Associate Degree</i>	14 Jahre
<i>Bachelor of Arts</i> oder <i>Science</i>	16 Jahre
<i>Master of Arts</i> oder <i>Science</i>	18 Jahre
Abschluss in Rechtswissenschaften	19 Jahre
Promotion	20 Jahre

Familienstand

Der Familienstand der Probanden wurde zur *Baseline* jeder ADNI-Phase erhoben. Dabei wurden die Studienteilnehmer den Kategorien verheiratet, verwitwet, geschieden, unverheiratet und unbekannt zugeordnet.

Ethnizität

Die Einteilung der Ethnizität erfolgte in die drei Kategorien: unbekannt, nicht spanischer oder lateinamerikanischer Herkunft und spanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. In die letzte Kategorie fielen Kubaner, Mexikaner, Puerto-Ricaner, Menschen mit Süd- oder zentralamerikanischer- sowie anderer spanisch-kultureller-Abstammung, unabhängig von ihrer rassischen Herkunft (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010).

Ethnische Zugehörigkeit

Folgende Zugehörigkeit nach Ethnien wurde bei ADNI vorgenommen:

- Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas: Personen, welche ihre Wurzeln in den Urvölkern Nord-, Zentral-, oder Südamerikas haben und ihre Stammes- oder Gemeinschaftszugehörigkeit pflegen
- Asiaten: Personen, die verwandt sind mit anderen Menschen aus Fernost, Südasien, oder dem indischen Subkontinent, einschließlich Kambodscha, China, Indien, Japan, Korea, Malaysia, Pakistan, den Philippinen, Thailand oder Vietnam
- Dunkelhäutige Menschen oder Afroamerikaner: Personen, die von dunkelhäutigen Personenkreisen Afrikas abstammen

- Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner: Personen, die aus Hawaii, Guam, Samoa oder anderen pazifischen Inseln stammen
- Hellhäutige Menschen: aus Europa, Nordafrika, oder dem Mittleren Osten stammend

KOGNITIVE TESTS

Bei ADNI wurden im Rahmen der allgemeinen Untersuchungen eine Reihe kognitiver Tests durchgeführt (siehe auch Kapitel 2.1.5).

Die Anwendung der Tests erfolgte einerseits, um die Studienteilnehmer in die verschiedenen diagnostischen Gruppen, KN, MCI und beginnende AD einteilen zu können. Andererseits dienten sie auch der Verlaufsbeurteilung und somit der Feststellung einer möglichen Progression (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010, 2008a, 2008b).

Da das Ergebnis bei der Durchführung kognitiver Tests zu einem erheblichen Teil auch von der prüfenden Person abhängig sein kann, wurde in den *ADNI-Guidelines* möglichst genau deren Durchführung festgelegt. Damit sollte eine einheitliche Vorgehensweise sichergestellt werden, um objektive, verlässliche und vergleichbare Daten zu gewinnen.

So wurden Ablauf, Reihenfolge und der Zeitpunkt, an dem die kognitiven Tests durchgeführt worden sind, bei der jeweiligen Studienvsiste immer gleich gehalten. Der Testleiter versuchte dabei auch, die Probanden auf die Aufgaben fokussiert zu halten und sie zu motivieren, alle Aufgaben zu bearbeiten, um einen möglichst vollständigen Datensatz zu erhalten. Es musste vom Untersucher sichergestellt sein, dass die Testperson die Prüfungen auch wirklich verstanden hat. Antworten der Personen werden in ihrer vollen Länge aufgezeichnet (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative o.J.c).

Mini-Mental-Status-Test (MMST, Folstein et al. 1975)

Bei dem MMST handelt es sich um ein *Screening*-Instrument, welches 1975 entwickelt wurde, um Personen mit kognitiven Beschwerden zu evaluieren. Er dauert ungefähr fünf bis zehn Minuten und ist dadurch sehr ökonomisch. Er überprüft verschiedene allgemeine kognitive Fähigkeiten. Verwendung findet er auch zur Verlaufskontrolle. Er besteht aus den Aufgabenbereichen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Sprache, Schreiben und Zeichnen. Für jede Aufgabe, welche die Testperson löst, bekommt sie einen Punkt. Maximal 30 Punkte können erreicht werden (Folstein et al. 1975). Unter anderem je nachdem, wie die Testperson abgeschnitten hatte (siehe Kapitel 2.1.4), wurde sie in eine der Kategorien KN, MCI, oder AD eingeordnet.

Die Sensitivität wird mit 88% und Spezifität mit 86% für das Demenz-Screening bei einem *cut-off* von bis zu 24 Punkten angegeben (Lepelire et al. 2005).

Wechsler Memory Scale, Untertest Logisches Gedächtnis I und II (WMS-R, Wechsler 1987)

Zu den anderen Tests, welche für die Beurteilung der kognitiven Stadien angewandt werden, gehören die Untertests *Logical Memory I* und *II* der „*Wechsler Memory Scale*“ (Wechsler 1987) in der revidierten Version. Sie dienen dem Erfassen des verbalen Gedächtnisses und sind alters- und bildungsnormiert.

Bei ADNI wird der Proband 30 bis 40 Minuten nach der Durchführung des ersten Teils (*immediate recall*, Logisches Gedächtnis I), bei dem er einer Geschichte unmittelbar nach auditiver Präsentation wiedergeben musste, aufgefordert, diese nochmals und somit verzögert zu reproduzieren (*delayed recall*, Logisches Gedächtnis II). Dabei bekommt der Studienteilnehmer für jedes richtige Element einen Punkt. Insgesamt können maximal 25 Punkte erzielt werden. Für diese Arbeit ist dieser Test nur indirekt im Rahmen der von ADNI vorgenommenen Gruppeneinteilung relevant. Die WMS-R erreichte bei der prospektiven Erfassung von AD-Patienten eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 94% (Tierney et al. 1996).

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT, Rey 1964)

Der RAVLT ist heutzutage eines der weitverbreitetsten psychologischen Testverfahren zur Überprüfung des verbalen Lernens und Gedächtnisses, welches ursprünglich 1907 von dem Schweizer Psychologen Édouard Claparède entwickelt wurde (Boake 2000; Poreh et al. 2012). 1958 erweiterte Andre Rey diesen, wobei er fünf Listen mit jeweils 15 Wörtern benutzte und zusätzlich zur sofortigen Wortwiedergabe nach dem Vorlesen (RAVLT-Summe der Versuche 1-5) nun eine verzögerte Wiedergabe (bei ADNI nach 30 min) erfolgte. Dabei lässt sich neben der verzögerten Wiedergabeleistung das sogenannte *forgetting* ermitteln (Differenz aus der Wiedergabeleistung im letzten Lerndurchgang minus der verzögerten Wiedergabeleistung).

Zur Beurteilung des kognitiven Status eines Probanden wird die Diskrepanz seines Testergebnisses im Verhältnis zu den durchschnittlichen Ergebnissen von KN-Probanden unter der Berücksichtigung von demographischen Gesichtspunkten gesetzt (Poreh et al. 2012). Dieser Test diente ebenso der Einteilung der Studienteilnehmer in ihre kognitiven Gruppen. In der vorliegenden Arbeit wurde er darüber hinaus aufgrund der Vollständigkeit der Daten

zur Charakterisierung der untersuchten Stichprobe herangezogen. Die Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von AD-Patienten wurde mit 76% und 94% angegeben (Tierney et al. 1996).

BESTIMMUNG DER ALLTAGSKOMPETENZEN

Clinical Dementia Rating (CDR, Morris 1993)

Dieses Testverfahren dient der Bestimmung des Schweregrades einer Demenz und wurde unter anderem bei ADNI angewandt, um die Teilnehmer in verschiedene diagnostische Gruppen einordnen zu können (siehe Kapitel 2.1.4). Es wurde beim *Screening* und jedem Klinikbesuch ab dem sechsten Untersuchungsmonat neu durchgeführt, um etwaige Veränderungen und Konversionen festzuhalten.

Dabei durfte der zertifizierte Untersucher das CDR nicht zusammen mit der ADAS-cog in einer Sitzung durchführen, und sollte im besten Fall immer dieselbe Person zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse sein.

Der Test erfolgte als Befragung in Form eines strukturierten Interviews, sowohl der Studienteilnehmer als auch naher Angehöriger, sodass daraus ein klinisches Gesamturteil auf einer Skala von null bis drei gefällt werden konnte. Überprüft wurden dabei die sechs Kategorien Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung, Angelegenheiten des Gemeinwesens, Haushalt und Hobbies sowie Körperpflege. Der Bereich Gedächtnis ist die primäre und am höchsten gewichtete Kategorie, alle anderen sind sekundär, was für den Entscheidungsalgorithmus von Bedeutung ist. Aus den einzelnen Bewertungen der verschiedenen Kategorien errechnet sich eine Summe (CDR-SB, CDR *sum* bzw. CDR *Scale Sum of Boxes*). Die Höhe dieser Summe bestimmt schließlich den globalen CDR-Wert von null bis drei.

Die Sensitivität zur Erkennung von Demenzpatienten wird mit 95% und die Spezifität mit 94% angegeben (Juva et al. 1995).

Der globale CDR-Wert wurde nicht extra mit in die *Baselinedaten* der hier vorliegenden Studie mit aufgenommen, da die Berechnungen sich auf die Konversion zwischen den diagnostischen Gruppen beschränken, in welche der CDR direkt mit einfließt.

Functional Activities Questionnaire (FAQ, Pfeffer et al. 1982)

Mit Hilfe des FAQ wurde die Alltagskompetenz der Studienteilnehmer durch Befragung der betreuenden Person hinsichtlich des Verhaltens innerhalb der letzten vier Wochen ermittelt. Eine uneingeschränkte Alltagskompetenz war etwa für die Einteilung der Studienteilnehmer

in die Gruppe der KN-Probanden Voraussetzung. Durchgeführt wurde die Befragung sowohl zur *Baseline*, als auch bei jedem nachfolgenden Untersuchungstermin. Hiermit konnten Informationen zur physischen, psychischen und gesellschaftlichen Situation des Probanden gewonnen werden. Der FAQ dient damit dem Screening von potentiellen AD-Patienten und erreicht eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 88% (Olazaran et al. 2005). Der Test umfasst zehn Items zu alltäglichen Aufgaben des unabhängigen Lebens wie Kochen, Einkaufen, Bezahlen von Rechnungen, Erinnern von Terminen oder der Orientierung in fremder Umgebung. Je höher der Abhängigkeitsgrad des Studienteilnehmers von andern Personen eingeschätzt wird, desto mehr Maluspunkte erhält er. Die Punkte wurden schließlich addiert. Ein Ergebnis von weniger als neun Punkten gilt dabei noch als unauffällig bis normal, alles was darüber hinausgeht, deutet auf Funktionseinbußen hin. Der FAQ diente bei ADNI der Diagnostik zur Gruppeneinteilung von Probanden in KN, MCI und AD und wurde sowohl zur *Baseline* als auch bei den darauffolgenden klinischen Visiten durchgeführt.

DEPRESSIVITÄT

Geriatric Depression Scale (GDS, Sheikh und Yesavage 1986)

Die geriatrische Depressionsskala ist ein Selbstbeurteilungstest zur Bestimmung der Depressivität mit hohen Validitätskennwerten (Sheikh und Yesavage 1986). Sie wurde speziell für ältere Menschen als einfacher Test in Form eines Fragebogens konzipiert, bei dem der Proband einen Wert von bis zu 15 Punkten erhalten kann (Kurzform mit 15 Fragen, Leshner und Berryhill 1994). Höhere Punktwerte sprechen für ein stärkeres Ausmaß an Depressivität. Die Depressivität wird dabei in die Kategorien: normal (nicht depressiv) null bis fünf Punkte, sechs bis zehn Punkte leichte bis mäßige und mehr als elf Punkte mit manifester und schwerer Depressivität eingeteilt. Die Fragen beziehen sich auf die letzten zwei Wochen und sind dichotom mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten. Für ADNI wurde der Fragebogen im direkten Interview mit dem Probanden während des *Screenings* und alle zwölf Monate durchgeführt. Damit diente er einerseits als *Screening*-Instrument, um depressive Studienteilnehmer direkt auszuschließen (Ausschlusskriterium $GDS \geq 6$), und andererseits der Verlaufskontrolle.

Zu erwähnen ist, dass die Aussagekraft dieses Testes mit der Zunahme von kognitiven Störungen abnimmt: So besitzt der Test bei leichten bis mittleren kognitiven Einschränkungen noch eine ausreichende Sensitivität von über 70% (McGivney et al. 1994), ist aber bei besonders starken Beeinträchtigungen nicht verwertbar (Feher et al. 1992). Zur Sicherstellung hoher Validitätswerte wird deshalb von vielen Autoren ein MMST-Wert von ≥ 15 empfohlen

(Jongenelis et al. 2005). So konnte mit dem GDS eine Sensitivität bei depressiven Störungen (Major Depression) von 96,3% und bei leichter Depressivität (Minor Depression) von 80,9% bei einem *cut-off* von fünf erreicht werden, die Spezifität lag bei 63,3% (Sheikh und Yesavage 1986).

WEITERE AUS ADNI-DATEN GENERIERTE KLINISCHE PARAMETER

Die folgenden klinischen Parameter wurden retrospektiv aus den Informationen der ADNI-Datenbank generiert und dienten der Gruppeneinteilung speziell für die vorliegende Untersuchung.

Vorgeschichte einer Depression

Ob die Studienteilnehmer bereits vor Studienbeginn an einer Depression gelitten haben, konnte indirekt über die aktuelle Medikamentenanamnese beim Prescreening ermittelt werden. Dabei wurde jegliche Medikation einschließlich ihrer Indikation dokumentiert, die der Proband in einem Zeitraum von bis zu vier Wochen vor Studienbeginn einnahm. Zusätzlich wurde der Einnahmebeginn erfasst, sodass dies auch eine mögliche Dauermedikation aufzeigte. Eine Antidepressivaeinnahme konnte nun zur Einteilung der Probanden in verschiedene Gruppen genutzt werden, um damit den Einfluss der Vorgeschichte einer Depression und verschiedener Antidepressiva auf Biomarker und kognitive Verschlechterung zu bestimmen (siehe auch Kapitel 2.2.2 zur ausführlichen Beschreibung der Gruppeneinteilung). Da bereits von ADNI selbst ein GDS ≥ 6 als Ausschlusskriterium beim *Screening* festgelegt worden ist, sind in der Studie keine Probanden mit aktuell klinisch relevanter depressiver Symptomatik berücksichtigt worden (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010, 2008a, 2008b).

Medikamenten- und insbesondere Antidepressivaeinnahme

Die Medikamenteneinnahme wurde zu Beginn und bei jeder der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen immer wieder mit dem Studienteilnehmer sowie seiner Begleitperson überprüft und einschließlich der Veränderungen dokumentiert. Sowohl die Dosis als auch die Einheit wurden erfasst. Bei topischen Medikamenten wurde entweder der prozentuale Anteil des Medikamentes oder aber die Anzahl der Anwendungen als Einheit verwendet. Multivitaminpräparate oder aber Medikamente, welche verschiedene Wirksubstanzen beinhalten (beispielsweise Premain) wurden mit der Einheit, „Tablette“ oder aber „Schraubverschlusskappe“ aufgenommen. Für Inhaliergeräte galt die Menge an Sprühstößen als Dosis. Bei jeder

Änderung bezüglich Dosierung, Häufigkeit oder Art der Einnahme wurde der Eintrag der bisherigen Medikation mit dem entsprechenden Datum abgeschlossen und ein neuer Eintrag für die geänderte Medikation angelegt. Wenn der Studienteilnehmer keine genaue Angabe zum Einnahmebeginn oder -Ende machen konnte, wurde dies entsprechend vermerkt. Anhand der Angaben zum Beginn der Einnahme und der letzten Studienvisite bzw. der Angaben zur Beendigung der Medikation oder des Visitendatums, an dem eine Konversion festgestellt wurde, konnte die Dauer der Behandlung bis zu diesem Zeitpunkt berechnet werden (hier: in Tagen). Dies ermöglichte in der vorliegenden Arbeit den Einfluss der Einnahmedauer eines Antidepressivums auf die Kognition zu bestimmen.

Erhebungszeitpunkte waren das *Screening*, die *Baseline* sowie Studienvisiten nach drei, sechs, zwölf und 18 Monaten. Ein wichtiges Einschlusskriterium der Studienteilnehmer war, eine vierwöchige, stabile Medikation vor dem *Screening*-Termin. Psychoaktive Substanzen (ausgeschlossene Antidepressiva, Neuroleptika, chronische Anxiolytikaeneinnahme, sedative Hypnotika) sollten vier Wochen vor dem *Screening* abgesetzt worden sein (siehe Tabelle 5 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010, 2008a, 2008b). Anhand der dokumentierten Antidepressivaeinnahme, konnten die Probanden in verschiedene Gruppen entsprechend der Antidepressivaklasse eingeteilt und zur weiteren Berechnung herangezogen werden. Für mehr Informationen zur Einteilung der Studienteilnehmer siehe Kapitel 2.2.2.

BIOMARKER

Ziel der Biomarkeranalyse war es, frühzeitig pathologische Prozesse der Alzheimer-Erkrankung zu erkennen, bevor es zu Symptomen oder den klinischen Stadien MCI und AD kommt. Vor allem im Zusammenhang mit bildgebenden Methoden besitzen sie eine große Aussagekraft zur Differentialdiagnostik. Die wichtigsten Biomarker aus CSF-Untersuchungen sind Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau₁₈₁ und sAPP- β , auf welche in dieser Arbeit näher eingegangen wird, sowie ferner Isoprostan und Homozystein. Mit Hilfe von Blutproben konnte der ApoE-Status und der DNA-Genotyp untersucht werden (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010, 2008a, 2008b).

Liquorproteinanalyse

Vorgehen: Alle für die Analyse ausgewählten Datensätze stammten von Probanden, die in eine Liquorpunktion zu *Baseline* eingewilligt hatten, wobei eine sAPP- β -Bestimmung nur bei Teilnehmern der ADNI-1 Kohorte durchgeführt wurde (n=376). Liquor wurde gemäß den ADNI-Standardarbeitsanweisungen morgens nüchtern abgenommen und auf Trockeneis

gefroren zur zentralen Analyse verschickt und bei -80°C gelagert (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative o. J.a). Die Quantifizierung von Liquorbiomarkern erfolgte in Duplikaten auf einer xMAP Luminex-Plattform- bzw. mit Innogenetics/ Fujirebio AlzBio3 *immunoassay-Kits*. Um sicherzustellen, dass die Ergebnisse aus den drei Kohorten, ADNI-1, -GO, und -2 vergleichbar sind, erfolgte eine parallele Messung von Amyloid- β_{1-42} , t-Tau und p-Tau₁₈₁ mit zuvor nicht aufgetauten Proben aus allen Kohorten, gefolgt von linearen Regressionsanalysen (Shaw LM, Trojanowski JQ 2011; Shaw und Trojanowski 2011).

Analyseverfahren 2: Innogenetics/Fujirebio AlzBio3 *immunoassay Kit*

Das INNO-BIA AlzBio3-Kit diente der simultanen quantitativen Erfassung von Amyloid- β_{1-42} , t-Tau und p-Tau₁₈₁ aus den CSF-Proben. Es wurden dabei immer die gleichen INNO-BIA AlzBio3 *immunoassay kits* (*assay lot # 157353*, und *calibrator lot 157379*), der Firma Fujirebio (vormals Innogenetics) aus Gent, Belgien verwendet. Die verwendeten Antikörper waren: 4D7A3 für Amyloid- β_{1-42} , AT120 für t-Tau und AT270 für p-Tau₁₈₁ sowie Detektorantikörper (3D6 für Amyloid- β_{1-42} und HT7 für t-Tau oder p-Tau₁₈₁). Die Grenzwerte wurden wie folgt festgelegt: Für Amyloid- β_{1-42} ergab sich ein *cut off*-Wert von 192 Pikogramm/Milliliter (pg/ml), für t-Tau 93 pg/ml (Shaw et al. 2009).

Bestimmung von sAPP- β

Die Daten der sAPP- β -Bestimmung stammen aus Untersuchungen des ADNI-1-Projektes und umfassen eine Unterstichprobe von $n=376$ Personen. Für die Untersuchung wurde der Antikörper MRK-3-61 der Firma Merk mit einem spezifischen ELISA-Nachweisverfahren (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) verwendet (Wu et al. 2011). Die geringste nachweisbare Menge für sAPP- β betrug hierbei 1,6 Pikomolar (pM). Die Genauigkeit der Untersuchungsmethode, als Variationskoeffizient angegeben, lag bei 5,2% (The Biomarker Consortium CSF Proteomics Project Team 2012).

Apolipoprotein

Die Blutprobenentnahme zur Genotypisierung wurde während des *Screenings* nüchtern durchgeführt. ApoE Bestimmungen in ADNI-1 wurden mithilfe von Illumina Human610-Quad *BeadChip*, bei ADNI-2 mit Illumina HumanOmniExpress *BeadChip* und ADNI-GO mit Illumina Omni 2.5M (WGS Plattform) durchgeführt. Die zwei *single nucleotide polymorphisms* (rs429358, rs7412), welche das Epsilon 2-, 3-, und 4-Allel definieren, existieren nicht auf dem Human610-Quad *BeadChip*, weshalb die Genotypisierung mittels extrahierter

DNA aus einer 3 ml Teilmenge EDTA Blut durchgeführt wurde (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2013b).

2.2.2 Zusätzliche Gruppeneinteilung nach Vorgeschichte einer Depression und antidepressiver Medikation sowie Übersicht über die untersuchte ADNI-Stichprobe

Zusätzliche Gruppeneinteilung nach Vorgeschichte einer Depression

Die Zuordnung der Probanden in die jeweiligen Kategorien keine Vorgeschichte einer Depression (ND) und Vorgeschichte einer Depression (D) erfolgte entsprechend ihrer Antidepressivaeinnahme, welche vor der *Baseline* begonnen haben musste und mindestens bis zur *Baseline* oder aber darüber hinaus andauerte. Berücksichtigt wurde diesbezüglich auch die Indikation der Einnahme, um eine korrekte Zuordnung der Studienteilnehmer zu gewährleisten.

Entsprechend der Klasse des Antidepressivums konnten die Studienteilnehmer wiederum in die verschiedenen Untergruppen mit SSRI-Einnahme oder anderer antidepressiver Behandlung eingeteilt werden.

Zusätzliche Gruppeneinteilung nach antidepressiver Medikation

In dieser Arbeit wurden die Patienten entsprechend ihrer antidepressiven Medikation in die Gruppen D-SSRI und D-AnA (D-andere Antidepressivaeinnahme) oder aber D-KA (D-keine Antidepressivaeinnahme) eingeteilt.

In die Gruppe der anderen Antidepressiva fallen selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI), noradrenerge, spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSa), trizyklische Antidepressiva (TZA) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer). Für die Zuordnung der Probanden in die jeweiligen Kategorien musste der Beginn der Antidepressivaeinnahme vor der *Baseline* liegen und die Einnahme mindestens bis zur *Baseline* oder aber darüber hinaus andauern.

Wenn die Probanden mehr als ein Antidepressivum aus verschiedenen Wirkstoffklassen einnahmen und sich darunter ein SSRI befand, wurden sie der D-SSRI-Gruppe zugeordnet. Wechsel innerhalb einer Wirkstoffklasse mussten nicht berücksichtigt werden, Wechsel über die Wirkstoffklasse mit Beendigung der SSRI-Einnahme wurden dementsprechend in der Behandlungsdauer berücksichtigt. Behandlungsunterbrechungen wurden ebenfalls in den Berechnungen der Einnahmedauer berücksichtigt. Der Beginn der Antidepressivaeinnahme

wurde im Rahmen der Medikamentenanamnese bestimmt. Als Ende der Antidepressivaeinnahme wurde das Ende des Nachverfolgungszeitraumes bzw. bei vorherig beendeter Medikamenteneinnahme das entsprechende Datum oder das Datum der Konversion definiert.

Übersicht der untersuchten ADNI-Stichprobe nach erfolgter, zusätzlicher Gruppenzuordnung

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden am 15.07.2013 von der ADNI-Datenbank heruntergeladen (<https://ida-ioni.usc.edu>) und stammen aus den drei Studienphasen ADNI-1, -GO und -2. Zur Beantwortung der Fragestellungen, inwieweit die Vorgeschichte einer Depression bzw. unterschiedliche antidepressive Behandlungen einen Einfluss auf die Liquorbiomarker haben, mussten für alle Probanden CSF-Biomarkerwerte zur *Baseline* vorliegen.

Von den insgesamt 1674 zur Verfügung stehenden ADNI-Studienteilnehmern wurden dementsprechend 834 Personen wegen fehlender CSF-Biomarkerwerte zur *Baseline* (n=832) oder aber inkonsistenten bzw. unzureichenden Daten hinsichtlich Soziodemographie, Kognition oder Vormedikation ausgeschlossen (n=2, Abbildung 1). Weitere fünf Probanden sind nicht mit in die Berechnungen eingeflossen, da keine ausreichenden oder plausiblen Informationen hinsichtlich ihrer Depressionsdiagnose und deren Behandlung vorlagen (ohne antidepressive Medikation bei signifikant depressiven Symptomen zur *Baseline* (GDS \geq 6).

Die restlichen 835 Probanden wurden nun in die Untersuchungsgruppen ND (n=572) oder D (n=263), entsprechend ihrer Anamnese und Medikamenteneinnahme (siehe 2.2.1, „Vorgeschichte einer Depression“), eingeteilt.

In der Gruppe ND erhielt ein kleiner Teil Antidepressiva aufgrund einer anderen Indikation als Depression (mit SSRI-Einnahme n=22, mit anderen Antidepressiva n= 18). Zu diesen Indikationen zählten z. B. Angst (n=17), Insomnie (n=12), Schwindel (n=1), Verhaltens- und psychische Symptome der Demenz (n= 3), Reizbarkeit (n=1), Agitiertheit (n=1), Schmerzen (n=4) oder niedriger Blutdruck (n=1). Diese beiden Untergruppen werden zwar deskriptiv mit aufgeführt, wurden jedoch aufgrund der zu kleinen Stichprobengröße nicht in der weiteren statistischen Analyse berücksichtigt.

Auf die Studienteilnehmer ohne vormalige Depression und ohne Antidepressivaeinnahme (ND-KA) entfielen somit 532 Teilnehmer.

Von den 263 Studienteilnehmern mit der Vorgeschichte einer Depression (D) wurden n=60 nicht antidepressiv behandelt (D-KA), n=140 nahmen SSRIs (D-SSRI) und n=63 andere Antidepressiva als SSRIs (D-AnA) zur *Baseline* ein.

Insgesamt sind somit die Daten von 795 ADNI-Teilnehmern mit in die Berechnungen eingeflossen. Abbildung 1 liefert einen Überblick über die beschriebene Gruppenzuordnung.

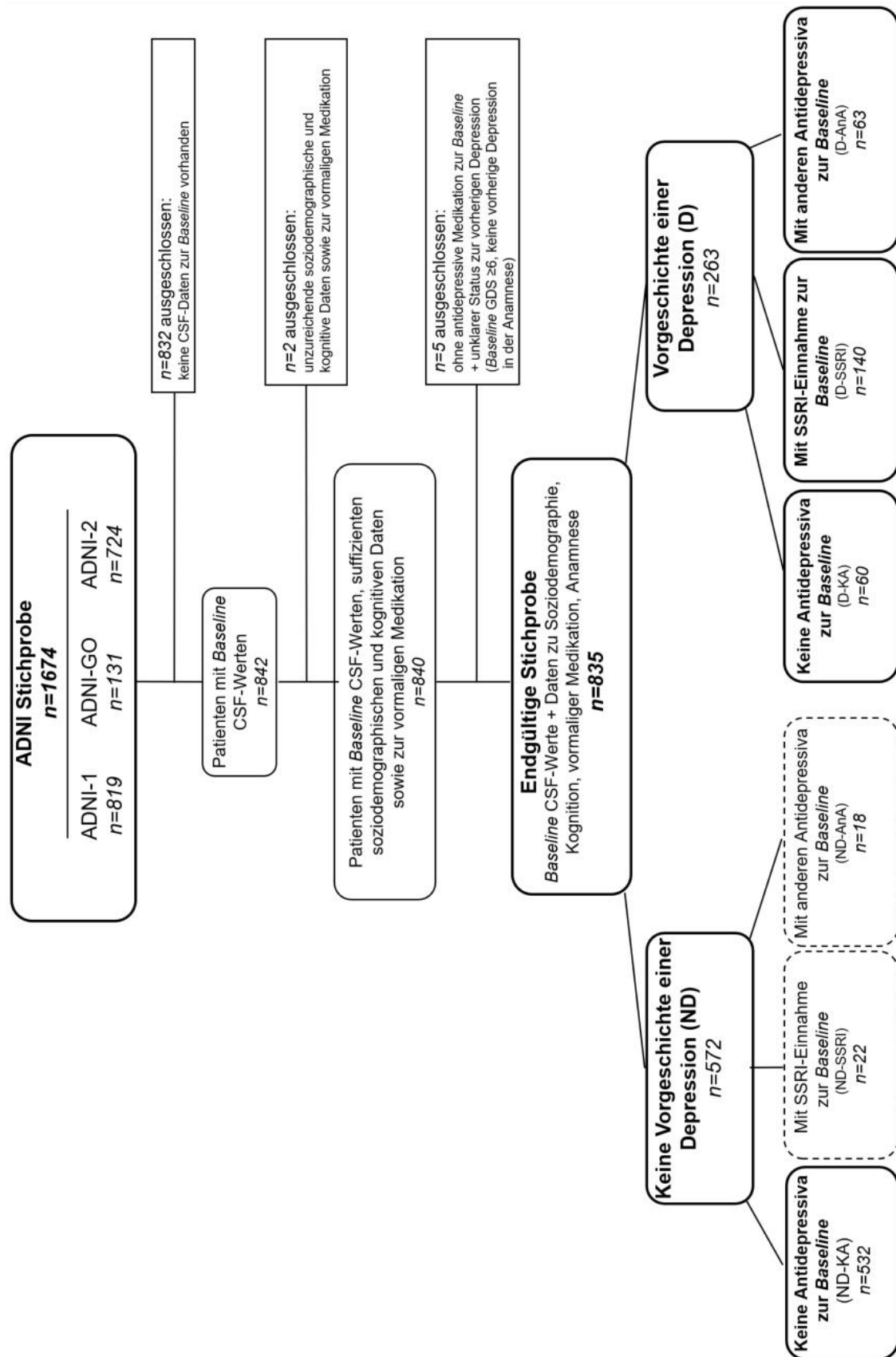


Abbildung 1: Flussdiagramm der Gruppenzuordnung der ADNI-Probanden

ADNI: *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, CSF: *Cerebrospinal fluid*,
GDS: Geriatrische Depressionsskala, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

2.3 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm *Statistical Package for Social Sciences 21* (SPSS 21). Die zugrundeliegenden numerischen Daten werden in der Regel als Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (\pm SD) angegeben, sofern nicht anders ausgewiesen.

Der Gruppenvergleich von *Baseline*-variablen beruht auf der parametrischen einfaktorischen Varianzanalyse (ANOVA) mit Bonferroni-korrigierten post-hoc T-Tests für kontinuierliche Variablen. Für kategoriale Variablen kam der parametrische Chi²-Test zur Anwendung. Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs beziehen sich in diesem Fall auf Unterschiede zwischen allen in die Analyse eingegangenen Gruppen, d. h. keine vorherige Depression und keine Antidepressiva Einnahme (ND-KA), vormalige Depression ohne antidepressive Medikation (D-KA), vormalige Depression mit SSRI-Einnahme (D-SSRI) und vormalige Depression bei anderer Antidepressiva Medikation (D-AnA) zur *Baseline*.

Zu den Fragestellungen, die sich auf den Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte einer Depression und dem Risiko für ein MCI oder einer AD zur *Baseline* und dem nachfolgenden Beobachtungszeitraum beziehen, wurden *Odds Ratios* (OR) mit 95%igem Konfidenzintervall (CI) geschätzt.

Hinsichtlich der Berechnungen von Wahrscheinlichkeiten einer Progression zur AD oder einer klinischen Progression von KN zu MCI und von MCI zur AD in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression bzw. der antidepressiven Behandlung wurden Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen eingesetzt. Dabei wurden die Daten zusätzlich nach der Kaplan-Meier-Methode anhand von Überlebenskurven graphisch umgewandelt und die Überlebenszeiten der entsprechenden Gruppen mit Hilfe des nicht-parametrischen Logrank-Tests miteinander verglichen. Im Rahmen dieser Ereignisdatenanalyse wurden Patienten mit AD zur *Baseline* nicht berücksichtigt (da keine weitere Progression mehr möglich ist, n=179). Teilnehmer, welche eine kognitive Verbesserung erfuhren (beispielsweise von MCI zu KN-Stadium n=14), oder bei denen eine AD als MCI reklassifiziert worden ist (n=1) fielen in die Kategorie der nicht-konvertierenden Probanden. Fälle gelten als zensiert, wenn das Ereignis Konversion (MCI zu AD, KN zu MCI bzw. zur AD für klinische Progression oder KN/MCI zu AD für die Konversion zur AD) stattgefunden hat bzw. zur letzten dokumentierten Studienvisite, falls keine Konversion eingetreten ist. Als abhängige Variable (*Time-to-event*) wurde die Zeit von der *Baseline* zur Konversion bzw. der letzten Visite ohne Krankheitsprogression festgelegt.

Zur Untersuchung eines Einflusses auf die Biomarkerkonzentrationen wurden Gruppenvergleiche innerhalb der diagnostischen Gruppen KN\MCI und AD separat in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression und zusätzlich in Abhängigkeit von der antidepressiven Behandlung untersucht. Die Gruppen KN und MCI wurden dafür zusammengefasst. Die Vergleiche zwischen der depressiven und der nicht-depressiven Gruppe erfolgten mit T-Tests. Die Untersuchung der Gruppen ND-KA versus D-KA versus D-SSRI versus D-AnA erfolgte zunächst durch eine einfaktorielle ANOVA mit Bonferroni-korrigierten post-hoc T-Tests. Da sich die Untergruppen hinsichtlich einiger *Baseline*-Variablen signifikant voneinander unterschieden (siehe Tabelle 8), wurden diese Parameter zusätzlich als Störfaktoren in Erwägung gezogen. Als Kovariaten in die Kovarianzanalyse (ANCOVA) flossen dann die Variablen ein, wenn sie die Bedingungen Homogenität der Regression, Korrelation mit den CSF-Biomarkern oder signifikante Haupteffekte auf die abhängige Variable erfüllten. Entsprechend wurden die ApoE-ε4-Allel-Anzahl, das Alter der Probanden und die Variable RAVLT-*forgetting* als Kovariaten in der ANCOVA berücksichtigt. Alle statistischen Analysen waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ für signifikante, $p \leq 0,01$ für hochsignifikante und $p \leq 0,001$ für höchstsignifikante Mittelwertsunterschiede.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich soziodemographischer, kognitiver und klinischer Variablen der untersuchten Gruppen zur *Baseline*

Insgesamt liegen zu der untersuchten Stichprobe von 835 ADNI-Probanden soziodemographische, kognitive und klinische Daten zur *Baseline* vor (Tabelle 8). Von der weiteren statistischen Auswertung wurden die Gruppen ND-SSRIs (n=22) und ND-AnA (n=18) wegen zu kleiner Probandenzahlen ausgenommen und lediglich deskriptiv mit aufgeführt. Die statistische Analyse beinhaltet somit schließlich die Datensätze von 795 ADNI-Teilnehmern, aufgeteilt in die Gruppen keine Vorgeschichte einer Depression - keine Antidepressivaeinnahme (ND-KA; n=532), Vorgeschichte einer Depression – keine Antidepressivaeinnahme (D-KA; n=60), Vorgeschichte einer Depression – SSRI-Einnahme (D-SSRI; n=140) und Vorgeschichte einer Depression - andere Antidepressiva (D-AnA; n=63), entsprechend ihrer Anamnese und Medikamenteneinnahme (Abbildung 1).

Insgesamt betrug der durchschnittliche Nacherfassungszeitraum 687 ± 642 Tage. Die durchschnittliche Antidepressivaeinnahme belief sich dabei auf 2159 ± 2342 Tage, wobei das Minimum bei vier Tagen und die maximale Einnahmedauer bei 16051 Tagen lagen (Tabelle 7). Von den Studienteilnehmern mit Antidepressivaeinnahme in den Behandlungsgruppen mit der Vorgeschichte einer Depression nahmen 23,7% die Medikamente bis zu einem Jahr lang vor der *Baseline* ein, 51,7% zwischen ein und vier Jahren und 24,6% für länger als vier Jahre vor der *Baseline*.

Beim Vergleich der soziodemographischen Daten aller Gruppen mittels ANOVA (siehe Tabelle 8) ergaben sich generelle signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich des Alters ($p=0,003$), Geschlechts ($p \leq 0,001$), der Diagnose zur *Baseline* ($p \leq 0,001$, KN, MCI oder AD), Anzahl der ApoE- $\epsilon 4$ -Allele ($p=0,003$), der Bildung ($p=0,047$) und des Familienstandes ($p=0,035$). Hinsichtlich des Alters (siehe Anhang 6.3, Tabelle 20) beruhte der Gesamtunterschied auf den Differenzen zwischen der ND-KA und der D-AnA-Gruppe ($p=0,049$). Bei der Betrachtung des Geschlechts (siehe Anhang 6.3, Tabell 21-Tabelle 26) differierten die Gruppen ND-KA und D-SSRI ($p \leq 0,001$), ND-KA und D-KA ($p=0,015$) sowie D-SSRI und D-AnA ($p=0,046$). Der Gruppenunterschied bei der Diagnose zur *Baseline* (siehe Anhang 6.3, Tabelle 27-Tabelle 32) beruhte auf den Differenzen zwischen der ND-KA- und D-SSRI-Gruppe ($p \leq 0,001$), der ND-KA- und D-AnA-Gruppe ($p=0,003$) und der D-SSRI- und

D-KA-Gruppe ($p=0,021$). Beim ApoE-Status (siehe Anhang 6.3, Tabellen 33-38) differierten die ND-KA- und D-AnA-Gruppe ($p\leq 0,001$) sowie die D-SSRI- und D-AnA-Gruppe ($p=0,007$). Im Einzelvergleich der Gruppen hinsichtlich ihres Bildungsstandes konnte der ermittelte Gesamtunterschied ($p=0,047$, Tabelle 39) nicht auf einzelne signifikante Unterschiede zurückgeführt werden. Der Familienstand (siehe Anhang 6.3, Tabellen 40-45) der Gruppen D-SSRI und D-AnA ($p=0,049$) unterschied sich ebenfalls wie derjenige der Gruppen D-SSRI und D-KA ($p\leq 0,001$).

Vergleichbar waren die Gruppen bezüglich Ethnizität und ethnischer Zugehörigkeit (Tabelle 8).

Erwartungsgemäß waren die GDS-Werte zur *Baseline* aller vormals depressiver Probandengruppen höher als bei den nicht depressiven ohne Antidepressivaeinnahme (ND-KA: $1,2\pm 1,3$ versus D-KA: $1,7\pm 1,4$ versus D-SSRI: $2,1\pm 1,4$ versus D-AnA: $2,1\pm 1,6$; siehe Tabelle 8), sodass im Gesamtgruppenvergleich ein signifikanter Unterschied resultierte ($p\leq 0,001$). Trotz signifikanter Gruppenunterschiede im GDS-Wert (ND-KA versus D-SSRI, $p\leq 0,001$; ND-KA versus D-AnA, $p\leq 0,001$) sind diese nicht klinisch relevant, da in der GDS-basierten Klassifikation von Depressivität fast alle, bis auf $n=2$ Probanden unauffällig, d. h. nicht depressiv zur *Baseline* waren, was zudem für eine effiziente antidepressive Behandlung spricht.

Ein weiterer Unterschied zwischen allen Gruppen bestand zunächst bezüglich des kognitiven Parameters RAVLT-*forgetting* ($p=0,047$; als Maß der Vergessensrate bzw. Konsolidierung der Informationen ins Langzeitgedächtnis, siehe Tabelle 8), ließ sich allerdings in den Einzelvergleichen nicht durch signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen erklären. Ein Grund könnte hierfür der relativ erhöhte Anteil an MCI- oder AD-*Baseline*-Diagnosen der depressiven Teilnehmer gegenüber den nicht vormals Depressiven zur *Baseline* zu sein (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: Antidepressivaeinnahme der untersuchten ADNI-Stichprobe zur *Baseline*

keine vorherige Depression, aber Antidepressivaeinnahme zur <i>Baseline</i> (ND)*				vormalige Depression mit antidepressiver Behandlung zur <i>Baseline</i> (D)			
SSRIs	n (%)	andere Antidepressiva	n (%)	SSRIs	n (%)	andere Antidepressiva	n (%)
Citalopram	04 (18,2)	SNRI		Citalopram	30 (21,4)	SNRI	
		Duloxetin	01 (5,6)			Duloxetin	10 (15,9)
		Venlafaxin	05 (27,8)			Venlafaxin	19 (30,2)
Escitalopram	02 (9,1)	NDRI		Escitalopram	33 (23,6)	NDRI	
		Bupropion	01 (5,6)			Bupropion	16 (25,4)
Sertralin	09 (40,9)	NaSSa		Sertralin	44 (31,4)	NaSSa	
		Mirtazapin	01 (5,6)			Mirtazapin	08 (12,7)
Paroxetin	05 (22,7)	Trazodon		Paroxetin	13 (9,3)	Trazodon	
		Trazodon	10 (55,6)			Trazodon	07 (11,1)
Fluoxetin	02 (9,1)	Trizyklische Antidepressiva		Fluoxetin	20 (14,3)	Trizyklische Antidepressiva	
		Amitriptylin	00 (0)			Amitriptylin	01 (1,6)
		Nortriptylin	00 (0)			Nortriptylin	01 (1,6)
		Tetrazyklische Antidepressiva	00 (0)			Tetrazyklische Antidepressiva	00 (0)
		MAO-Hemmer				MAO-Hemmer	
		Tranylcypromin	00 (0)			Tranylcypromin	01 (1,6)
Dauer der Behandlung mit SSRIs (in Tagen)		Dauer der Behandlung mit anderen Antidepressiva (in Tagen)		Dauer der Behandlung mit SSRIs (in Tagen)		Dauer der Behandlung mit anderen Antidepressiva (in Tagen)	
Mittelwert±SD	1527±115 5	Mittelwert±SD	1433±156 6	Mittelwert±SD	2367±2565	Mittelwert±SD	1696±22 21
(Minimum-Maximum)	(238-4583)	Minimum-Maximum	(138-6126)	(Minimum-Maximum)	(4-16051)	(Minimum-Maximum)	(137-9422)

*Antidepressivaeinnahme aufgrund von anderer Indikation als Depression. D: vormalige Depression; ND keine vormalige Depression; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, NaSSa: Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, MAO-Hemmer: Monoaminoxidase-Hemmer

Tabelle 8: Vergleich der soziodemographischen und krankheitsspezifischen Variablen zur *Baseline*, basierend auf univariater Varianzanalyse

	keine vorherige Depression (ND), n=572			vorherige Depression (D), n=263			p
	keine Antidepressiva n=532	SSRIs n=22	andere Antidepressiva n=18	keine Antidepressiva n=60	SSRIs n=140	andere Antidepressiva n=63	
Alter in Jahren^a	73,9±7,2	74,8±7,0	74,9±7,6	72,0±7,4	72,1±7,9	71,3±7,3	0,003**
Geschlecht: männlich: weiblich, (%)	334:198 (63:37)	15:7 (68:32)	8:10 (44:56)	28:32 (47:53)	61:79 (44:56)	37:26 (59:41)	≤0,001***
Diagnose zur <i>Baseline</i>^b: Normal: MCI: AD, (%)	137:301:94 (26:57:18)	2:11:9 (9:50:41)	4:9:5 (22:50:28)	12:37:11 (20:62:18)	12:82:46 (9:59:33)	4:44:15 (6:70:24)	≤0,001***
ApoE-ε4-Allele^b: Kein ε4-Allel: 1-ε4-Allel: 2-ε4-Allele, (%)	269:202:49 (52:39:9)	8:9:5 (36:41:23)	7:6:5 (39:33:28)	29:20:10 (49:34:17)	68:53:14 (50:39:10)	22:24:17 (35:38:27)	0,003**
Bildung in Jahren^a	15,8±2,9	16,1±2,4	15,3±2,5	16,5±2,6	15,7±2,9	16,6±2,4	0,047*
Familienstand zur <i>Baseline</i>^b: verheiratet: verwitwet: getrennt: nie verheiratet: unbekannt, (%)	425:45:43:16:3 (80:9:8:3:1)	19:2:0:1:0 (86:9:0:5:0)	9:4:3:1:1 (50:22:17:6:6)	44:2:11:3:0 (73:3:18:5:0)	114:18:3:4:1 (81:13:2:3:0)	51:4:7:1:0 (81:6:11:2:0)	0,035*
Ethnizität^b: unbekannt: nicht spanisch/ lateinamerikanisch: spanisch/ lateinamerikanisch, (%)	3:507:22 (1:95:4)	0:22:0 (0:100:0)	0:18:0 (0:100:0)	0:57:3 (0:95:5)	2:135:3 (1:97:2)	0:61:2 (0:97:3)	0,713
Ethnische Zugehörigkeit^b: amerikanisch/ indisch: asiatisch: schwarz: weiß: mehr als eine: unbekannt, (%)	1:12:28:483:6:2 (0:2:5:91:1:0)	0:0:1:20:1:0 (0:0:5:91:5:0)	0:0:1:17:0:0 (0:0:6:94:0:0)	0:0:1:58:1:0 (0:0:2:97:2:0)	0:1:2:137:0:0 (0:1:1:98:0:0)	0:0:0:63:0:0 (0:0:0:100:0:0)	0,316
Geriatrische Depressionsskala-Wert (GDS)^a	1,2±1,3	1,4±1,0	1,7±1,3	1,7±1,4	2,1±1,4	2,1±1,6	≤0,001***
GDS-Einteilung^b: Normal: mild bis moderat: schwere Depression, (%)	532:0:0 (100:0:0)	22:0:0 (100:0:0)	18:0:0 (100:0:0)	60:0:0 (100:0:0)	139:1:0 (99:1:0)	62:1:0 (98:2:0)	0,067
MMST-Ergebnis^a	27,2±2,6	25,4±4,8	26,6±2,9	27,1±2,5	26,6±2,8	26,7±2,4	0,079
RAVLT-Summe der Versuche 1-5^a	34,9±12,4	27,6±11,3	29,9±9,5	35,8±12,9	33,0±12,0	31,5±11,5	0,072
RAVLT-forgetting	4,1±2,7	3,1±2,6	2,6±1,9	4,4±2,2	3,9±2,8	3,2±2,6	0,047*

Mittelwerte ± Standardabweichung oder Häufigkeiten dargestellt, wenn nicht anders angegeben. Vergleich zwischen ND-Gruppe ohne Antidepressiva (n=532) und D-Gruppen (n=263) basiert auf univariater Varianzanalyse ANOVA^a oder Chi²-Tests^b. Die Signifikanz wurde für beide Tests ab $p \leq 0,05^*$ festgelegt und bezieht sich auf einen Gesamtvergleich aller Gruppen. Daten für die Gruppen ND-SSRI und ND-andere Antidepressiva werden nur aus deskriptiven Gründen dargestellt (fließen wegen zu geringer Patientengröße nicht in die statistische Analyse mit ein). N= 817 aufgrund von fehlenden Daten. MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; ApoE: Apolipoprotein-E-Genotyp; GDS: Geriatrische Depressionsskala; MMST: Mini-Mental-Status-Test; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*

3.2 Assoziation der Vorgeschichte einer Depression mit einem erhöhten Risiko einer MCI- bzw. AD-Diagnose

Zur Überprüfung der Repräsentativität der nachfolgenden Untersuchungen wurde anhand der Stichprobe der bisher gut belegte Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte einer Depression und dem Risiko für die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit (siehe Kapitel 1.6) untersucht. So ist aus der Literatur bekannt, dass die Vorgeschichte einer Depression ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer AD darstellt (Lee und Lyketsos 2003; Teng et al. 2007; Reynolds et al. 2011; Butters et al. 2008a; Geerlings et al. 2008; Ownby et al. 2006; Green et al. 2003; Dotson et al. 2010; Saczynski et al. 2010; Barnes et al. 2012; Diniz et al. 2013).

Im Folgenden wurde mithilfe von ORs das Risiko in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression geschätzt, zum Zeitpunkt der *Baseline* an MCI oder AD zu leiden, oder aber nachfolgend eine AD zu entwickeln.

3.2.1 Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte einer Depression und MCI zur *Baseline*

Fragestellung 1a: Lässt sich anhand der hier untersuchten Stichprobe ein Zusammenhang zwischen einem bestehenden MCI und der Vorgeschichte einer Depression bei älteren Menschen nachweisen/replizieren?

Zu Fragestellung 1a gingen in die Untersuchung KN- und MCI-Probanden mit und ohne Vorgeschichte einer Depression ein, um vergleichen zu können, wie viele der Probanden in Abhängigkeit von einer Vorgeschichte einer Depression an MCI leiden, oder kognitiv gesund sind. Auf das Risiko für die AD wird später eingegangen, weshalb diese Studienteilnehmer hier nicht berücksichtigt worden sind.

Die Kreuztabelle zeigt, dass Probanden ohne vorherige Depression zur *Baseline* in 68,7% (n=301) der Fälle ein MCI aufwiesen und 31,3% (n=137) der KN-Gruppe zuzuordnen waren, mit depressiver Anamnese waren es 85,3% (n=163) versus 14,7% (n=28). Das Risiko für das Vorliegen eines MCI bei Vorgeschichte einer Depression ist somit mit einer OR von 2,65 höchst signifikant erhöht ($p \leq 0,001$; Tabelle 9).

Tabelle 9: Risiko für MCI zur *Baseline* in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression (KN versus MCI)

Vorgeschichte einer Depression	MCI zur <i>Baseline</i>		<i>p</i>
	ja	nein	
ja (D)	163	28	
(%)	(85)	(15)	
nein (ND)	301	137	
(%)	(69)	(31)	
OR [95% CI]	2,65 [1,691-4,151]		≤0,001

Signifikanz festgelegt ab $p \leq 0,05$, CI: Konfidenzintervall bei 95%,

OR: *Odds Ratio*, D: Vorgeschichte einer Depression, ND: keine Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*

3.2.2 Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte einer Depression und AD zur *Baseline*

Fragestellung 1b: Lässt sich analog ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden AD und der Vorgeschichte einer Depression bei älteren Menschen nachweisen/replizieren?

Für Fragestellung 1b gingen Probanden mit und ohne Vorgeschichte einer Depression ein, die zum Zeitpunkt der *Baseline* kognitiv gesund oder an AD erkrankt waren. Personen, welche ein MCI aufwiesen oder erst im späteren Verlauf an AD erkrankten, sind hier nicht berücksichtigt worden.

Von den Studienteilnehmern mit der Vorgeschichte einer Depression besaßen 72% (72) die Diagnose einer AD zur *Baseline* und 28% (28) galten als KN. Dem gegenüber sind nur 40,7% (94 von 231) der Probanden ohne Vorgeschichte einer Depression an AD zur *Baseline* erkrankt und 59,3% (137) nicht. Somit ist der Anteil an Studienteilnehmern mit depressiver Vorgeschichte und AD zur *Baseline* höchst signifikant höher als in der Gruppe ohne Vorgeschichte einer Depression (OR=3,748, $p \leq 0,001$; Tabelle 10).

Tabelle 10: Risiko für AD zur *Baseline* in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression (KN versus AD)

Vorgeschichte einer Depression	AD zur <i>Baseline</i>		<i>p</i>
	ja	nein	
ja (D)	72	28	
(%)	(72)	(28)	
nein (ND)	94	137	
(%)	(41)	(59)	
OR [95% CI]	3,748 [2,252-6,237]		≤0,001

Signifikanz festgelegt ab $p \leq 0,05$, CI: Konfidenzintervall bei 95%,

OR: *Odds Ratio*, D: Vorgeschichte einer Depression, ND: keine Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, AD: Alzheimer-Demenz

3.2.3 Zusammenhang zwischen der Vorgeschichte einer Depression und nachfolgender Konversion zur AD

Fragestellung 1c: Zeigt sich bei älteren Menschen ein Zusammenhang zwischen der nachfolgenden Entwicklung einer AD und der Vorgeschichte einer Depression?

Fragestellung 1c beschäftigt sich mit dem Risiko für die nachfolgende Entwicklung einer AD (nach *Baseline*) in Assoziation mit der Vorgeschichte einer Depression. Berücksichtigt werden dabei Studienteilnehmer, mit und ohne Vorgeschichte einer Depression, welche kognitiv gesund waren oder ein MCI zur *Baseline* aufwiesen. Sie konnten entweder zur AD konvertieren oder aber stabil bleiben. Patienten mit AD zur *Baseline* und im *follow-up* wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt.

Während 63,8% (44 von 69) der KN- bzw. MCI-Probanden mit Vorgeschichte einer Depression im späteren Verlauf eine AD entwickelten, waren es 38,8% (80 von 206) der Probanden ohne Vorgeschichte einer Depression. Somit besaßen auch bezüglich der Entwicklung einer AD innerhalb des Beobachtungszeitraumes KN- und MCI-Probanden mit der Vorgeschichte einer Depression ein höchst signifikant höheres Risiko, an AD zu erkranken als nicht Depressive (OR=2,772, $p \leq 0,001$, Tabelle 11).

Tabelle 11: Risiko für die nachfolgende Entwicklung einer AD (KN → AD; MCI → AD) in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression (KN versus AD)

Vorgeschichte einer Depression	AD im <i>follow-up</i>		<i>p</i>
	ja	nein	
ja (D)	44	25	
(%)	(63,8)	(36,2)	
nein (ND)	80	126	
(%)	(38,8)	(61,2)	
OR [95% CI] nach AD zu entwickeln	2,772 [1,575-4,878]		≤0,001

Signifikanz festgelegt ab $p \leq 0,05$, CI: Konfidenzintervall bei 95%,

OR: *Odds Ratio*, D: Vorgeschichte einer Depression, ND: keine Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz

3.2.4 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf die Entwicklung einer AD bei kognitiv gesunden und MCI-Probanden im Beobachtungszeitraum

Fragestellung 1d: Bestehen Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit bei älteren Menschen mit oder ohne Vorgeschichte einer Depression, nachfolgend eine AD zu entwickeln?

Für diese Fragestellungen kamen Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen zum Einsatz, in deren Rahmen mit Hilfe des nichtparametrischen Logrank-Tests Aussagen zur Gleichheit bzw. Unterschiedlichkeit der Ereignisverteilungen zwischen Untergruppen getroffen werden können. In diesem Fall wurden die Wahrscheinlichkeiten von Probanden ohne versus mit Vorgeschichte einer Depression verglichen (ND-KA versus D), nach *Baseline* nicht zur AD zu konvertieren. Als Ereignis wurde die Konversion vom kognitiv gesunden Status oder aber MCI zur AD definiert.

Die *Baseline* markierte den Ausgangspunkt für die *Time-to-event*-Betrachtung in Tagen. Als Ende wurde das Ereignis der Konversion zur AD oder das Ende des Beobachtungszeitraumes definiert.

Nicht berücksichtigt wurden Patienten, die bereits eine AD zur *Baseline* aufwiesen (d. h. keine weitere Progression mehr möglich).

Die Illustration erfolgte mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven (Abbildung 2).

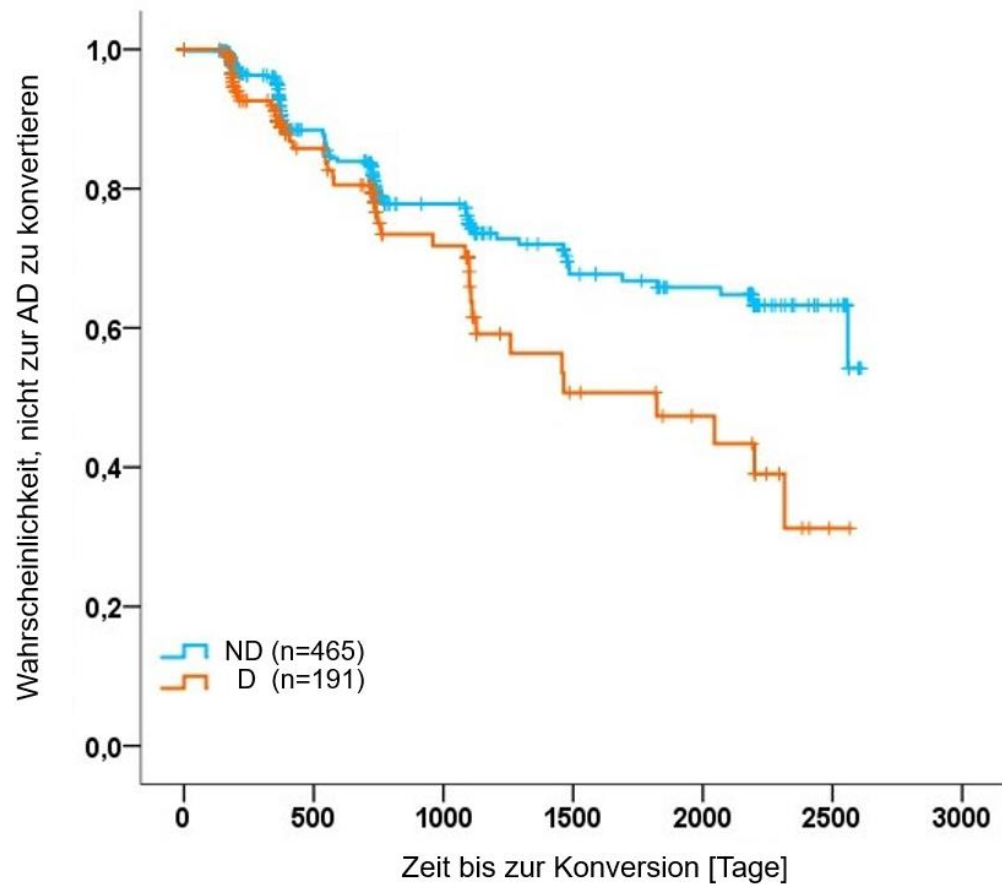


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren (KN→ AD, MCI→ AD) in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression (ND versus D)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz

Die Unterschiede zwischen den Überlebenskurven waren statistisch signifikant (Logrank $\chi^2=6,359$, $p=0,012$), d. h. die kumulative Wahrscheinlichkeit, im Verlauf zur AD zu konvertieren, ist bei Teilnehmern mit Vorgeschichte einer Depression größer als die der Probanden ohne Vorgeschichte einer Depression.

Bei Betrachtung der Abbildung fällt zudem rein deskriptiv auf, dass die Unterschiede zwischen beiden Probandengruppen vor allem im späteren Beobachtungszeitraum immer größer werden, was auf einen zeitlichen Zusammenhang hinweist.

3.2.5 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf den kognitiven Abbau (kognitiv gesund zu MCI oder AD und MCI zur AD) im Beobachtungszeitraum

Fragestellung 1e: Bestehen Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit bei älteren Menschen mit oder ohne Vorgeschichte einer Depression, sich nachfolgend klinisch relevant kognitiv zu verschlechtern?

Analog zum Vorgehen bei Fragestellung 1d erfolgte im Rahmen der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen die Berechnung der Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit zwischen der ND- und D-Gruppe, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln, ebenfalls mit dem Logrank-Test. Verglichen wurden hierbei Probanden mit und ohne Vorgeschichte einer Depression, welche noch keine AD zur *Baseline* aufwiesen, somit der Gruppe KN oder MCI zugehörig waren (Patienten mit AD zur *Baseline* gingen nicht in die Berechnung ein). Als Ereignis (kognitiver Abbau) wurde die Konversion von KN zu MCI oder AD und von MCI zur AD definiert. Die *Baseline* markierte den Ausgangspunkt für die *Time-to-event*-Betrachtung in Tagen. Als Ende wurde die Konversion von KN zu MCI oder MCI zu AD definiert. Die Illustration erfolgte mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven.

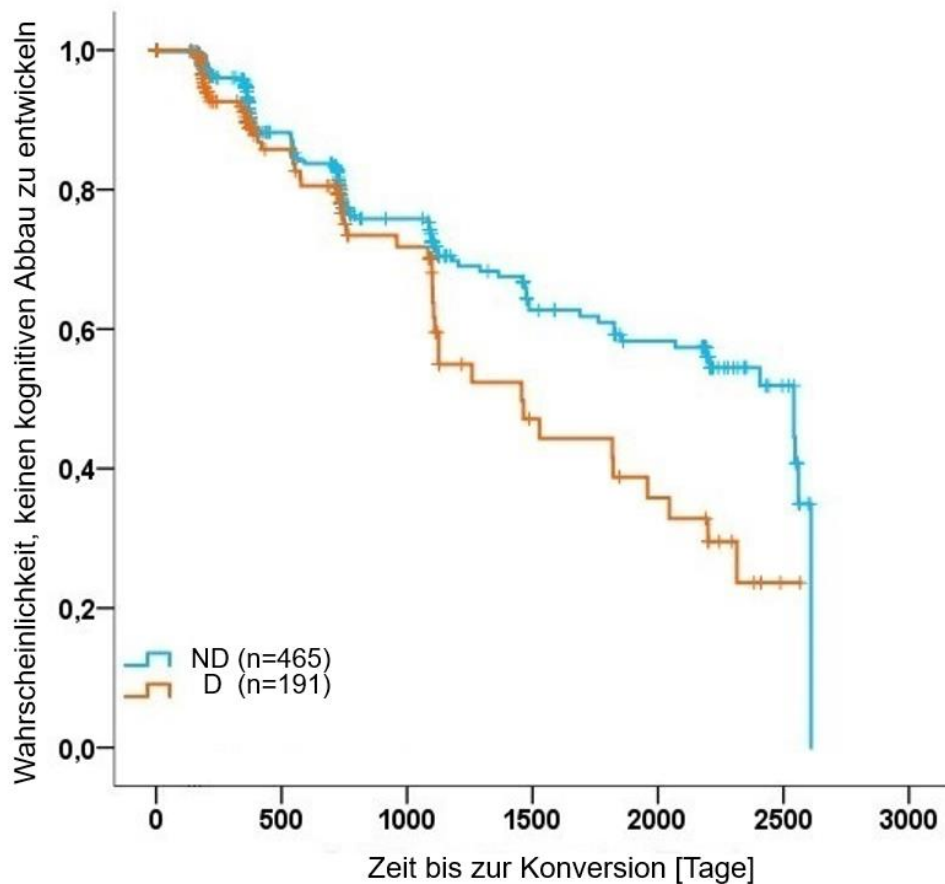


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN→ MCI/AD, MCI→ AD) in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression (ND versus D)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz

Bei Betrachtung der Abbildung 3 zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der Untersuchung der Überlebenswahrscheinlichkeiten, nicht an AD zu erkranken. Auch hier ließen sich per Logrank-Test signifikante Gruppenunterschiede (Logrank $\chi^2=6,355$, $p=0,012$) in der Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln, zuungunsten der Gruppe mit der Vorgeschichte einer Depression im Vergleich zu den Studienteilnehmern ohne Depressionsvorgeschichte nachweisen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Fragestellungen 1a bis 1e deutlich auf, dass Studienteilnehmer mit der Vorgeschichte einer Depression ein höheres Risiko haben, ein MCI oder eine AD zur *Baseline* aufzuweisen oder im *follow-up* zu entwickeln als Probanden ohne Vorgeschichte einer Depression. Auch die kumulative Wahrscheinlichkeit für kognitiven Abbau und die Entwicklung einer AD im *follow-up* ist bei Studienteilnehmer mit der Vorgeschichte einer Depression erhöht.

3.3 Einfluss der Behandlung mit Antidepressiva auf den kognitiven Abbau im Beobachtungszeitraum

3.3.1 Einfluss unterschiedlicher antidepressiver Therapie auf die Konversionsrate von kognitiv gesund und MCI zur AD

Fragestellung 2a: Bestehen Unterschiede in der Konversionsrate zur AD bei älteren Menschen in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Behandlung, vor allem im Vergleich zur Behandlung mit SSRIs?

Vergleichbar zu den letzten Fragestellungen wurde für Fragestellung 2a mittels Logrank-Test, die unterschiedliche Verteilung der Ereigniswahrscheinlichkeiten mehrerer Untergruppen überprüft. In diesem Fall wurden die Gruppen mit unterschiedlicher antidepressiver Medikation ND-KA, D-KA, D-SSRI, D-AnA miteinander verglichen. Bei den übrigen Parametern wurden keine Änderungen vorgenommen (vergleiche Kapitel 3.2.4, Fragestellung 1d).

Eine Illustration der Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven findet sich in Abbildung 4.

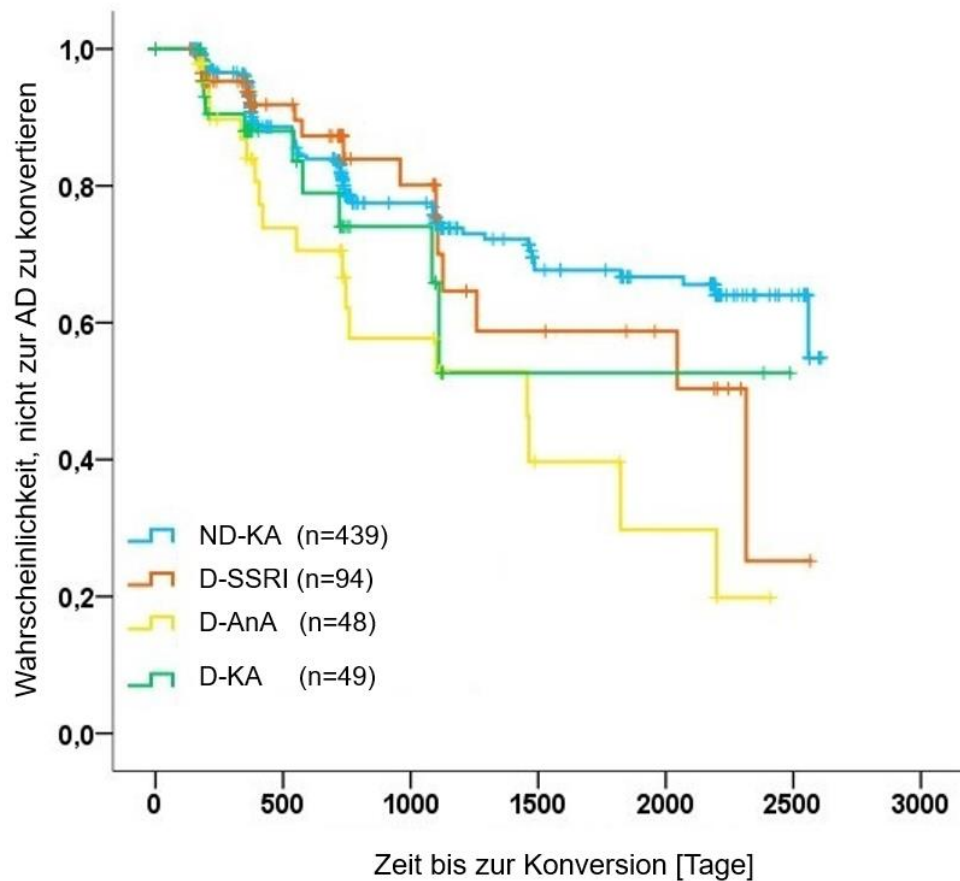


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren (KN→ AD; MCI→ AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation (ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme

Der Omnibus-Test zeigt insgesamt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Logrank $\chi^2=12,689$, $p=0,005$).

Im paarweisen Vergleich besaß die Gruppe D-SSRI eine signifikant geringere kumulative Wahrscheinlichkeit einer Progression zu AD als die Gruppe D-AnA (Logrank $\chi^2=3,916$, $p=0,048$).

Dies traf auch höchst signifikant im Vergleich der Probanden D-AnA mit den Teilnehmern aus ND-KA zu (Logrank $\chi^2=11,774$; $p=0,001$). Im Weiteren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 12 gibt einen Überblick über alle paarweisen Vergleiche.

Tabelle 12: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren (KN \rightarrow AD; MCI \rightarrow AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation (ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

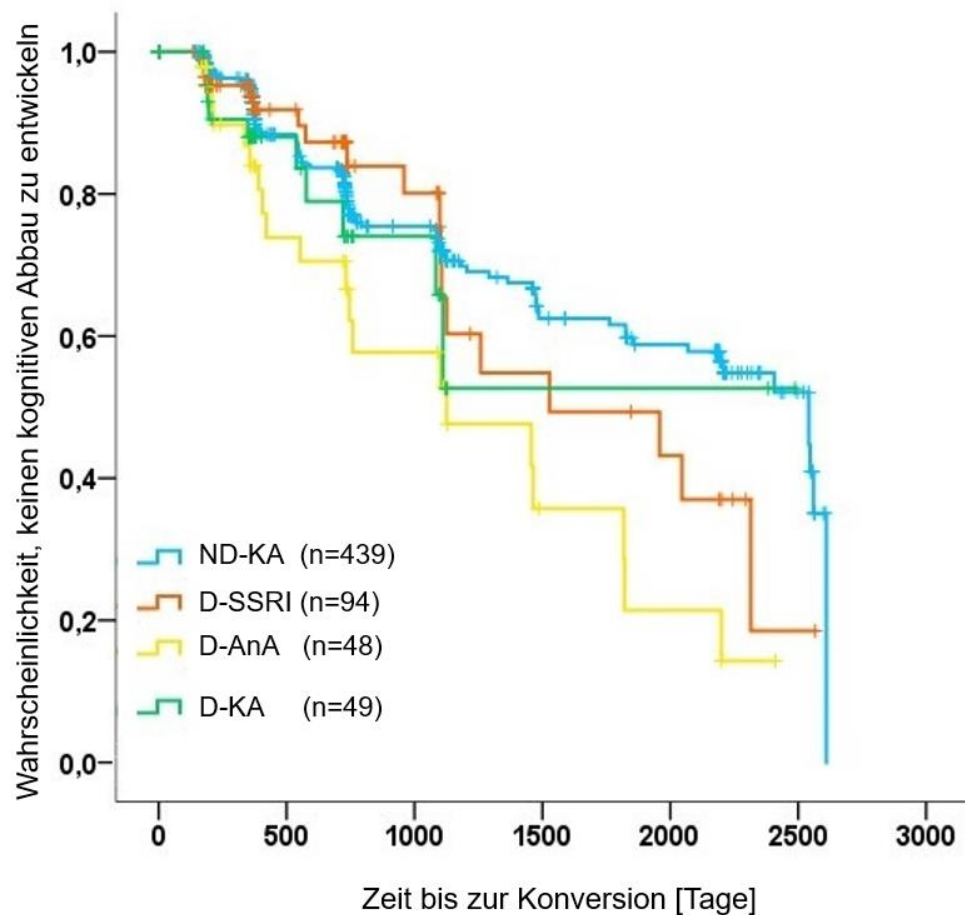
Gruppe	D-SSRI		D-AnA		D-KA	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
ND-KA	0,371	0,542	11,774	0,001	1,863	0,172
D-SSRI			3,916	0,048	0,611	0,434
D-AnA					0,834	0,361

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, KA: keine Antidepressiva-einnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressiva-einnahme

3.3.2 Einfluss unterschiedlicher antidepressiver Therapie auf den kognitiven Abbau (kognitiv gesund zu MCI oder AD und MCI zu AD)

Fragestellung 2b: Bestehen Unterschiede in der klinischen Progressionsrate als Maß kognitiven Abbaus bei älteren Menschen in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, vor allem im Vergleich zur Behandlung mit SSRIs?

Im Unterschied zu Fragestellung 2a wurde zur Bestimmung der unterschiedlichen Verteilung der Ereigniswahrscheinlichkeiten mit dem Logrank-Test als Ereignis die klinische Progression von KN zu MCI oder AD bzw. von MCI zu AD definiert. Verglichen wurden erneut die Gruppen, welche unterschiedliche antidepressive Medikation erhalten haben (ND-KA versus D-KA versus D-SSRI versus D-AnA). Alle weiteren Parameter blieben gleich, die Ergebnisse werden als Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven in Abbildung 5 dargestellt.



ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv
 Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN → MCI/AD;
 MCI → AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation (ND-KA
 versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme,
 SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme

Auch hier zeigte der Omnibus-Test ein hoch signifikantes Ergebnis (Logrank $\chi^2=12,375$, $p=0,006$) in der Verteilung der Überlebenswahrscheinlichkeiten über alle Gruppen. Die paarweisen Vergleiche dienten wiederum der Identifikation der einzelnen Gruppenunterschiede.

Bei den Probanden mit der Vorgeschichte einer Depression stellte sich eine SSRI-Einnahme gegenüber der Therapie mit anderen Antidepressiva als tendenziell signifikant vorteilhaft hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit dar, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (D-SSRI versus D-AnA, Logrank $\chi^2=3,652$, $p=0,056$). Die Gruppe der Nichtdepressiven ohne Antidepressiva zeigte sich höchst signifikant besser als die Gruppe der Depressiven mit anderer Antidepressivaeinnahme (ND-KA versus D-AnA, Logrank $\chi^2=11,95$, $p=0,001$). Es ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse der paarweisen Gruppenvergleiche zusammen.

Tabelle 13: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN \rightarrow MCI/AD; MCI \rightarrow AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation (ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

Gruppe	D-SSRI		D-AnA		D-KA	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
ND-KA	0,55	0,458	11,95	0,001	1,034	0,309
D-SSRI			3,652	0,056	0,247	0,619
D-AnA					1,173	0,279

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme

Zusammenfassend lässt sich eine geringere Wahrscheinlichkeit von vormals depressiven Studienteilnehmern für die Entwicklung einer AD und bezüglich des kognitiven Abbaus nachweisen, wenn sie SSRIs anstatt anderer Antidepressiva einnahmen. Keine Unterschiede für das Risiko einer AD und die klinische Progression bestanden dagegen zwischen den Probanden mit SSRI-Einnahme bei Vorgeschichte einer Depression oder vormals nicht depressiven Probanden ohne Antidepressivaeinnahme.

3.4 Einfluss der SSRI-Einnahmedauer auf den kognitiven Abbau im Beobachtungszeitraum

3.4.1 Einfluss der SSRI-Einnahmedauer auf die Konversionsrate von kognitiv gesund und MCI zur AD

Fragestellung 3a: Bestehen Unterschiede in der Konversionsrate zur AD bei älteren Menschen in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer?

Um im Rahmen von Fragestellung 3a und b zu untersuchen, ob die Einnahmedauer der SSRIs ebenfalls einen Einfluss auf die Konversion zu einer AD bzw. die klinische Progression zu MCI bzw. AD hat, wurde die SSRI-Gruppe zusätzlich in eine Kurz- und eine Langzeiteinnahme-Gruppe unterteilt. Als bester *cut-off* zur Unterscheidung der Überlebenskurven haben sich 1461 Tage (=vier Jahre) ergeben (Median der SSRI-Einnahme= 1518 Tage). Als Langzeitbehandlung (LZ) wurde dementsprechend eine Einnahmedauer von vier oder mehr Jahren (n=57, D-LZ-SSRI) und als Kurzzeitbehandlung (KZ) eine von weniger als vier Jahren definiert (n=37 D-KZ-SSRI). Alle weiteren Gruppen wurden wie zuvor in die Gruppenvergleiche mittels Logrank-Test einbezogen. Parameter wie Ereignis und Zeit bis zum Ereignis wurden unverändert beibehalten. Die Illustration erfolgte mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abbildung 6).

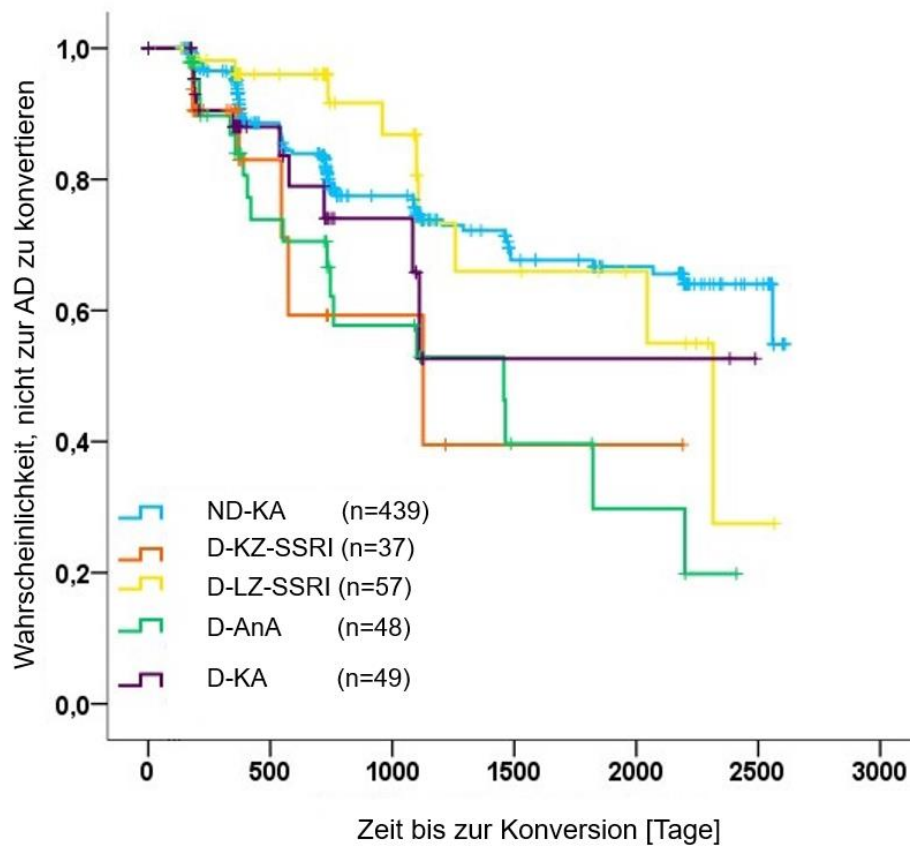


Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren (KN/MCI → AD) in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Im Omnibus-Test zeigten sich höchst signifikante Unterschiede im Gesamtgruppenvergleich (Logrank $\chi^2=17,732$, $p=0,001$).

Die Wahrscheinlichkeit nachfolgender AD war bei der D-LZ-SSRI-Einnahme hochsignifikant gegenüber der Therapie mit anderer Antidepressivaeinnahme verringert (D-AnA; Logrank $\chi^2=6,919$; $p=0,009$). Auch im Vergleich der Gruppe D-LZ-SSRI zur D-KZ-SSRI-Behandlungsgruppe war eine signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit zugunsten der Langzeiteinnahme feststellbar (Logrank $\chi^2=5,043$; $p=0,025$). Die ND-KA-Gruppe hatte sowohl gegenüber der D-KZ-SSRI-Gruppe eine signifikant verringerte (Logrank $\chi^2=5,163$; $p=0,023$) als auch gegenüber der D-AnA-Gruppe eine höchstsignifikant verringerte Wahrscheinlichkeit zur AD zu konvertieren (Logrank $\chi^2=11,774$; $p=0,001$).

Im Weiteren waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellbar. Tabelle 14 fasst die Ergebnisse der paarweisen Gruppenvergleiche zusammen.

Tabelle 14: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, nicht zur AD zu konvertieren (KN/MCI \rightarrow AD) in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

Gruppe	D-KZ-SSRI		D-LZ-SSRI		D-AnA		D-KA	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
ND-KA	5,163	0,023	0,236	0,627	11,774	0,001	1,863	0,172
D-KZ-SSRI			5,043	0,025	0,044	0,834	0,396	0,529
D-LZ-SSRI					6,919	0,009	2,063	0,151
D-AnA							0,834	0,361

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Die Daten zeigen, dass das Risiko für die Entwicklung einer nachfolgenden AD aufgrund der Vorgeschichte einer Depression bei Langzeit-SSRI-Behandlung ungefähr auf dem Niveau von Probanden ohne Vorgeschichte einer Depression liegt.

3.4.2 Einfluss der SSRI-Einnahmedauer auf den kognitiven Abbau (kognitiv gesund zu MCI oder AD und MCI zu AD)

Fragestellung 3b: Bestehen Unterschiede in der klinischen Progressionsrate als Maß des kognitiven Abbaus bei älteren Menschen in Abhängigkeit von der SSRI- Einnahmedauer?

Die Untersuchung dieser Hypothese erfolgte mit der gleichen Auswertungsstrategie und den gleichen Untergruppen wie in Fragestellung 3a. Als Ereignis wurde die klinische Progression von KN zu MCI bzw. AD und von MCI zu AD definiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeitsverteilung der verschiedenen Gruppen findet sich in Abbildung 7.

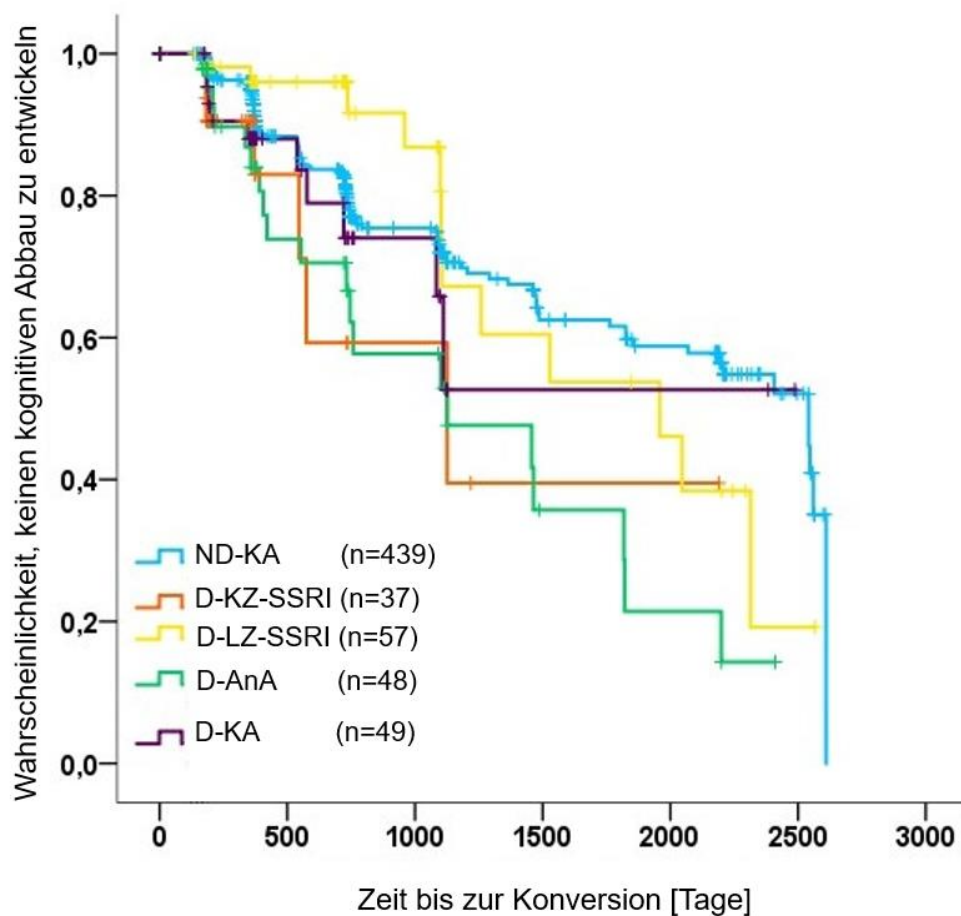


Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN→ MCI/AD; MCI→ AD) in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Im Omnibus-Test zeigten sich hochsignifikante Unterschiede im Gesamtgruppenvergleich (Logrank $\chi^2=15,886$, $p=0,003$).

Die Wahrscheinlichkeit für den kognitiven Abbau bei Langzeit-SSRI-Therapie (D-LZ-SSRI) war verglichen mit der Behandlung mit anderen Antidepressiva signifikant verringert (D-AnA; Log rank $\chi^2=5,827$, $p=0,016$). Eine tendenziell signifikant reduzierte Progressionsrate besaß die D-LZ-SSRI-Therapie gegenüber der D-KZ-SSRI (Logrank $\chi^2=3,422$, $p=0,064$). Die ND-KA-Gruppe hatte, ähnlich wie schon hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AD, sowohl gegenüber der D-KZ-SSRI-Gruppe eine signifikant verringerte (Logrank $\chi^2=4,025$; $p=0,045$) als auch gegenüber der D-AnA-Gruppe eine höchstsignifikant verringerte Wahrscheinlichkeit kognitiven Abbau zu entwickeln (Logrank $\chi^2=11,95$; $p=0,001$).

Alle weiteren Paarvergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN \rightarrow MCI/AD; MCI \rightarrow AD) in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

Gruppe	D-KZ-SSRI		D-LZ-SSRI		D-AnA		D-KA	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
ND-KA	4,025	0,045	0,025	0,874	11,95	0,001	1,034	0,309
D-KZ-SSRI			3,422	0,064	0,001	0,982	0,396	0,529
D-LZ-SSRI					5,827	0,016	1,076	0,3
D-AnA							1,173	0,279

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Aus den Ergebnissen der Fragestellung 3 lässt sich ableiten, dass die Einnahmedauer der SSRI bei Studienteilnehmern mit Vorgeschichte einer Depression einen Einfluss auf die Entwicklung einer AD oder den kognitiven Abbau einnehmen kann. So ergab sich zugunsten der SSRI-Einnahme zwischen der D-LZ-SSRI- und D-AnA-Gruppe jeweils eine signifikant verringerte kumulative Wahrscheinlichkeit der klinischen Progression kognitiver Defizite. Ähnliche Effekte konnten bei der Kurzzeitbehandlung mit SSRI nicht nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit, keinen kognitiven Abbau oder aber eine AD zu entwickeln, lag bei LZ-SSRI-Einnahme auf dem Niveau der nicht-depressiven Studienteilnehmer, wohingegen die Konversionsrate der D-AnA-Gruppe gegenüber der ND-KA-Gruppe deutlich erhöht ist.

3.5 Zeitlicher Verlauf der Progression des kognitiven Abbaus im Beobachtungszeitraum bei SSRI-Langzeiteinnahme

Bei rein visueller Betrachtung der D-LZ-SSRI-Überlebenskurven (Abbildung 6 und 7) fällt auf, dass sich die Wahrscheinlichkeit der Konversion der D-LZ-SSRI-Gruppe nicht konstant zur ND-KA-Gruppe verhält. Zu Beginn des Beobachtungszeitraums weist sie sogar eine deutlich niedrigere Progressionsrate als die ND-KA-Gruppe auf. Erst im späteren Verlauf fällt die Wahrscheinlichkeit der D-LZ-SSRI-Gruppe unter diejenige der ND-KA-Gruppe. Um dieses zeitliche Muster genauer statistisch zu überprüfen, wurde der Beobachtungszeitraum explorativ in einer Zeitspanne von der *Baseline* bis zu zwei Jahren Nachbeobachtung und einen Zeitraum mit mehr als zwei Jahren Nachbeobachtung eingeteilt.

3.5.1 Zeitlicher Verlauf der Progression von kognitiv gesund und MCI zur AD in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer

Fragestellung 4a: Wie ist bei älteren Menschen der zeitliche Verlauf der Progressionsrate zur AD in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, vor allem bei einer SSRI-Langzeiteinnahme, zu charakterisieren?

Im Rahmen der Kaplan-Meier-Untersuchungen wurde in den Logrank-Tests die Verteilung der Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Gruppen ND-KA, D-KA, D-AnA sowie D-LZ-SSRI und D-KZ-SSRI betrachtet. Dabei wurde zunächst nur der Zeitraum der ersten zwei Jahre (bis 730 Tage) analysiert. In die Gruppe mit SSRI-Langzeiteinnahme wurden Studienteilnehmer zugeordnet, die bis zu diesem Zeitpunkt eine Einnahmedauer von vier oder mehr Jahren (≥ 1460 Tage) aufwiesen, diejenigen mit geringerer Einnahmedauer entfielen auf die D-KZ-SSRI-Gruppe. Die Illustration erfolgte mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abbildung 8).

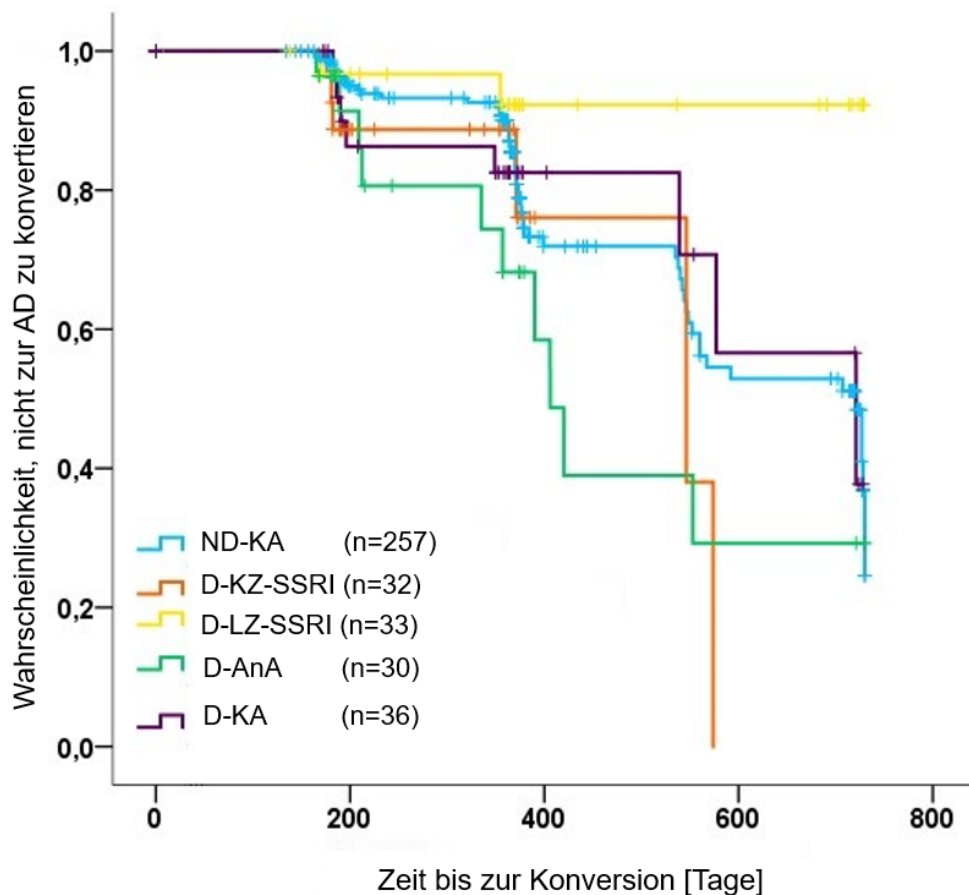


Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zwei Jahre keine AD zu entwickeln (KN→ AD; MCI→ AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Der Omnibus-Logrank-Test zeigte auch hier signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an (Logrank $\chi^2=10,741$; $p=0,03$).

Innerhalb der ersten zwei Jahre (730 Tage) des Beobachtungszeitraumes hat die D-LZ-SSRI-Gruppe eine signifikant niedrigere Konversionswahrscheinlichkeit zur AD als alle anderen Gruppen. Dies gilt höchstsignifikant gegenüber der D-AnA-Gruppe (Logrank $\chi^2=10,137$, $p=0,001$), signifikant gegenüber der D-KZ-SSRI-Behandlungsgruppe (Logrank $\chi^2=6,106$, $p=0,013$), den D-KA-Probanden (Logrank $\chi^2=4,345$, $p=0,037$) und sogar den nicht depressiven Studienteilnehmern ohne Antidepressivaeinnahme (ND-KA; Logrank $\chi^2=6,124$;

$p=0,013$). Die übrigen Berechnungen ergaben keine weiteren signifikanten Gruppenunterschiede.

Nachfolgende Tabelle 16, zeigt die paarweisen Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen in der Übersicht:

Tabelle 16: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zwei Jahre keine AD zu entwickeln (KN \rightarrow AD; MCI \rightarrow AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

Gruppe	D-KZ-SSRI		D-LZ-SSRI		D-AnA		D-KA	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
ND-KA	1,548	0,213	6,124	0,013	2,395	0,122	0,033	0,856
D-KZ-SSRI			6,106	0,013	0,051	0,821	0,933	0,334
D-LZ-SSRI					10,137	0,001	4,345	0,037
D-AnA							1,52	0,218

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Im nächsten Schritt zur Beantwortung der Fragestellung wurde nur der Zeitraum über zwei Jahre (>730 Tage) analysiert. Auch hier konnten im Omnibus-Test über alle Gruppen hochsignifikante Unterschiede nachgewiesen werden (Logrank $\chi^2=14,3$, $p=0,006$). Die paarweisen Vergleiche sind Tabelle 17 zu entnehmen, wobei die Gruppe D-KZ-SSRI aufgrund der geringen Stichprobengröße ($n=5$) aus den paarweisen Vergleichen entfernt und nur – rein deskriptiv – mit in die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 9), aufgenommen wurde.

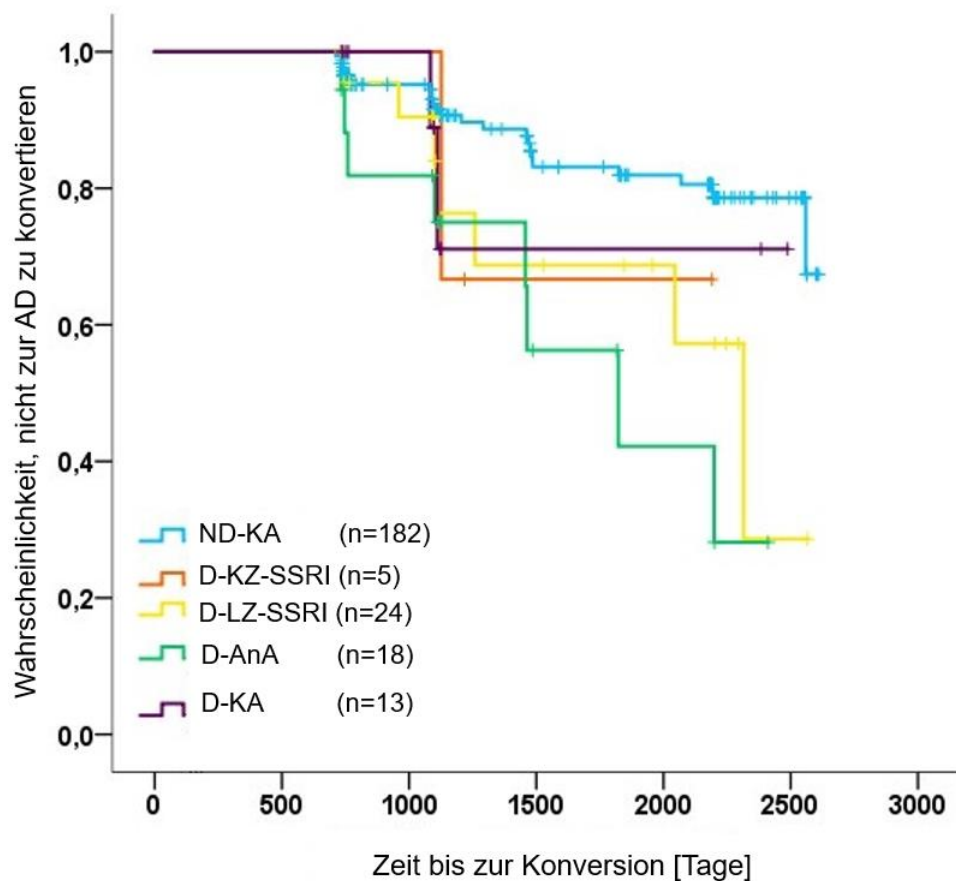


Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren keine AD zu entwickeln (KN→ AD; MCI→ AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Demnach konnte nach zwei Jahren Einnahmedauer kein Vorteil der LZ-SSRI-Einnahme vormals depressiver Probanden (D-LZ-SSRI) gegenüber den anderen Gruppen mehr festgestellt werden. Die D-LZ-SSRI-Probanden besaßen nun vielmehr eine signifikant höhere Konversionswahrscheinlichkeit, nachfolgend an AD zu erkranken, gegenüber den Probanden ohne eine depressive Vorgeschichte und Antidepressiva (ND-KA; Logrank $\chi^2=4,349$, $p=0,037$).

Dennoch hatten vormals depressive Studienteilnehmer mit anderen Antidepressiva (D-AnA) die höchste kumulative Wahrscheinlichkeit für die Progression zur AD. Der Unterschied war höchst signifikant beim Vergleich dieser Probanden mit den unbehandelten, nicht depressiven Studienteilnehmern (ND-KA; Logrank $\chi^2=12,691$, $p<0,001$). Im Weiteren ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Generell sind diese Ergebnisse allerdings aufgrund der nun klein gewordenen Stichproben mit Vorsicht zu interpretieren (Tabelle 17).

Tabelle 17: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren keine AD zu entwickeln (KN \rightarrow AD; MCI \rightarrow AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

Gruppe	D-LZ-SSRI		D-AnA		D-KA	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
ND-KA	4,349	0,037	12,691	<0,001	0,522	0,47
D-LZ-SSRI			0,815	0,367	0,37	0,543
D-AnA					0,934	0,334

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

3.5.2 Zeitlicher Verlauf des kognitiven Abbaus in Abhängigkeit von der SSRI-Einnahmedauer (kognitiv gesund zu MCI oder AD und MCI zur AD)

Fragestellung 4b: Wie ist bei älteren Menschen der zeitliche Verlauf der klinischen Progressionsrate als Maß kognitiven Abbaus in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, vor allem bei einer SSRI-Langzeiteinnahme, zu charakterisieren?

Für diese Untersuchung wurde das gleiche Vorgehen gewählt wie bei Fragestellung 4a mit unterschiedlicher Betrachtung der LZ-SSRI-Einnahme bis und nach zwei Jahren im Beobachtungszeitraum. Für die Betrachtung der Progressionsrate gelten die Konversionen

von KN zu MCI und von KN/MCI zu AD als Ereignis. Die Illustration erfolgte mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abbildung 10).

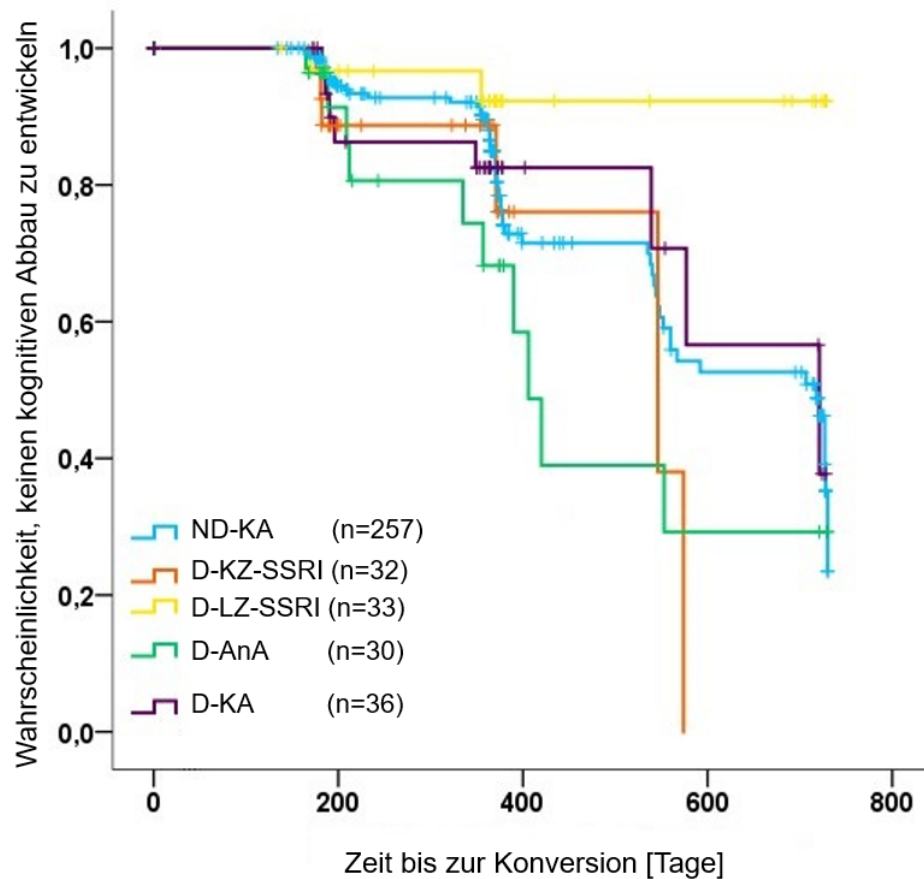


Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zwei Jahre keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN → MCI/AD; MCI → AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Für den Zeitraum bis zu zwei Jahren zeigten sich allgemein signifikante Unterschiede über alle Gruppen (Logrank $\chi^2=10,557$, $p=0,032$). Im paarweisen Vergleich ergab sich innerhalb der ersten zwei Jahre des Beobachtungszeitraumes eine höchstsignifikant verringerte Rate klinischer Progression bei LZ-SSRI-Einnahme von Probanden mit der Vorgeschichte einer Depression (D-LZ-SSRI) gegenüber der Therapie mit anderen Antidepressiva (D-AnA, Logrank $\chi^2=10,137$, $p=0,001$). Signifikante Unterschiede zugunsten der D-LZ-SSRI-Gruppe fanden sich auch im Vergleich zu den Gruppen D-KZ-SSRI (Logrank $\chi^2=6,106$, $p=0,013$), D-KA (Logrank $\chi^2=4,345$; $p=0,037$) und sogar ND-KA (Logrank $\chi^2=6,446$; $p=0,011$). Alle weiteren Gruppenvergleiche waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 18).

Tabelle 18: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zwei Jahre keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN \rightarrow MCI/AD; MCI \rightarrow AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

Gruppe	D-KZ-SSRI		D-LZ-SSRI		D-AnA		D-KA	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
ND-KA	1,369	0,242	6,446	0,011	2,074	0,15	0,006	0,939
D-KZ-SSRI			6,106	0,013	0,051	0,821	0,933	0,334
D-LZ-SSRI					10,137	0,001	4,345	0,037
D-AnA							1,52	0,218

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Für den Zeitraum ab zwei Jahren zeigten sich ebenfalls hochsignifikante Unterschiede im Omnibus-Test über alle Gruppen (Logrank $\chi^2=14,543$ mit $p=0,006$). In den paarweisen Vergleichen ergaben sich, wie beim Risiko für die Progression zur AD, dass die Wahrscheinlichkeit der klinischen Progressionsrate in der D-LZ-SSRI-Gruppe nach zwei Jahren wieder anstieg und später das Level der Probanden ohne Vorgeschichte einer Depression und ohne Antidepressivaeinnahme (ND-KA) schließlich signifikant übertraf (Logrank $\chi^2=4,996$, $p=0,025$). Ein höchst signifikanter Unterschied ergab sich auch im Vergleich der ND-KA zur D-AnA Gruppe zu Gunsten der vormals nicht depressiven Patienten (Logrank $\chi^2=12,32$; $p\leq 0,001$). Alle weiteren Gruppenuntersuchungen zeigten keine signifikanten Differenzen der Wahrscheinlichkeit klinischer Progression. Durch die zeitlich differenzierte Betrachtung der SSRI-Einnahmegruppen ist die Stichprobengröße allerdings relativ klein geworden, sodass die Ergebnisse auch in diesem Fall mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Die

D-KZ-SSRI-Gruppe ist aus deskriptiven Gründen in Abbildung 11, nicht jedoch in die Berechnung mit eingeflossen (Tabelle 19).

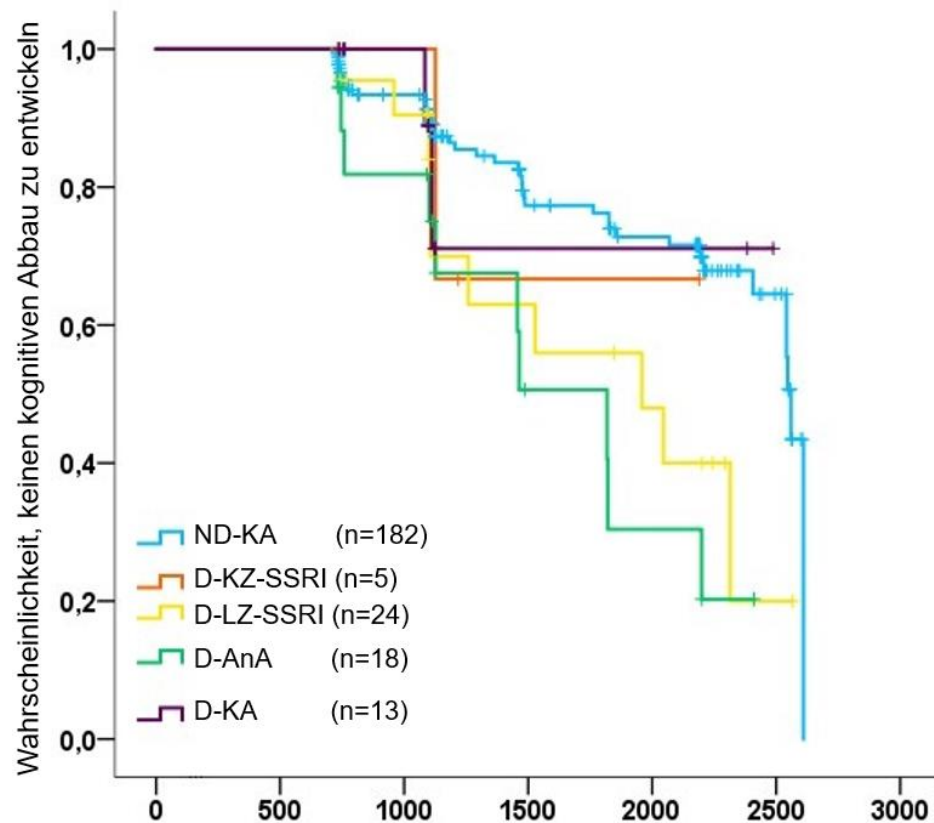


Abbildung 11: Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN → MCI/AD; MCI → AD) in Abhängigkeit von unterschiedlicher SSRI-Einnahmedauer (ND-KA versus D-KZ-SSRI versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KZ: Kurzzeiteinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Tabelle 19: Gruppenvergleiche bezüglich der Wahrscheinlichkeit, nach zwei Jahren keinen kognitiven Abbau zu entwickeln (KN→ MCI/AD; MCI→ AD) in Abhängigkeit von LZ-SSRI-Einnahme (ND-KA versus D-LZ-SSRI versus D-AnA versus D-KA)

Gruppe	D-LZ-SSRI		D-AnA		D-KA	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
ND-KA	4,996	0,025	12,32	<0,001	0,031	0,86
D-LZ-SSRI			0,6	0,438	0,975	0,323
D-AnA					1,474	0,225

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, LZ: Langzeiteinnahme

Es lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass eine LZ-SSRI-Einnahme die Progression zur AD bzw. den kognitiven Abbau zeitlich begrenzt verzögern kann und damit das entsprechende Risiko temporär unter das Level der Studienteilnehmer ohne den Risikofaktor Vorgeschichte einer Depression sinkt. Im späteren Verlauf (hier nach zwei Jahren) steigt in dieser Gruppe jedoch die Wahrscheinlichkeit für den kognitiven Abbau und die Konversion zur AD wieder auf das Niveau von nicht mit SSRI-behandelten Probanden mit der Vorgeschichte einer Depression an.

3.5.3 Einfluss des Apolipoprotein-E4-Genotyps

Anhand des Vergleiches der Daten zur *Baseline* aus Tabelle 8, in Kapitel 3.1 ist ersichtlich, dass ein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich ihres ApoE- ϵ 4-Allel-Status besteht (siehe Anhang 6.3, Tabellen 33- 38). Vor allem in der Gruppe D-AnA, welche bei den Überlebenszeitanalysen (Abbildung 8) das größte Konversionsrisiko besaß, besteht etwa im Vergleich zu der ND-KA-Gruppe eine höchstsignifikant größere Anzahl an Studienteilnehmern, welche homozygote ApoE- ϵ 4-Allel-Träger sind (ND-KA, n=49; D-AnA, n=17; $p \leq 0,001$). Auch die Gruppen D-SSRI und D-AnA unterschieden sich hoch signifikant voneinander ($p=0,007$). Keine Unterschiede waren hingegen zwischen der Gruppe ND-KA und der D-SSRI ($p=0,931$) oder zur Gruppe D-KA ($p=0,222$) feststellbar. Hinsichtlich der heterozygoten ApoE- ϵ 4-Allel-Träger fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung auf die Gruppen.

Da diese ungleiche Verteilung an homozygoten ApoE- ϵ 4-Allel-Trägern ein Grund für die beobachtete höhere Wahrscheinlichkeit von sich nachfolgend entwickelnder AD bzw. klinischer Progression innerhalb der Gruppe D-AnA darstellen könnte, wurden zur Kontrolle dieses potentiellen Störfaktors alle Studienteilnehmer mit zwei ApoE- ϵ 4-Allelen von den

Überlebenszeitanalysen ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Ereigniszeitanalysen deckten sich in ihrer Aussage mit den ursprünglichen Berechnungen, sodass die höhere Wahrscheinlichkeit für eine sich nachfolgend entwickelnde AD bzw. klinische Progression bei ehemals depressiven Probanden und der positive, wenn auch zeitlich limitierte Effekt der LZ-SSRI-Behandlung nicht durch die ungleiche ApoE- ϵ 4-Allel-Verteilung bedingt sind.

3.6 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression und unterschiedlicher antidepressiver Therapie auf Liquorbiomarker

Vergangene Studien liefern Hinweise darauf, dass es durch Behandlung mit SSRIs zu einer veränderten, nicht-amyloidogenen Prozessierung von APP über die α -Sekretase und damit einer Verringerung von Amyloid- β_{1-42} kommen kann (Cirrito et al. 2011; Sheline et al. 2014; Nitsch et al. 1996).

Zur Überprüfung eines möglichen Einflusses von depressiven Störungen generell und einer Behandlung mit SSRIs im Besonderen auf für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung relevante Liquorbiomarker und insbesondere die CSF-Amyloid- β_{1-42} -Level wurde die vorliegende ADNI-Stichprobe anhand der Diagnosen zu *Baseline* in Probanden mit AD (n=166) und ohne AD (KN + MCI, n=629) aufgeteilt. Durch Zusammenfassen von KN- und MCI-Probanden konnten zu kleine Gruppengrößen vermieden und speziell die Risikoprobanden für eine nachfolgende AD untersucht werden. Die CSF Amyloid- β_{1-42} -Level sowie die Konzentrationen der weiteren Liquorbiomarker t-Tau, p-Tau₁₈₁ und sAPP- β wurden auf Mittelwertsunterschiede in den jeweiligen Gruppen mit und ohne Vorgeschichte einer Depression (D versus ND-KA) bzw. in den weiteren Untergruppen ND-KA, D-KA, D-SSRI, D-AnA untersucht. Zur besseren Illustration werden in den Abbildungen die jeweiligen MW \pm Standardfehler der Liquorbiomarker angezeigt. Signifikante Unterschiede werden in den Abbildungen gesondert gekennzeichnet (*p \leq 0,05, **p \leq 0,01).

3.6.1 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau₁₈₁ und sAPP- β

Fragestellung 5a: Bestehen Unterschiede bei für AD relevanten Liquorbiomarkern, insbesondere bei Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen zwischen älteren Menschen mit und ohne der Vorgeschichte einer Depression?

Bei dieser Fragestellung wurden – jeweils getrennt für die Gruppe ohne AD (KN+MCI) bzw. mit AD – mit Hilfe einer einfaktoriellen ANOVA Mittelwertsunterschiede zwischen Teilnehmern mit (D, n=532) und ohne Vorgeschichte einer Depression (ND-KA, n=263) ausgewertet.

Dabei ergaben sich in der AD-Risikogruppe (KN/MCI) bei Probanden mit Vorgeschichte einer Depression signifikant reduzierte CSF-Amyloid- β_{1-42} -Werte ($180,244 \pm 63,209$ pg/ml) im Vergleich zu den nicht depressiven Probanden ($190,961 \pm 61,202$ pg/ml $p=0,046$; Abbildung 12). Zwischen den Alzheimer-Patienten mit und ohne Vorgeschichte einer Depression konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (AD-ND: $137,921 \pm 37,476$ pg/ml; AD-D: $141,324 \pm 40,363$ pg/ml, $p=0,576$, siehe Anhang 6.4.1, Tabellen 48, 49).

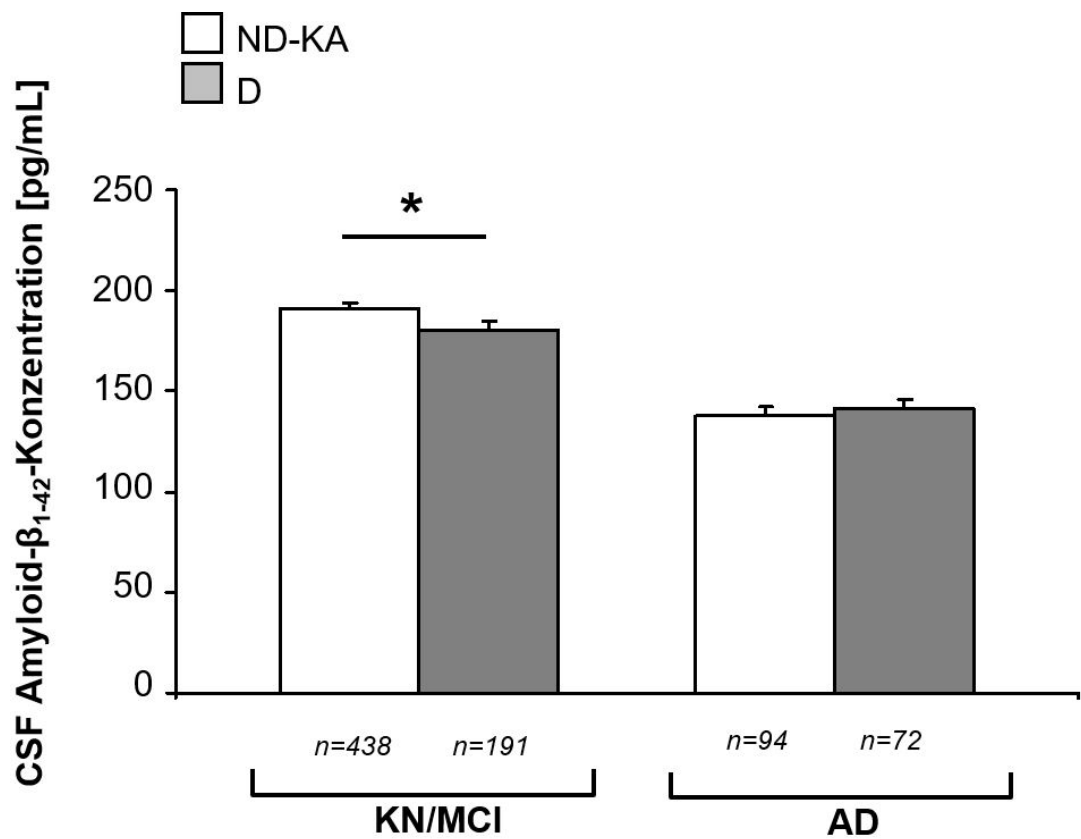


Abbildung 12: Vergleich der Amyloid-β₁₋₄₂-Konzentrationen im CSF in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressiva-einnahme, CSF: *Cerebrospinal fluid*, pg: Pikogramm, ml: Milliliter

Bezüglich der anderen Biomarker CSF-t-Tau, CSF-p-Tau₁₈₁ und CSF-sAPP- β ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den nicht depressiven und den vormals depressiven Studienteilnehmern sowohl innerhalb der AD-Risikogruppe als auch der AD-Gruppe erkennen (Abbildungen 13-15, siehe Anhang 6.4.1, Tabellen 50-55). Die Stichprobe für die Untersuchung des sAPP- β ist kleiner als für die anderen Biomarker, da hierfür lediglich Daten aus den Untersuchungen von ADNI-1 (n=376) zur Verfügung standen.

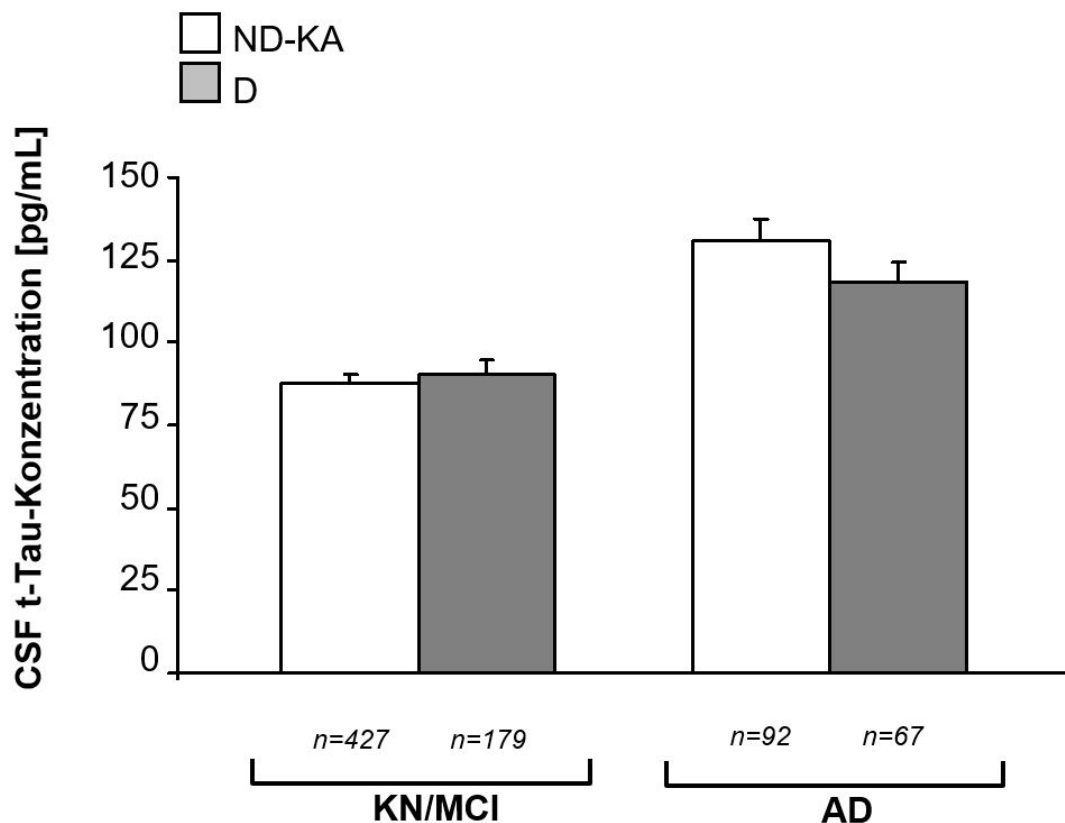


Abbildung 13: Vergleich der t-Tau-Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, CSF: *Cerebrospinal fluid*, t-Tau: total-Tau, pg: Pikogramm, ml: Milliliter

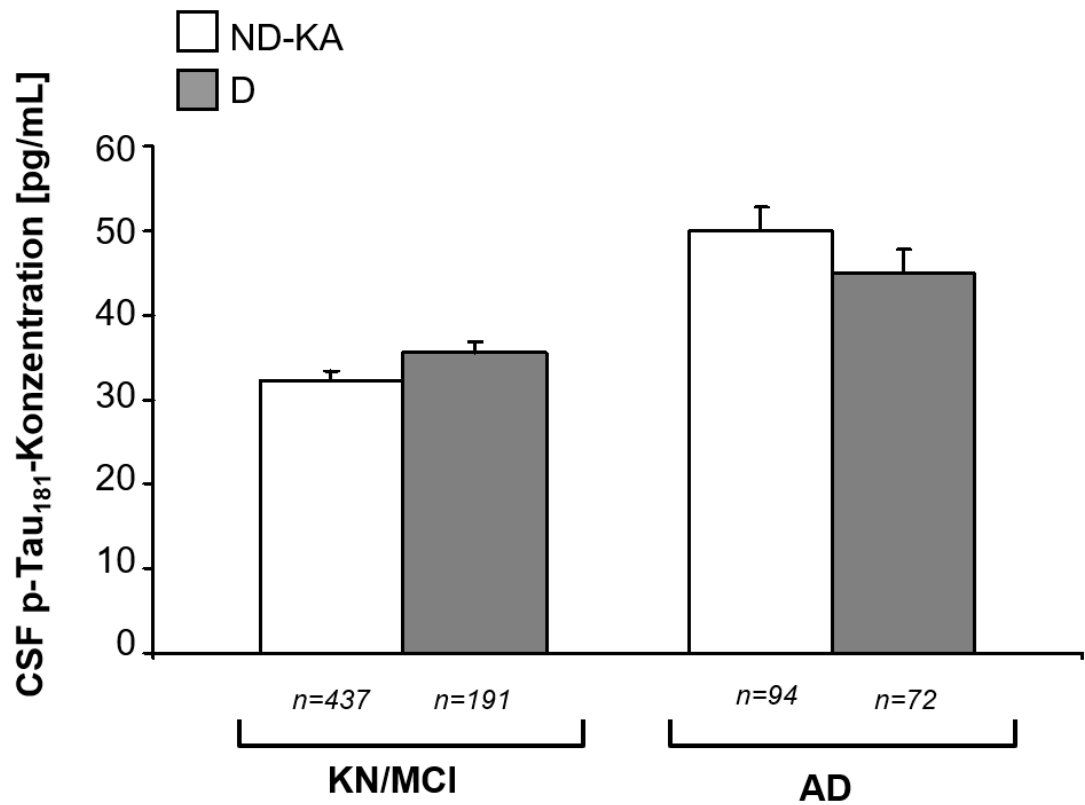


Abbildung 14: Vergleich der p-Tau₁₈₁-Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, CSF: *Cerebrospinal fluid*, p-Tau₁₈₁: Phospho-Tau₁₈₁, pg: Pikogramm, ml: Milliliter

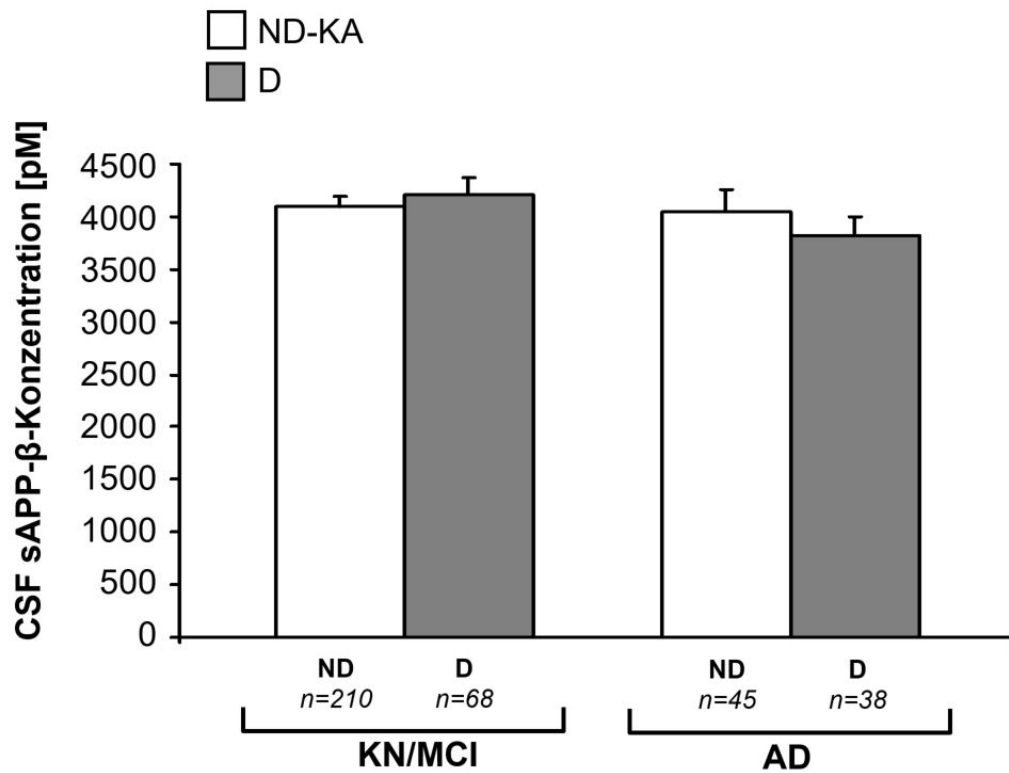


Abbildung 15: Vergleich der sAPP- β -Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von der Vorgeschichte einer Depression

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, CSF: *Cerebrospinal fluid*, sAPP- β : *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β* , pM: Pikomolar

3.6.2 Einfluss unterschiedlicher antidepressiver Therapie auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau₁₈₁ und sAPP- β

Fragestellung 5b: Bestehen Unterschiede bei für AD relevanten Liquorbiomarkern, insbesondere bei Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen, zwischen älteren Menschen in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, insbesondere im Vergleich zu einer Behandlung mit SSRIs?

Zur Analyse dieses potentiellen Einflusses unterschiedlicher antidepressiver Behandlung wurde zunächst eine einfaktorische ANOVA mit Bonferroni-korrigierten post-hoc T-Tests angewendet, um der Alpha-Fehler-Kumulierung durch die multiplen Paarvergleiche entgegenzuwirken. Während mithilfe von ANOVA zunächst global überprüft werden konnte, ob Gruppenunterschiede bezüglich eines Effektes der Behandlung vorhanden sind, ließ sich mit dem Bonferroni-korrigierten post-hoc T-Test nachvollziehen, zwischen welchen Gruppen signifikante Unterschiede bestehen (siehe Anhang 6.4.2, Tabellen 56-59). So konnte innerhalb der nicht an AD erkrankten Patienten mittels ANOVA ein kleiner Effekt der Behandlung nachgewiesen werden (partiell $\eta^2=0,017$; $F=3,622$, Freiheitsgrad (df)=3, $p=0,013$). Bei Betrachtung der post-hoc T-Testergebnisse wird deutlich, dass dieses Ergebnis vor allem auf den hoch signifikant niedrigeren CSF-Amyloid- β_{1-42} -Werten der ehemals depressiven Untersuchungsgruppe mit anderer Antidepressivaeinnahme (D-AnA, $161,367 \pm 53,182$ pg/ml) verglichen zu den Probanden ohne eine depressive Vorgeschichte und ohne Antidepressivaeinnahme beruht (ND-KA, $190,961 \pm 61,202$ pg/ml; $p=0,01$). Die CSF-Amyloid- β_{1-42} -Level der vormals depressiven Probanden mit SSRI-Behandlung (D-SSRI, $183,228 \pm 66,162$ pg/ml) waren vergleichbar mit der vormals nicht depressiven Gruppe (ND-KA; $p=1,000$), ebenso wie zu der Gruppe der vormals depressiven Studienteilnehmer ohne Antidepressiva Einnahme (D-KA, $193,012 \pm 63,437$ pg/ml; $p=1,000$) und zu der mit anderer Antidepressivaeinnahme (D-AnA; $p=0,275$). Innerhalb der AD-Gruppe konnte ein ähnlicher Hauptbehandlungseffekt auf die CSF-Amyloid- β_{1-42} -Werte festgestellt werden ($F=1,868$, df=3, $p=0,033$). Dennoch ließen sich in den Bonferroni-korrigierten post-hoc T-Tests keine signifikanten Behandlungsgruppenunterschiede feststellen (siehe Abbildung 16).

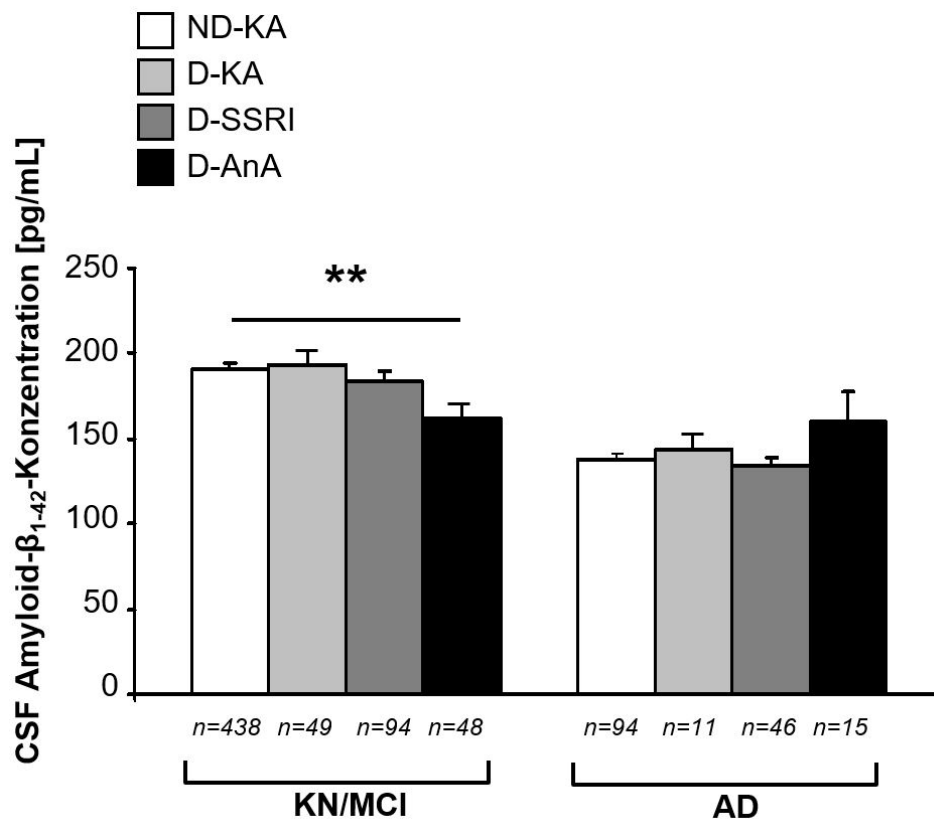


Abbildung 16: Vergleich der Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressiva-einnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressiva-einnahme, CSF: *Cerebrospinal fluid*, pg: Pikogramm, ml: Milliliter

Aufgrund der Unterschiede in diversen *Baseline*-Parametern zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Kapitel 3.1, Tabelle 8) kann jedoch eine Konfundierung der Ergebnisse durch diese potentiellen Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden. Diese Parameter wurden auf die Voraussetzungen zum Einschluss als Kovariate (signifikante Korrelation mit den CSF-Amyloid- β_{1-42} -Werten, Homogenität der Regression, signifikanter Haupteffekt auf die CSF-Amyloid- β_{1-42} -Konzentration) geprüft. Dabei erfüllen von den möglichen, signifikant unterschiedlichen *Baseline*-Parametern die Parameter Alter, Anzahl der ApoE- $\epsilon 4$ -Allele sowie RAVLT-*forgetting* die genannten Voraussetzungen für den Einschluss als Kovariate. Wegen fehlender Haupteffekte oder Korrelation auf die bzw. mit den abhängigen Variablen wurden Geschlecht sowie Bildung und Familienstand als Kovariaten ausgeschlossen. Da die GDS-Werte indikativ für die jeweiligen Gruppenzuordnungen waren, wurden diese signifikanten

Unterschiede zwischen den Gruppen zur *Baseline* ebenfalls nicht in das Korrekturmodell mit einbezogen. Somit berücksichtigte Kovariaten im adjustierten ANCOVA-Modell waren Alter, Anzahl der ApoE- ϵ 4-Allele und RAVLT-*forgetting*.

Es zeigte sich in der ANCOVA, dass die Anzahl der ApoE- ϵ 4-Allele den größten Einfluss auf die CSF-Amyloid- β_{1-42} -Werte der KN/MCI-Gruppe besaß ($F=43,180$; $df=2$, $p\leq 0,001$; partielles $\text{Eta}^2=0,125$, entspricht mittleren bis großen Effekt), gefolgt vom Alter ($F=34,763$, $df=1$, $p\leq 0,001$, partielles $\text{Eta}^2= 0,054$, entspricht kleinem bis mittleren Effekt) und dem RAVLT-*forgetting-Wert* ($F=28,540$, $df=1$, $p\leq 0,001$, partielles $\text{Eta}^2=0,45$, entspricht kleinem bis mittleren Effekt. Dabei reduzierte der Einbezug der Kovariaten den Behandlungseffekt innerhalb der nicht-AD-Probanden auf ein nicht mehr signifikantes Niveau ($F=1,362$, $df=3$, $p=0,253$, partielles $\text{Eta}^2=0,007$).

Insgesamt ließ sich somit kein Effekt einer SSRI-Behandlung auf CSF-Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen bei Personen mit und ohne AD belegen (siehe auch Anhang 6.4.2, Tabellen 56-59).

Die Untersuchung von CSF-t-Tau und p-Tau₁₈₁ mit einfaktorieller ANOVA und Bonferroni-korrigierten post-hoc T-Tests ergab keine signifikanten Haupteffekte bzw. Mittelwertsunterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (Abbildung 17 und Abbildung 18), weder bei KN/MCI noch bei AD (siehe Anhang 6.4.2, Tabellen 60-67), sodass auch keine ANCOVA zur weiteren Analyse erforderlich war.

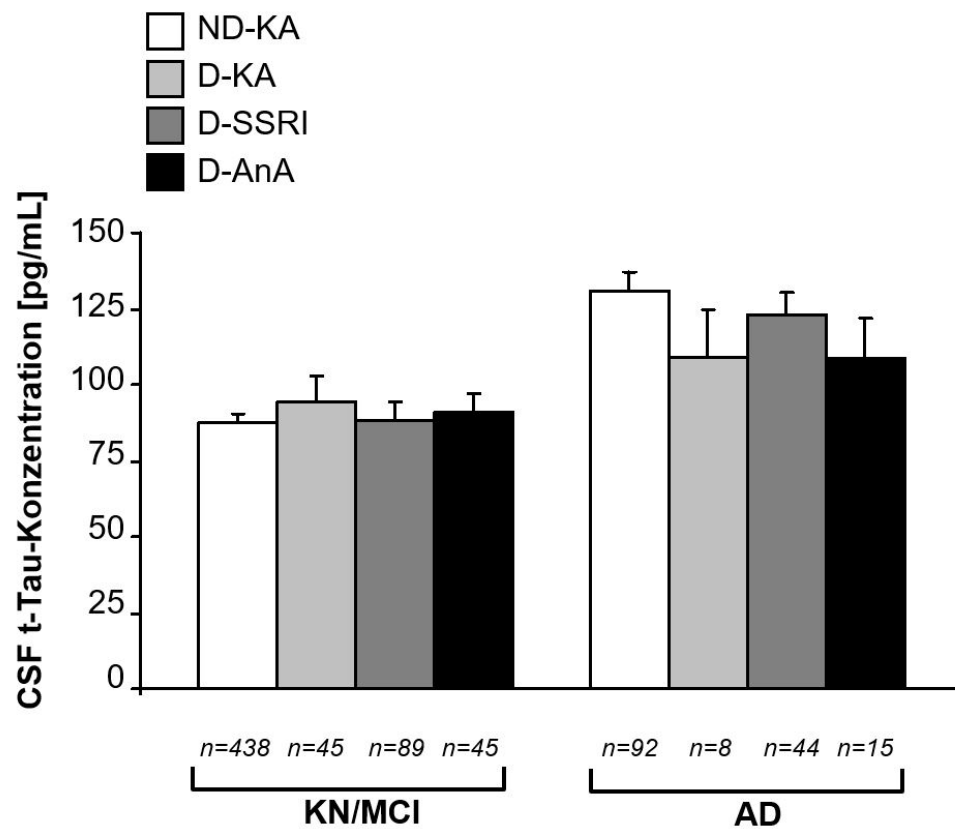


Abbildung 17: Vergleich der t-Tau-Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, CSF: *Cerebrospinal fluid*, t-Tau: total-Tau, pg: Pikogramm, ml: Milliliter

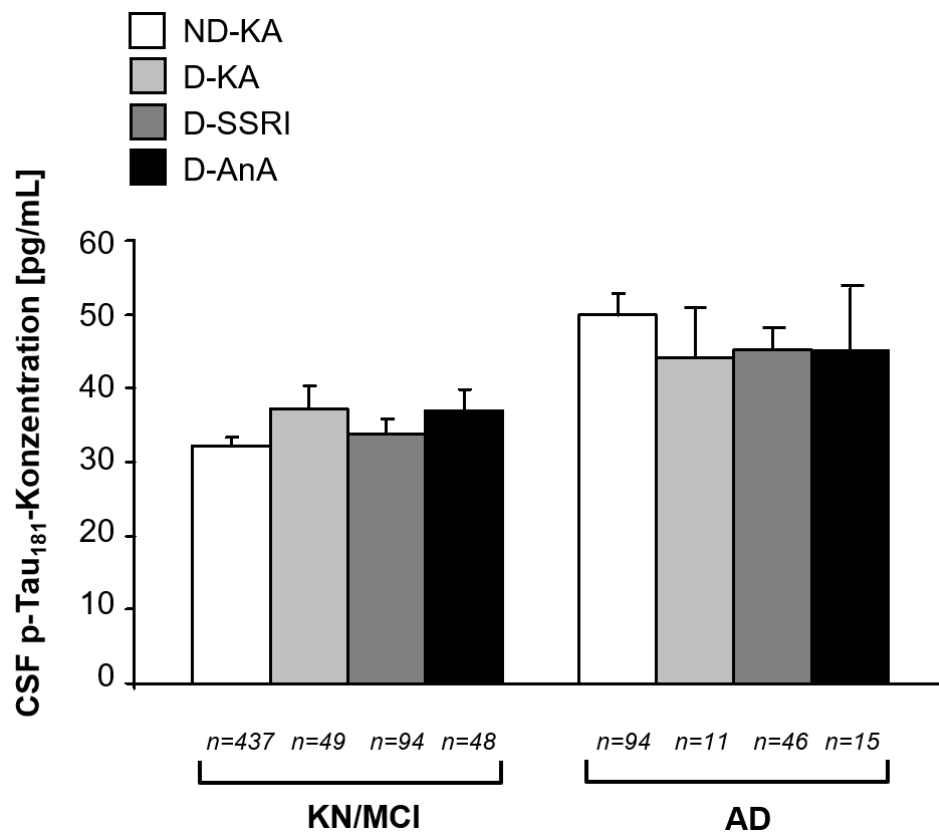


Abbildung 18: Vergleich der p-Tau₁₈₁-Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, CSF: *Cerebrospinal fluid*, p-Tau₁₈₁: Phospho-Tau₁₈₁, pg: Pikogramm, ml: Milliliter

Zur Überprüfung eines potentiell veränderten Prozessierungsweges des APP über die APP- β -Sekretase aufgrund von SSRI-Einnahme wurde das Spaltungsprodukt sAPP- β in einer kleineren Untergruppe von ADNI-Probanden (n=361) untersucht, da keine sAPP- α -CSF-Konzentrationen in der ADNI-Datenbank zur Verfügung standen. Entsprechend wäre mit einer Reduktion der sAPP- β -Level aufgrund einer vermehrten nicht-amyloiden Prozessierung von APP zu rechnen. Mit einfaktorieller ANOVA und Bonferroni-korrigierten post-hoc T-Tests konnten allerdings keine signifikanten Haupteffekte der Behandlung bzw. signifikante Behandlungsgruppenunterschiede bezüglich der sAPP- β -Level festgestellt werden (Abbildung 19, siehe Anhang 6.4.2, Tabellen 68-71).

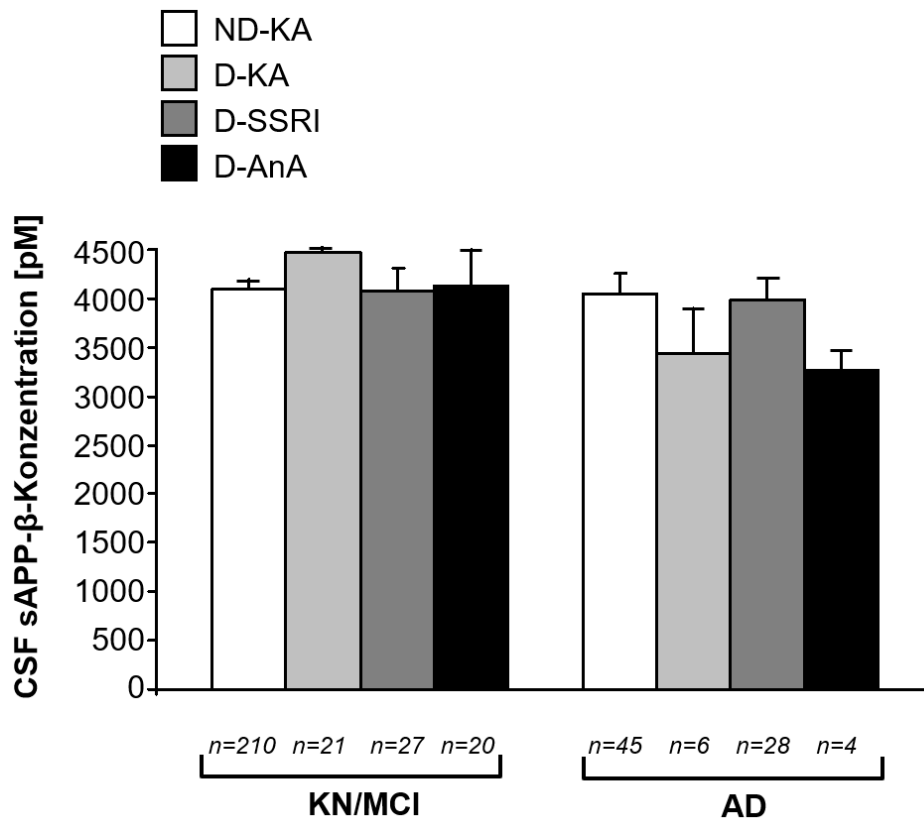


Abbildung 19: Vergleich der sAPP- β -Konzentrationen im CSF der nicht-AD-Gruppe und AD-Patienten in Abhängigkeit von unterschiedlicher antidepressiver Medikation

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, CSF: *Cerebrospinal fluid*, sAPP- β : *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β* , pM: Pikomolar

Abschließend lässt sich festhalten, dass in der vorliegenden Untersuchung keiner der getesteten CSF-Parameter der vormals depressiven Probanden durch eine SSRI-Einnahme moduliert wurde (Abbildung 12-19).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassende Darstellung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss unterschiedlicher Antidepressiva-Klassen auf die Wahrscheinlichkeit eines kognitiven Abbaus bzw. zur Entwicklung einer AD bei Probanden der ADNI-Kohorte mit vorhergegangener Depression.

Übereinstimmend mit einer Vielzahl früherer Untersuchungen ist, dass die Vorgeschichte einer Depression mit einem höheren Risiko für die Diagnose eines leichten kognitiven Defizits oder einer Alzheimer-Demenz assoziiert war.

Eine Langzeit SSRI-Einnahme von vier und mehr Jahren war im Vergleich zur Kurzzeit SSRI-Medikation und Therapie mit anderen Antidepressiva-Klassen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Progression vom Stadium eines leichten kognitiven Defizits zu einer späteren Alzheimer-Demenz und mit tendenziell signifikant geringer Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Kognition assoziiert (der kognitive Abbau war definiert als Übergang entweder von KN zu MCI oder AD sowie von MCI zu AD). Die Progressionsrate von MCI zur AD war unter Langzeit-SSRI-Einnahme vergleichbar mit derjenigen ohne Depressionsanamnese in der Vorgeschichte.

Der Effekt einer Langzeitbehandlung mit SSRIs war dabei auf die ersten zwei Jahre im Beobachtungszeitraum begrenzt.

Die Liquorkonzentration von Amyloid- β_{1-42} war in der Gruppe der kognitiv normalen und der Probanden mit MCI mit einer Depressionsanamnese gegenüber denen ohne eine vorhergegangene Depression erniedrigt. Dieser Effekt war in der AD Gruppe nicht nachweisbar.

Es ließ sich kein Einfluss der Antidepressivatherapie, insbesondere mit SSRIs, auf die Liquor-Biomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau₁₈₁ oder sAPP- β nachweisen.

4.2 Erhöhte Wahrscheinlichkeit für kognitive Defizite zur *Baseline* bei Vorgeschichte einer Depression

Eine Vielzahl von Übersichtsarbeiten, Tierversuchen, epidemiologischen und longitudinalen Kohortenstudien haben eine enge Beziehung zwischen Depression der AD, sowie dem erhöhten Risiko einer AD bei vorausgehender depressiver Störung nachgewiesen (Ownby et al. 2006; Green et al. 2003; Geerlings et al. 2008; Byers und Yaffe 2011). Die ermittelten OR der Metaanalyse von Ownby et al. 2006, liegen für Fall-Kontroll-Studien bei 2,03 (95% CI: 1,73- 2,38) und für Kohorten-Studien bei 1,9 (95% CI: 1,55- 2,33; (Ownby et al. 2006). Diniz

et al. 2013, ermittelten in ihrer Metaanalyse eine ähnliche OR von 1,65 für Kohortenstudien (95% CI: 1,42-1,92; (Diniz et al. 2013)). Für MCI-Patienten mit der Vorgeschichte einer Depression gegenüber vormals nicht depressiven Patienten wurde ein 1,28-fach erhöhtes relatives Risiko, eine Demenz zu entwickeln, in einer Metaanalyse festgestellt (95% CI: 1,09-1,52; (Mourao et al. 2015)).

Die Auswertung einer prospektiven Kohortenstudie mit 114 Probanden ergab ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko für die Progression zur AD bei MCI-Studienteilnehmern mit der Vorgeschichte einer Depression verglichen mit solchen ohne Depressionsanamnese (Modrego und Ferrandez 2004). In Überlebens-Analysen zeigte sich eine raschere Konversion von vormals depressiven Probanden im Vergleich zu Studienteilnehmern ohne Depressionsanamnese (Modrego und Ferrandez 2004; Gabryelewicz et al. 2007).

Diesbezüglich lassen sich die Ergebnisse vorliegender Arbeit in Einklang mit bisherigen Forschungsergebnissen bringen.

Dennoch ist nicht abschließend geklärt, ob eine depressive Vorgeschichte einen ätiologischen Risikofaktor für die Demenz darstellt, Teil der prodromalen Demenz ist oder ob es gemeinsame genetische Risikofaktoren bei Depression und Demenz gibt (Ownby et al. 2006; Daviglus et al. 2010).

Bezüglich des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Depression und Demenz gibt es sowohl Studien, die einen zeitgleichen Beginn beschreiben (Heun et al. 2002; Ganguli et al. 2006; Dufouil et al. 1996), als auch Studien, in denen die Depression erst nach Manifestation einer Demenz beginnt (Vinkers et al. 2004; Chen et al. 1999). Die überwiegende Mehrzahl der Studien kommt zu dem Schluss, dass Depression zeitlich einer Demenz vorangeht (Jorm 2001; Ownby et al. 2006; Yaffe et al. 1999; Barnes et al. 2006; Wilson et al. 2008; Dotson et al. 2010; Saczynski et al. 2010).

Einen Hinweis dafür, dass vorhergehende Depressionen einen Risikofaktor für eine Demenz darstellen, ergibt sich aus den Ergebnissen einer Studie von Barnes et al. 2012. In dieser epidemiologischen Studie mit 13535 Personen besaßen diejenigen mit erstmaliger depressiver Störung im fortgeschrittenem Alter eine doppelt so große Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken wie solche ohne Erstmanifestation einer Depression im höheren Lebensalter. Studienteilnehmer mit rezidivierender depressiver Störung hatten ein dreifach erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken (Barnes et al. 2012).

Depressive Störungen, die zum ersten Mal im fortgeschrittenen Lebensalter auftreten, könnten allerdings auch das Symptom einer prodromalen AD darstellen (Panza et al. 2010).

Die prospektive Untersuchung von Steenland et. al 2012 an 5607 kognitiv gesunden und 2500 Probanden mit MCI zeigte übereinstimmend, dass vor allem chronisch depressive Störungen einen hohen Risikofaktor für die Entwicklung von kognitiven Abbau insbesondere vom kognitiv gesunden Status zur MCI aber auch zur AD darstellen (Steenland et al. 2012).

Für einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Depression und Amyloidpathologie sprechen folgende Befunde. Die mit [¹⁸F]-Florbetapir (AV-45) und (2-(1-{6-[(2-[F-18] Fluoroethyl) (Methyl)-Amino]-2-naphthyl} Ethylidene) Malononitril-PET Bildgebung nachgewiesene Amyloid- β -Plaque Last war in den Gehirnen älterer depressiver Patienten höher verglichen mit einer nicht-depressiven Kontrollgruppe (Kumar et al. 2011; Chung et al. 2015; Wu et al. 2014). Ähnliche Befunde zeigten sich post mortem mit einer höheren Anzahl amyloider Plaques und neurofibrillärer Tangles bei Alzheimer-Patienten mit der Vorgeschichte einer Depression gegenüber solchen ohne Depressionsanamnese (Rapp et al. 2006; Rapp et al. 2008; Wu et al. 2008). Rezidivierende depressive Störungen können außerdem zu Hypercortisolismus führen, was eine hippocampale Atrophie und kognitive Defizite fördern kann (Jorm 2001; Ownby et al. 2006).

Depressive Symptome im Rahmen einer prodromalen AD könnten durch den Befund einer lokal erhöhten Amyloid-Tracer Retention in Hirnarealen, die pathophysiologisch im Zusammenhang mit einer Depression stehen, erklärt werden. So wurden sowohl bei KN-, als auch MCI-Probanden im posterioren cingulären Cortex und der lateralen Temporalregion (Kumar et al. 2011), dem bilateralen Kortex (Chung et al. 2014) sowie dem frontalen, temporalen und parietalen Kortex (Wu et al. 2014) eine erhöhte Amyloid-Tracer Retention gefunden. Bei subsyndromal depressiven MCI-Probanden der ADNI-Kohorte zeigte sich, dass diese eine höhere Amyloid- β -Plaque-Last im frontotemporalen und dem Inselkortex, verglichen mit nicht depressiven Probanden besaßen (Brendel et al. 2015).

Zudem löste bei Mäusen die intrazerebroventrikuläre Injektion von Amyloid- β_{1-42} depressive Symptome aus (Colaianna et al. 2010; Ledo et al. 2013). Zurückgeführt wurde dieser Mechanismus auf die Aktivierung proinflammatorischer Signalübertragungswege durch Ausschüttung von Zytokinen wie Interleukin 1 β (IL 1 β), Tumornekrosefaktor- α und die Deregulation der serotonergen Achse. Diese können wiederum den Serotoninmetabolismus beeinträchtigen (Wichers et al. 2005; Zhu et al. 2006). So führte die Aktivierung der p38 mitogen-aktivierten Protein-Kinase über Zytokine zu einer katalytischen Aktivierung des SERT und damit zur verstärkten Serotoninwiederaufnahme bei embryonalen Rattenzellkulturen (Zhu et al. 2006).

4.3 Einfluss einer SSRI-Medikation auf die Wahrscheinlichkeit eines späteren kognitiven Abbaus zu MCI oder AD

Es gibt Hinweise darauf, dass SSRIs zu einer reduzierten Amyloid- β_{1-42} -Produktion führen. In einer Studie mit transgenen PSEN-1/APP-Mäusen führte die akute Verabreichung von Citalopram innerhalb von 12-14 Stunden zu einer signifikanten Reduktion der Amyloid- β_{1-42} -Konzentration in der interstitiellen Flüssigkeit des Gehirns um 25% (Cirrito et al. 2011). Auch bei kognitiv gesunden, euthymen Probanden führte die Akutgabe von Citalopram zu einer verringerten Produktion von Amyloid- β_{1-42} (Sheline et al. 2014).

Verschiedene in vitro Experimente zeigten, dass SSRIs über eine Aktivierung der α -Sekretase-abhängige Prozessierung von APP zu einer verringerten amyloidogenen Spaltung von APP führen (Pákási et al. 2005; Cirrito et al. 2011; Sheline et al. 2014; Pákási et al. 2005). Passend dazu fand sich bei kognitiv Gesunden, die Citalopram eingenommen hatten, eine signifikant niedrigere Amyloide-Plaque-Last (Cirrito et al. 2011).

Die vorliegenden Daten zeigen, dass eine SSRI-Medikation im Vergleich zur Behandlung mit anderen Antidepressiva mit einer geringeren Konversionsrate von MCI zu AD assoziiert ist. Das extrazelluläre Produkt der nicht-amyloidogenen Proteolyse von APP ist sAPP α (Esch et al. 1990). Im ADNI-Datensatz waren keine sAPP α -Werte vorhanden. Bei verringerter amyloidogener Spaltung von APP wäre aber eine Abnahme des Spaltprodukts sAPP- β zu erwarten. Hier fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, was möglicherweise dadurch zu erklären ist, dass die Anzahl an Probanden, für die auch sAPP- β Werte verfügbar waren, zu gering war.

Ein anderer Grund könnte sein, dass die Daten von ADNI die *steady-state* Level unter chronischer Behandlung mit SSRIs widerspiegeln, während in der Studie von Sheline et al. Akuteffekte einer einmaligen Citalopramgabe untersucht worden waren.

Die Daten sind prinzipiell auch mit einem α -Sekretase unabhängigen Wirkmechanismus der Langzeitbehandlung mit SSRIs vereinbar. Ein alternativer Wirkmechanismus der SSRIs auf die Pathogenese der AD könnte ein antiinflammatorischer Effekt sein. SSRIs modulieren die Produktion proinflammatorischer Moleküle, wie IL-6, IL-10, Interferon- γ und Tumor-Nekrose-Faktor- α (Sacre et al. 2010), Walker 2013). Sie können so zu einem Shift von pro- zu antiinflammatorisch aktivierter Mikroglia führen (Su et al. 2015) und dadurch die Progression der Alzheimer-Pathologie verzögern. Tiermodelle bestätigten die entzündungshemmende Wirkung der SSRIs, so z. B. bei der experimentell induzierten Enzephalomyelitis (Pollock et

al. 2002; Taler et al. 2011; Vollmar et al. 2009) oder in einem Schlaganfallmausmodell (Lim et al. 2009).

Alternativ könnten SSRIs über eine erhöhte Freisetzung neurotropher Faktoren, wie BDNF und *vascular endothelial growth factor* (VEGF) wirksam sein, die bei Depression in verminderter Konzentration vorliegen (Cotman et al. 2007; Caraci et al. 2010; Duman et al. 1999).

Ein anderer Wirkmechanismus ist die Aktivierung des Glucocorticoid-Rezeptors (Anacker et al. 2011). Bei einer Depression kommt es zu einer Aktivierung der HHN-Achse mit chronisch erhöhten Spiegeln an Glukokortikoid und herunterregulierten hippocampalen Glucokortikoidrezeptoren (Sapolsky et al. 1986). Dies resultiert in einer Atrophie des Hippokampus und kognitiven Defiziten (Butters et al. 2008a; Sierksma et al. 2010). Die Aktivierung von Glukokortikoid-Rezeptoren im Hippokampus durch SSRIs führte hingegen zu einer gesteigerten Neurogenese (Anacker et al. 2011; Byers und Yaffe 2011).

4.4 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression bzw. unterschiedlicher antidepressiver Behandlung auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau₁₈₁ und sAPP- β

Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis ergaben einen Hinweis auf einen möglichen gemeinsamen Pathomechanismus zwischen der AD und Depression. So besaßen kognitiv gesunde Studienteilnehmer mit majorer Depression (n=29) verringerte Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen im Vergleich zur nicht depressiven Kontrollgruppe (n=19; Pomara et al. 2012; Sun et al. 2008). Dies könnte ein Hinweis auf eine erhöhte Ablagerung amyloider Plaques im Gehirn bei Depression im fortgeschrittenen Alter sein.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in einer kleinen Gruppe (n=18) von kognitiv gesunden, depressiven Frauen im Vergleich zu nicht Depressiven erhöhte Amyloid- β_{1-42} -Spiegel im Liquor nachgewiesen (Gudmundsson et al. 2007). In vorliegender Arbeit ergaben sich in der KN/MCI-Gruppe mit Depressionsanamnese gegenüber der KN/MCI ohne depressiver Vorgeschichte signifikant verringerte Amyloid- β_{1-42} -Spiegel im Liquor, passend zu einer Alzheimer-Pathologie in dieser Gruppe. Diese Unterschiede waren in der Alzheimer-Gruppe nicht mehr nachweisbar. Während in der kombinierten KN/MCI-Gruppe auch Probanden ohne Alzheimer-Pathologie vertreten waren, setzte sich die AD-Gruppe nur aus Probanden mit Alzheimer-Pathologie zusammen, sodass zusätzliche Effekte einer Depressionsanamnese möglicherweise keinen additiven Effekt mehr auf die bereits krankheitstypisch erniedrigten Liquor Amyloid- β_{1-42} -Spiegel zeigten. Da bei ADNI nur von sieben Probanden

Amyloid-PET-Daten zur Verfügung standen, war es nicht möglich, den Einfluss vormaliger Depression und der SSRI-Behandlung auf die Amyloid- β -Last zu untersuchen. Die Darstellung eines möglichen Einflusses der SSRI-Behandlung und Vorgeschichte einer Depression mittels Amyloid-PET könnte in zukünftigen Studien allerdings dabei helfen, einen besseren Einblick in den Wirkmechanismus einer SSRI-Therapie zu erhalten.

Für Liquor gesamt-Tau, p-Tau₁₈₁ und sAPP- β -Konzentrationen fanden sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

4.5 Limitationen und Stärken der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf eine 795 Probanden umfassende, umfangreich charakterisierte Stichprobe mit Längsschnittdaten der ADNI-Kohorte.

ADNI ist eine multizentrische, prospektive, longitudinale Kohorte, die sich durch die große Anzahl der Probanden, die Verfügbarkeit von Liquordaten, Biomarkerinformationen und vor allem durch häufige und sehr umfassende neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen auszeichnet, die eine zeitnahe und hochstandardisierte Diagnose insbesondere der prodromalen und frühen AD-Stadien ermöglicht. Damit hebt sich diese Arbeit deutlich von anderen Untersuchungen in retrospektiven Kohorten ab. Ein weiterer Vorteil dieser Studie ist die Tatsache, dass alle ADNI-Probanden zu Studienbeginn frei von depressiven Symptomen waren, welche die kognitiven Fähigkeiten hätten beeinflussen können.

Limitationen ergeben sich dagegen aus der Art der in ADNI erhobenen Daten. So konnten Risikofaktoren wie beispielsweise körperliche Aktivität oder das Ausmaß sozialer Interaktionen, aufgrund fehlender Informationen in den ADNI-Datenbanken nicht mit in die Auswertung einfließen.

Aber auch eine bessere Charakterisierung von Depression und antidepressiver Therapie war aufgrund der verfügbaren Daten nicht möglich. So konnte anhand der Datenbank nicht zwischen rezidivierender Depression und einer Altersdepression unterschieden werden. Studien zeigten, dass diesen Depressionsendophänotypen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen könnten, die potentiell mit einem unterschiedlichen Risiko für eine spätere Alzheimer-Demenz assoziiert sein könnten (Tateno et al. 2015; Wilson et al. 2002). Es lagen zudem keine Informationen über den Schweregrad der vorangegangenen depressiven Episode vor, die ebenso wie die Anzahl der früheren Episoden das Risiko einer späteren Demenz beeinflussen kann (Wilson et al. 2002). Es ist nicht bekannt, ob die Dauer der

vorausgegangenen Episoden ferner das Risiko einer späteren Demenz beeinflusst. Auch hierzu waren leider keine Informationen verfügbar.

Eine weitere Einschränkung ist die Basis der erhobenen Daten zur antidepressiven Medikation, die auf einer Selbstauskunft von Probanden mit AD und amnestischem MCI beruht. Zudem liegen keine Informationen zur Behandlung von depressiven Episoden vor der aktuell vorausgegangen vor. Es lagen außerdem keine Informationen über einen Medikationswechsel innerhalb der zuletzt vorausgegangenen depressiven Episode vor, wenn dieser länger als drei Monate vor dem Studienbeginn erfolgte. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Studienteilnehmer der Nicht-SSRI-Gruppe nicht doch zuvor SSRI erhalten haben und umgekehrt.

Im Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Nicht-SSRI-Gruppe nicht eine therapieresistente Patientengruppe darstellt, da SSRI häufig das Mittel erster Wahl darstellen.

Die Definition des kognitiven Abbaus, die dieser Auswertung zugrunde liegt, ist die Konversion entweder vom kognitiv gesunden Zustand zu MCI oder AD bzw. von MCI zu AD. Besser wäre eine Analyse von kognitiven Verlaufsparemtern gewesen, die jedoch aufgrund von unvollständig erhobenen Datensätzen, vor allem bei den Verlaufsuntersuchungen, nicht möglich war.

Weiterhin offene Fragen sind, ob Probanden mit akuter bzw. therapieresistenter Depression vom Vorteil der SSRI-Behandlung profitieren könnten. Diese Analyse war aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien von ADNI nicht möglich, da die Probanden mit einem GDS von ≤ 6 maximal an subsyndromalen Symptomen litten.

Auch ein möglicherweise präventiver Effekt einer SSRI-Einnahme aus anderen Gründen als Depression konnte nicht untersucht werden, da diese Studiengruppe zu klein war. Somit ist weiter unklar, ob eine Langzeittherapie mit SSRI auch bei MCI-Patienten ohne vorhergegangene Depression mit einer verzögerten Progression zur Alzheimer-Demenz assoziiert ist.

5. Zusammenfassung und Ausblick

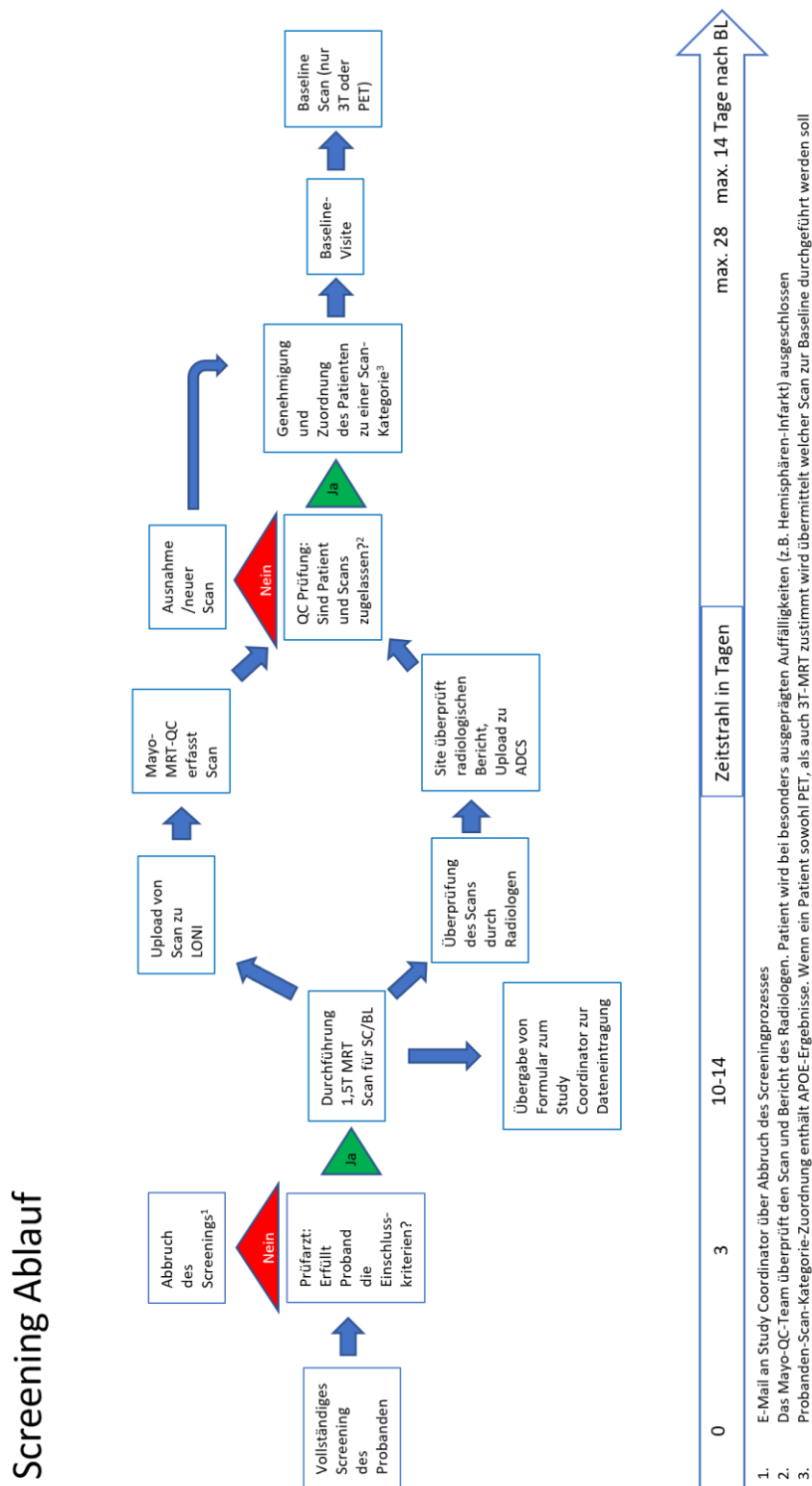
Für die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung gibt es zurzeit noch keine Therapie, die Ursachen oder den Verlauf der Erkrankung substantiell beeinflussen könnte. Vor allem vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und einer wachsenden Zahl an Patienten kommt diesem Thema eine große globale Bedeutung zu.

Die Daten bestätigen Befunde, die zeigen, dass Depression mit erhöhten Risiko für MCI und AD verbunden ist. Sie zeigen gleichermaßen, dass eine Langzeit-Therapie mit SSRIs mit einer geringeren Rate an kognitiver Verschlechterung bzw. Progression von MCI zu AD assoziiert ist. Die Daten bedürfen nun der Überprüfung in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit MCI, möglichst mit Erhebung von Liquor- und Amyloid-PET Daten.

6. Anhang

6.1 ADNI-Protokolle

6.1.1 Screening-Prozess



Abdruck mit freundlicher Genehmigung von ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010)

6.1.2 Visitenablauf ADNI-1-Probanden

	Screen			Baseline			Month 6			Month 12			Month 18			Month 24			Month 30		Month 36		
	K N	MC I	A D	K N	MC I	A D	K N	MC I	A D	K N	MC I	A D	K N	MC I	A D	K N	MC I	A D	K N	MC I	K N	MC I	
<i>Explain Study</i>	x	x	x																				
<i>Obtain Consent</i>	x	x	x																				
<i>Demographics, Family History, Inclusion-, Exclusion Criteria</i>	x	x	x																				
<i>Medical History, Physical Exam, Neurological Exam, Ha-chinski</i>	x	x	x																				
<i>Vital Signs</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Height</i>																							
<i>Screening Labs</i>	x	x	x																				
<i>APOE</i>	x	x	x																				
<i>DNA Sample Collection for APOE Genotyping and GWAS</i>																							
<i>Cell Immortalization Sample Collection</i>																							
<i>American National Adult Reading Test</i>				x	x	x																	
<i>Mini-Mental State Examination</i>	x	x	x						x	x	x	x			x		x	x	x			x	x
<i>Logical Memory I and II</i>	x	x	x									x	x	x			x	x	x			x	x
<i>Everyday Cognition (Ecog)</i>																							
<i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>																							
<i>Digit Span</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Category Fluency</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Trails A & B</i>																							
<i>Digit Symbol</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Boston Naming Test</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Auditory Verbal Learning Test</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Geriatric Depression Scale</i>	x	x	x									x	x	x			x	x	x			x	x
<i>Clock Drawing</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	X
<i>Neuropsychiatric Inventory</i>																							
<i>Neuropsychiatric Inventory Q</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>ADAS-Cog</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>ADAS-Cog 13 (Delayed Word Recall and Number Cancellation)</i>																							
<i>Clinical Demetia Rating Scale</i>	x	x	x						x	x	x	x			x		x	x	x			x	x
<i>Activities of Daily Living (FAQ)</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Plasma and Serum Biomarker Collection</i>																							
<i>RNA Sample Collection</i>																							
<i>Collect and Process Biomarkers</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Concomitant Medications</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Subject Payments</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>Phone Contact</i>															x		x					x	x
<i>Adverse Events</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x			x	x
<i>Diagnostic Summary</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>MRI (1.5 T) (100%)</i>	x	x	x						x	x	x	x			x		x	x	x			x	x
<i>MRI (3 T) (25%)</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>MRI (3 T) (100%)</i>																							
<i>PET (50%)</i>				x	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x			x	x
<i>18F-AV-45 Amyloid Imaging (100%)</i>																							
<i>FDG-PET Imaging (100%)</i>																							
<i>LP (minimum of 20%)</i>				x	x	x						x	x	x									
<i>CSF Collection by Lumbar Puncture (100%)</i>																							

6.1.3 Visitenablauf ADNI-GO- und ADNI-2-Probanden

	<i>ADNI GO: New Participants</i>						<i>ADNI GO: Follow-Up from ADNI 1</i>				<i>ADNI 2: Follow-Up from ADNI/ GO</i>		
	<i>Screen</i>	<i>Baseline</i>	<i>Month 3</i>	<i>Month 6</i>	<i>Month 12</i>	<i>Month 18</i>	<i>Visit 1</i>	<i>Visit 2</i>	<i>Visit 3</i>	<i>Visit 4</i>	<i>Initial</i>	<i>Ongoing 6 Month Interim</i>	<i>Ongoing Annual</i>
	EMCI	EMCI	EMCI	EMCI	MCI	AD	KN	MCI	AD	KN	KN/EMCI/LMCI	KN/EMCI/LMCI	KN/EMCI/LMCI
<i>Explain Study</i>	x						x				x		
<i>Obtain Consent</i>	x						x				x		
<i>Demographics, Family History, Inclusion and Exclusion Criteria</i>	x										x		
<i>Medical History, Physical Exam, Neurological Exam, Hachinski</i>	x						x				x		
<i>Vital Signs</i>	x	x		x	x		x				x		x
<i>Height</i>	x												
<i>Screening Labs</i>	x												
<i>APOE</i>													
<i>DNA Sample Collection for APOE Genotyping and GWAS</i>		x					x		x		x		
<i>Cell Immortalization Sample Collection</i>		x											
<i>American National Adult Reading Test</i>		x											
<i>Mini-Mental State Examination</i>	x			x	x		x		x		x		x
<i>Logical Memory I and II</i>	x				x		x		x		x		x
<i>Everyday Cognition (Ecog)</i>		x		x	x		x		x		x		x
<i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>		x		x	x		x		x		x		x
<i>Digit Span</i>													
<i>Category Fluency</i>		x		x	x		x		x				
<i>Trails A & B</i>		x		x	x		x		x		x		x
<i>Digit Symbol</i>											x		x
<i>Boston Naming Test</i>		x		x	x		x		x				
<i>Auditory Verbal Learning Test</i>		x		x	x		x		x		x		x
<i>Geriatric Depression Scale</i>	x			x	x		x		x		x		x
<i>Clock Drawing</i>		x		x	x		x		x		x		x
<i>Neuropsychiatric Inventory</i>											x		x
<i>Neuropsychiatric Inventory Q</i>		x		x	x		x		x			x	x
<i>ADAS-Cog</i>													
<i>ADAS-Cog 13 (with Delayed Word Recall and Number Cancellation)</i>		x		x	x		x		x		x		
<i>Clinical Demetia Rating Scale</i>	x			x	x		x		x		x		x
<i>Activities of Daily Living (FAQ)</i>		x		x	x		x		x		x		x
<i>Plasma and Serum Biomarker Collection</i>		x		x	x		x		x		x		x
<i>RNA Sample Collection</i>		x			x		x		x		x		x
<i>Collect and Process Biomarkers</i>													x
<i>Concomitant Medications</i>	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
<i>Subject Payments</i>													x
<i>Phone Contact</i>													x
<i>Adverse Events</i>	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
<i>Diagnostic Summary</i>		x		x	x		x		x		x		x
<i>MRI (1.5 T) (100%)</i>									x				x
<i>MRI (3 T) (25%)</i>													
<i>MRI (3 T) (100%)</i>	x			x	x	x					x		x
<i>PET (50%)</i>													
<i>18F-AV-45 Amyloid Imaging (100%)</i>		x					x				x		x
<i>FDG-PET Imaging (100%)</i>		x					x				x		x
<i>LP (minimum of 20%)</i>													
<i>CSF Collection by Lumbar Puncture (100%)</i>		x					x				x		x

(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2012)

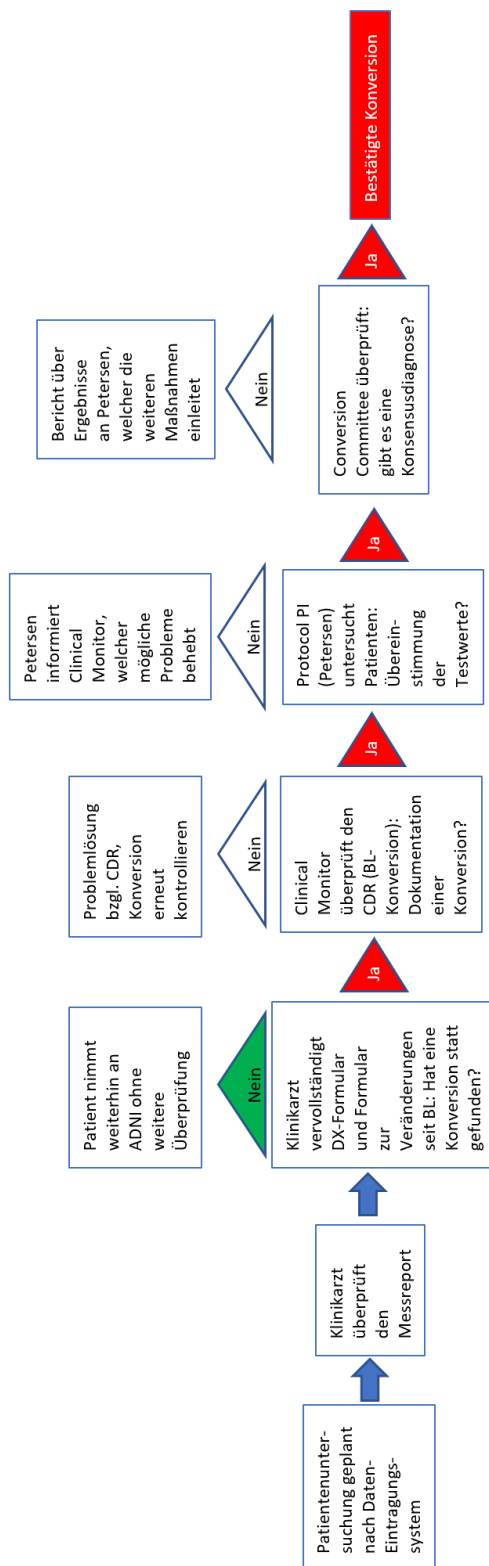
6.1.4 Visitenablauf ADNI-2-Probanden

	Screen		Baseline		Month 3		Month 6		Month 12		Month 18		Month 24		Ongoing 6 Month Interim (phone)		Ongoing Annual		
	KN/EMCI/MCI	AD	KN/EMCI/MCI	AD	KN/EMCI/MCI	AD	KN/EMCI/MCI	AD	KN/EMCI/MCI	AD	KN/EMCI/MCI	AD	KN/EMCI/LMCI	AD	KN/EMCI/LMCI	AD	KN/EMCI/LMCI	AD	
Explain Study	x	x																	
Obtain Consent	x	x																	
Demographics, Family History, Inclusion and Exclusion Criteria	x	x																	
Medical History, Physical Exam, Neurological Exam, Hachinski	x	x																	
Vital Signs	x	x	x	x			x	x		x				x					x
Height	x	x																	
Screening Labs	x	x																	
APOE																			
DNA Sample Collection for APOE Genotyping and GWAS			x	x															
Cell Immortalization Sample Collection			x	x															
American National Adult Reading Test			x	x															
Mini-Mental State Examination	x	x					x	x		x				x					x
Logical Memory I and II	x	x								x								x	x
Everyday Cognition (Ecog)			x	x			x	x		x				x					x
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)			x	x			x	x		x				x					x
Digit Span																			
Category Fluency			x	x			x	x		x				x					x
Trails A & B			x	x			x	x		x				x					x
Digit Symbol																			
Boston Naming Test			x	x			x	x		x				x					x
Auditory Verbal Learning Test			x	x			x	x		x				x					x
Geriatric Depression Scale	x	x					x	x		x				x					x
Clock Drawing			x	x			x	x		x				x					x
Neuropsychiatric Inventory			x	x										x					x
Neuropsychiatric Inventory Q							x	x					x			x			x
ADAS-Cog																			
ADAS-Cog 13 (with Delayed Word Recall and Number Cancellation)			x	x			x	x		x				x					x
Clinical Dementia Rating Scale	x	x					x	x		x				x					x
Activities of Daily Living (FAQ)			x	x			x	x		x				x					x
Plasma and Serum Biomarker Collection			x	x			x	x		x				x					x
RNA Sample Collection			x	x						x				x					x
Collect and Process Biomarkers																			
Concomitant Medications	x	x	x	x			x	x		x			x		x				x
Subject Payments																			
Phone Contact										x									
Adverse Events	x	x	x	x			x	x		x			x		x				x
Diagnostic Summary	x	x	x	x			x	x		x				x					x
MRI (1.5 T) (100%)																			
MRI (3 T) (25%)																			
MRI (3 T) (100%)	x	x			x	x	x	x		x				x					x
PET (50%)																			
18F-AV-45 Amyloid Imaging (100%)			x	x										x					x
FDG-PET Imaging (100%)			x	x										x					x
LP (minimum of 20%)																			
CSF Collection by Lumbar Puncture (100%)			x	x										x					x

(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2012)

6.1.5 Beurteilung der Konversion

ADNI Konversionskontrolle



Abdruck mit freundlicher Genehmigung von ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2010)

6.2. CSF-Biomarker-Protokoll

6.2.1 ADNI-GO und ADNI-2: Analyse der ersten CSF-Biomarker-Charge

ADNI GO and ADNI 2: first batch analyses of CSF biomarkers

Leslie M Shaw and John Q Trojanowski

Department of Pathology & Laboratory Medicine and Center for Neurodegenerative Diseases
Research, Perelman School of Medicine University of Pennsylvania

Summary

Never before thawed aliquots of all ADNI GO plus ADNI 2 CSF samples collected through 2/21/2012 (N=467; 390 BASELINE and 77 longitudinal followup) were analyzed using the xMAP Luminex platform and Innogenetics/Fujirebio AlzBio3 immunoassay kits. Quality control samples used throughout the analyses included two aqueous controls included in the immunoassay kits and two CSF pools. In addition 28 never before thawed randomly selected replicate aliquots were tested. Two or three of these “re-test” aliquots were included in each run subsequent to the first run. Each calibration standard sample, quality control sample and ADNI study subject sample were run in duplicate according to the manufacturer’s instructions. Each test result is the mean value of the duplicate quality control and ADNI subject samples. The attached “ADNI GO and ADNI 2 CSF report” provides details for the analyses including calibrator and quality control samples performance and the raw data for these analyses. The accompanying ADNI GO and ADNI 2 CSF $A\beta_{1-42}$, t-tau and p-tau₁₈₁ dataset in .csv file format provide details of the analyses and the final set of results, respectively, for the BASELINE CSF sample analyses. This first report includes the analysis results for the 390 BASELINE samples only.

Method

The xMAP Luminex platform and Innogenetics/Fujirebio AlzBio3 immunoassay kits were used following the SOP in place at the UPenn/ADNI Biomarker Laboratory, according to the kit manufacturer’s instructions and as described in previous publications (1-3). Analyses were performed in a series of 15 runs using a 96 well plate format, over the time period of February 21 through March 16, 2012. Acceptance criteria as documented in the UPenn/ADNI Biomarker Laboratory SOP were followed for these analyses.

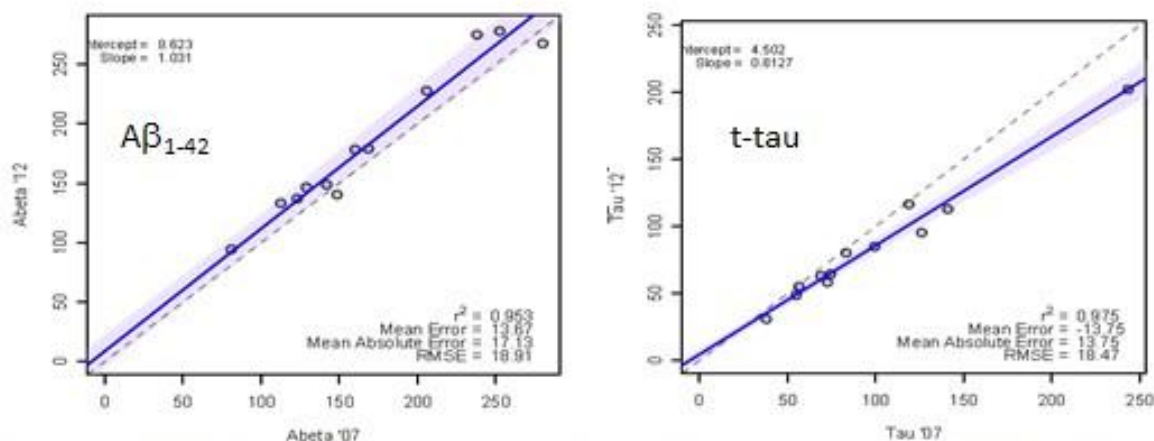
Each of the 15 analytical runs met acceptance criteria for calibrator precision and accuracy (back calculated concentration result vs nominal concentration result) and quality control results were within stated limits (detailed data in “ADNI GO and ADNI 2 CSF report”). Individual sample results were acceptable in all cases except where noted and those are reported as “NA” in the .CSV file “BIOMARK5”. In order to assure cross-sectional comparability of results between these ADNI GO + ADNI 2 subject CSF samples and the earlier 2007 BASELINE CSF biomarker results for ADNI 1 subjects, assessment of the concentrations of $A\beta_{1-42}$, t-tau and ptau₁₈₁ were performed in a

set of 12 never before thawed ADNI 1 patient BASELINE CSF aliquots. Linear regression analyses (Passing-Bablok) were performed for $A\beta_{1-42}$ and t-tau comparing CSF concentration results obtained in 2012 with those obtained in the analyses performed in 2007 (Figure 1). Excellent correlation results were obtained (r^2 values of 0.953 and 0.975 for $A\beta_{1-42}$ and t-tau₁₈₁, respectively; for $A\beta_{1-42}$ the slope value is 1.031 and y-intercept value is 8.62 pg/mL and for t-tau the slope value is 0.813 and y-intercept is 4.50 pg/mL as summarized in Figure 1). The slope and intercept values were then used to bridge between the 2007 data and the current 2012 CSF concentrations. This was accomplished by solving the equation, $X = (Y-b)/m$ (X is the transformed 2012 result; Y is the raw 2012 result; m is the slope of the regression analysis and b is the Y intercept value of the regression analysis summarized in Figure 1). P-tau₁₈₁ results for the 2007 BASELINE analyses are not useful for this type of analysis as there was an inherent analytical noise present in that data that is no longer an issue in

our experience, thus the p-tau₁₈₁ results are untransformed concentration data. For studies that use ADNI GO + ADNI 2 BASELINE CSF biomarker concentration results we recommend the use of the “bridged to 2007” results. As noted in the Summary the raw data can be found in the “ADNI GO and ADNI 2 CSF report”.

Figure 1. Linear regression analysis plots.

Performance assessment for AlzBio3 reagents: 2012 vs 2007



Abeta '07 are ADNI 1 BASELINE CSF results on 12 selected subjects, using Innogenetics AlzBio3 xMAP. Abeta '12 are never before analyzed replicate CSF aliquots (stored at -80°C) from the 12 selected subjects. The analyses done in 2007 were done as one batch that included all ADNI 1 BASELINE CSF samples. The analyses done in 2012 were done as one batch (different lots of reagents and calibrators than used in the 2007 analyses), using Fujirebio/Innogenetics AlzBio3 xMAP immunoassay.

References

1. Olsson A, Vanderstichele H, Andreasen N, DeMeyer G, Wallin A, Holmberg B, Rosengren L, Vanmechelen E, Blennow K: Simultaneous measurement of β amyloid1-42 in CSF by xMAP technology. *Clin Chem* 2005;51:336-345.
2. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Dean R, Siemers E, Potter W, Lee VMY, Trojanowski JQ, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Cerebrospinal Fluid biomarker signature in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Annals of Neurology* 2009, 65:403-413.
3. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Figurski M, Coart E, Blennow K, Soares H, Simon AJ, Lewczuk P, Dean RA, Siemers E, Potter W, Lee, Virginia M-Y, Trojanowski JQ, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Qualification of the analytical and clinical performance of CSF biomarker analyses in ADNI. *Acta Neuropath*, 2011;121:597-609.
4. Kang Ju-Hee, Vanderstichele H, Trojanowski JQ, Shaw LM. Simultaneous analysis of cerebrospinal fluid biomarkers using microsphere-based xMAP multiplex technology for early detection of Alzheimer's disease. *Methods* 2012;56:484-493.

About The Authors

The authors Leslie M Shaw and John Q Trojanowski, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, co-direct the ADNI/UPenn Biomarker Core Laboratory and coauthored this Methods description. For more information please contact Leslie Shaw by phone at 215-662-6575 or email: Les.Shaw@uphs.upenn.edu or John Trojanowski at 215-662-6399 or email: Trojanow@mail.med.upenn.edu.

Notice: This document is presented by the author(s) as a service to ADNI data users. However, users should be aware that no formal review process has vetted this document and that ADNI cannot guarantee the accuracy or utility of this document.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von ADNI, (Shaw und Trojanowski 2010)

6.2.2 ADNI-2: Analyse der zweiten CSF-Biomarker-Charge

ADNI 2: second batch analyses of CSF biomarkers

Leslie M Shaw and John Q Trojanowski

Department of Pathology & Laboratory Medicine and Center for Neurodegenerative Diseases Research, Perelman School of Medicine University of Pennsylvania

Summary

Never before thawed aliquots of all ADNI 2 CSF samples collected between 2/22/2012 and

1/18/2013, and ADNI GO and ADNI 1 CSF samples (collection dates provided in

UPENNBIOMK6), and 37 never before thawed randomly selected replicate aliquots were tested. Two or three of these “re-test” aliquots were included in each run subsequent to the first run. Each calibration standard sample, quality control sample and ADNI study subject sample were run in duplicate according to the manufacturer’s instructions. Each test result is the mean value of the duplicates. The attached “ADNI 1, GO and 2 CSF report” provides details for the analyses including calibrator and quality control samples performance and the raw data for these analyses. The accompanying ADNI 2 2013 CSF $A\beta_{1-42}$, t-tau and p-tau₁₈₁ dataset in .csv file format (UPENNBIOMK6) provides the final set of results following transformation based on 2007 BASELINE ADNI I results, according to the procedure described below, for the 2013 ADNI I, GO and II CSF sample analyses.

Method

The xMAP Luminex platform and Innogenetics/Fujirebio AlzBio3 immunoassay kits were used following the SOP in place at the UPenn/ADNI Biomarker Laboratory, according to the kit manufacturer’s instructions and as described in previous publications (1-4). Analyses were performed in a series of 25 runs using a 96 well plate format, over the time period of January 30 through April 26, 2013. Acceptance criteria as documented in the UPenn/ADNI Biomarker Laboratory SOP were followed for these analyses.

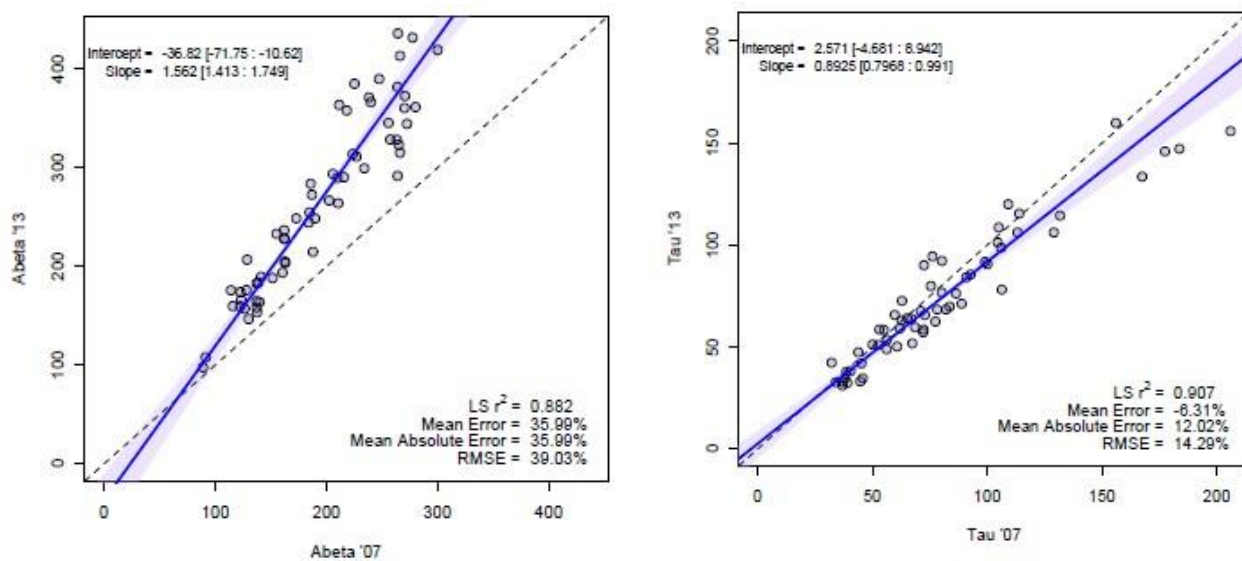
Each of the 25 analytical runs met acceptance criteria for calibrator precision and accuracy (back calculated concentration result vs nominal concentration result) and quality control results were within stated limits (detailed data in “ADNI 1, GO and ADNI 2 CSF report”). Individual sample results were acceptable in all cases except where noted and those are reported as “NA” in the .CSV file “UPENNBIOMK6”. In order to assure cross-sectional comparability of results between these ADNI 1, GO + ADNI 2 subject CSF samples and the earlier 2007 BASELINE CSF biomarker results for ADNI 1 subjects, assessment of the concentrations of $A\beta_{1-42}$, t-tau and p-tau₁₈₁ were performed in a set of 62 never before thawed ADNI 1 patient BASELINE CSF aliquots (these were included in the series

of longitudinal sample sets from 62 ADNI 1 “carryover” subjects). Linear regression analyses (Passing-Bablok) were performed for $A\beta_{1-42}$ and t-tau comparing CSF concentration results obtained in 2013 with those obtained in the analyses performed in 2007 (Figure 1). Correlation results were obtained (R^2 values of 0.882 and 0.907 for $A\beta_{1-42}$ and t-tau₁₈₁, respectively; for $A\beta_{1-42}$ the slope value is 1.562 and y-intercept value is -36.8 pg/mL and for t-tau the slope value is 0.892 and y-intercept is 2.57 pg/mL as summarized in Figure 1). The slope and intercept values were then used to bridge between the 2007 data and the current 2013 CSF concentrations. This was accomplished by solving the equation, $X = (Y-b)/m$ (X is the transformed 2013 result; Y is the raw 2013 result; m is the slope of the regression analysis and b is the Y intercept value of the regression analysis summarized in Figure 1). P-tau₁₈₁ results for the 2007 BASELINE analyses have an inherent analytical noise, no longer an issue in our experience, such that use of a limited number of 2007 aliquot samples, such as n=12, for the “bridging” to 2007 is not useful for this type of analysis. Since we have 62

2007 aliquots in the 2013 data set, we did perform the “bridging” to 2007 since a large enough sample size allows for more accurate capturing the analytical behavior of the full range of ptau₁₈₁ values observed. The Passing-Bablok linear regression was performed ($R^2 = 0.95$, and slope and y-intercept values were 0.437 and 0.0054, respectively). As for $A\beta_{1-42}$ and t-tau the bridging between 2007 data and the 2013 CSF concentrations was achieved by solving the equation, $X = (Y-b)/m$ For studies that use 2013 ADNI 1, GO + ADNI 2 CSF biomarker concentration results, we recommend the use of the “bridged to 2007” results in the .csv file UPENNBIOMK6. As noted in the Summary the raw data can be found in the “ADNI I, GO and ADNI 2 CSF report”, which is a full analytical report for the 25 plate runs.

Figure 1. Linear regression (Passing-Bablok) analysis plots.

Performance assessment for AlzBio3 reagents: 2013 vs 2007



Abeta '07 data are ADNI 1 BASELINE CSF results on 62 selected subjects, using Innogenetics AlzBio3 xMAP immunoassay. Abeta '13 are never before analyzed replicate CSF aliquots (continuously stored at -80 °C) from the 62 subjects. The analyses done in 2007 were done as one batch that included all ADNI 1 BASELINE CSF samples. The analyses done in 2013 were done as one batch (with different lots of reagents and calibrators than used in the 2007 analyses), using Fujire-bio/ Innogenetics AlzBio3 xMAP immunoassay reagents. Shaded areas are the 95% CI for the regression fit line. R² values are from least squares analyses of the data. Slope and intercept values determined using Passing-Bablok linear regression.

References

1. Olsson A, Vanderstichele H, Andreasen N, DeMeyer G, Wallin A, Holmberg B, Rosengren L, Vanmechelen E, Blennow K: Simultaneous measurement of β amyloid1-42 in CSF by xMAP technology. *Clin Chem* 2005;51:336-345.
2. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Dean R, Siemers E, Potter W, Lee VMY, Trojanowski JQ, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Cerebrospinal Fluid biomarker signature in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Annals of Neurology* 2009, 65:403-413.
3. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka, Figurski M, Coart E, Blennow K, Soares H, Simon AJ, Lewczuk P, Dean RA, Siemers E, Potter W, Lee, Virginia M-Y, Trojanowski JQ, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Qualification of the analytical and clinical performance of CSF biomarker analyses in ADNI. *Acta Neuropath*, 2011;121:597-609.
4. Kang Ju-Hee, Vanderstichele H, Trojanowski JQ, Shaw LM. Simultaneous analysis of cerebrospinal fluid biomarkers using microsphere-based xMAP multiplex technology for early detection of Alzheimer's disease. *Methods* 2012;56:484-493.

About The Authors

The authors Leslie M Shaw and John Q Trojanowski, Department of Pathology and Laboratory

Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, co-direct the ADNI/UPenn Biomarker Core Laboratory and coauthored this Methods description. For more information please contact Leslie Shaw by phone at 215-662-6575 or email:

Les.Shaw@uphs.upenn.edu or John Trojanowski at 215-662-6399 or email: Trojanow@mail.med.upenn.edu.

Notice: This document is presented by the author(s) as a service to ADNI data users. However, users should be aware that no formal review process has vetted this document and that ADNI cannot guarantee the accuracy or utility of this document.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von ADNI, (Shaw und Trojanowski 2011)

6.3 SPSS-Output zum Vergleich der soziodemographischen Variablen

Tabelle 20: Vergleich der Mittelwerte Alter in Jahren, ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
ND-KA	D-SSRI	1,847	0,7	0,051	-0,005	3,699
	D-AnA	2,608	0,982	0,049	0,001	5,206
	D-KA	1,98	1,004	0,294	-0,676	4,636
D-SSRI	ND-KA	-1,847	0,7	0,051	-3,699	0,005
	D-AnA	0,761	1,118	1,0	-2,197	3,719
	D-KA	0,133	1,137	1,0	-2,876	3,142
D-AnA	ND-KA	-2,608	0,982	0,049	-5,206	-0,01
	D-SSRI	-0,761	1,118	1,0	-3,719	2,197
	D-KA	-0,628	1,33	1,0	-4,146	2,89
D-KA	ND-KA	-1,98	1,0	0,294	-4,636	0,676
	D-SSRI	-0,133	1,138	1,0	-3,142	2,876
	D-AnA	0,628	1,33	1,0	-2,89	4,146

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 AnA: andere Antidepressivaeinnahme

Tabelle 21: Vergleich Geschlechtsverteilung, ND-KA versus D-SSRI

		ND-KA	D-SSRI	Gesamt
Geschlecht	männlich	334 (62,8%)	61 (43,6%)	395 (58,8%)
	weiblich	198 (37,2%)	79 (56,4%)	277 (41,2%)
Gesamt	männlich und weiblich	532 (100%)	140 (100%)	672 (100%)
	Wert	df	Signifikanz	
	Chi-Quadrat nach Pearson	16,881	1	≤ 0,001

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 df: Freiheitsgrad

Tabelle 22: Vergleich Geschlechtsverteilung, ND-KA versus D-AnA

		ND-KA	D-AnA	Gesamt
Geschlecht	männlich	334 (62,8 %)	37 (58,7 %)	371 (62,4 %)
	weiblich	198 (37,2 %)	26 (41,3 %)	224 (37,6 %)
Gesamt	männlich und weiblich	532 (100 %)	63 (100 %)	595 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	0,394	1	0,53	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 23: Vergleich Geschlechtsverteilung, ND-KA versus D-KA

		ND-KA	D-KA	Gesamt
Geschlecht	männlich	334 (62,8 %)	28 (46,7 %)	362 (61,1 %)
	weiblich	198 (37,2 %)	32 (53,3 %)	230 (38,9 %)
Gesamt	männlich und weiblich	532 (100 %)	60 (100 %)	592 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	5,894	1	0,015	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 24: Vergleich Geschlechtsverteilung, D-SSRI versus D-AnA

		D-SSRI	D-AnA	Gesamt
Geschlecht	männlich	61 (43,6 %)	37 (58,7 %)	98 (48,3%)
	weiblich	79 (56,4%)	26 (41,3 %)	105 (51,7%)
Gesamt	männlich und weiblich	140 (100 %)	63 (100 %)	203 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	3,998	1	0,046	

D: Vorgeschichte einer Depression, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 AnA: andere Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 25: Vergleich Geschlechtsverteilung, D-SSRI versus D-KA

		D-SSRI	D-KA	Gesamt
Geschlecht	männlich	61 (43,6 %)	28 (46,7 %)	89 (44,5 %)
	weiblich	79 (56,4%)	32 (53,3 %)	111 (55,5 %)
Gesamt	männlich und weiblich	140 (100 %)	60 (100 %)	200 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	0,163	1	0,686	

D: Vorgeschichte einer Depression, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, KA: keine Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 26: Vergleich Geschlechtsverteilung, D-AnA versus D-KA

		D-AnA	D-KA	Gesamt
Geschlecht	männlich	37 (58,7 %)	28 (46,7 %)	65 (52,8 %)
	weiblich	26 (41,3 %)	32 (53,3 %)	58 (47,2 %)
Gesamt	männlich und weiblich	63 (100 %)	60 (100 %)	123 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	1,795	1	0,18	

D: Vorgeschichte einer Depression, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KA: keine Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 27: Vergleich Diagnose zur *Baseline*, ND-KA versus D-SSRI

		ND-KA	D-SSRI	Gesamt
Diagnose zur <i>Baseline</i>	KN	137 (25,8 %)	12 (8,6 %)	149 (22,2 %)
	MCI	301 (56,6 %)	82 (58,6 %)	383 (57 %)
	AD	94 (17,7 %)	46 (32,9 %)	140 (20,8 %)
Gesamt		532 (100 %)	140 (100 %)	672 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	27,104	2	<0,001	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, df: Freiheitsgrad

Tabelle 28: Vergleich Diagnose zur *Baseline*, ND-KA versus D-AnA

		ND-KA	D-AnA	Gesamt
Diagnose zur <i>Baseline</i>	KN	137 (25,8 %)	4 (6,3 %)	141 (23,7 %)
	MCI	301 (56,6 %)	44 (69,8 %)	345 (58 %)
	AD	94 (17,7 %)	15 (23,8 %)	109 (18,3 %)
Gesamt		532 (100 %)	63 (100 %)	595 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	11,817	2	0,003	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KN: kognitiv gesund,
 MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, df: Freiheitsgrad

Tabelle 29: Vergleich Diagnose zur *Baseline*, ND-KA versus D-KA

		ND-KA	D-KA	Gesamt
Diagnose zur <i>Baseline</i>	KN	137 (25,8 %)	12 (20 %)	149 (25,2 %)
	MCI	301 (56,6 %)	37 (61,7 %)	338 (57,1 %)
	AD	94 (17,7 %)	11 (18,3 %)	105 (17,7 %)
Gesamt		532 (100 %)	60 (100 %)	592 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	0,967	2	0,617	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*,
 AD: Alzheimer-Demenz, df: Freiheitsgrad

Tabelle 30: Vergleich Diagnose zur *Baseline*, D-SSRI versus D-AnA

		D-SSRI	D-AnA	Gesamt
Diagnose zur <i>Baseline</i>	KN	12 (8,6 %)	4 (6,3 %)	16 (7,9%)
	MCI	82 (58,6 %)	44 (69,8)	126 (62,1 %)
	AD	46 (32,9 %)	15 (23,8 %)	61 (30 %)
Gesamt		140 (100 %)	63 (100 %)	203 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	2,345	2	0,31	

D: Vorgeschichte einer Depression, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*,
 AD: Alzheimer-Demenz, df: Freiheitsgrad

Tabelle 31: Vergleich Diagnose zur *Baseline*, D-SSRI versus D-KA

		D-SSRI	D-KA	Gesamt
Diagnose zur <i>Baseline</i>	KN	12 (8,6 %)	12 (20 %)	24 (12 %)
	MCI	82 (58,6 %)	37 (61,7 %)	119 (59,5 %)
	AD	46 (32,9 %)	11 (18,3 %)	57 (28,5 %)
Gesamt		140 (100 %)	60 (100 %)	200 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	7,748	2	0,021	

D: Vorgeschichte einer Depression, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, KA: keine Antidepressiva-einnahme, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, df: Freiheitsgrad

Tabelle 32: Vergleich Diagnose zur *Baseline*, D-AnA versus D-KA

		D-AnA	D-KA	Gesamt
Diagnose zur <i>Baseline</i>	KN	4 (6,3 %)	12 (20 %)	16 (13 %)
	MCI	44 (69,8 %)	37 (61,7 %)	81 (65,9 %)
	AD	15 (23,8 %)	11 (18,3 %)	26 (21,1 %)
Gesamt		63 (100 %)	60 (100 %)	123 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	5,15	2	0,076	

D: Vorgeschichte einer Depression, AnA: andere Antidepressiva-einnahme, KA: keine Antidepressiva-einnahme, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, AD: Alzheimer-Demenz, df: Freiheitsgrad

Tabelle 33: Vergleich ApoE4-Status zur *Baseline*, ND-KA versus D-SSRI

		ND-KA	D-SSRI	Gesamt
ApoE-Status	Kein ApoE-ε4-Allel	269 (51,7 %)	68 (50,4 %)	337 (51,5 %)
	1 ApoE-ε4-Allel	202 (38,8 %)	53 (39,3 %)	255 (38,9 %)
	2 ApoE-ε4-Allele	49 (9,4 %)	14 (10,4 %)	63 (9,6 %)
Gesamt		520 (100 %)	135 (100 %)	655 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	0,143	2	0,931	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KA: keine Antidepressiva-einnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, ApoE: Apolipoprotein-E, df: Freiheitsgrad

Tabelle 34: Vergleich ApoE4-Status zur *Baseline*, ND-KA versus D-AnA

		ND-KA	D-AnA	Gesamt
ApoE-Status	Kein Apo-ε4-Allel	269 (51,7 %)	22 (34,9 %)	291 (49,9 %)
	1 ApoE-ε4-Allel	202 (38,8 %)	24 (38,1 %)	226 (38,8 %)
	2 ApoE-ε4-Allele	49 (9,4 %)	17 (27 %)	66 (11,3 %)
Gesamt		520 (100 %)	63 (100 %)	583 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	18,497	2	< 0,001	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, AnA: andere Antidepressivaeinnahme,
 ApoE: Apolipoprotein-E, df: Freiheitsgrad

Tabelle 35: Vergleich ApoE4-Status zur *Baseline*, ND-KA versus D-KA

		ND-KA	D-KA	Gesamt
ApoE-Status	Kein Apo-ε4-Allel	269 (51,7 %)	29 (49,2 %)	298 (51,5 %)
	1 ApoE-ε4-Allel	202 (38,8 %)	20 (33,9 %)	222 (38,3 %)
	2 ApoE-ε4-Allele	49 (9,4 %)	10 (16,9 %)	59 (10,2%)
Gesamt		520 (100 %)	59 (100 %)	579 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	3,352	2	0,187	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, ApoE: Apolipoprotein-E, df: Freiheitsgrad

Tabelle 36: Vergleich ApoE4-Status zur *Baseline*, D-SSRI versus D-AnA

		D-SSRI	D-AnA	Gesamt
ApoE-Status	Kein ApoE-ε4-Allel	68 (50,4 %)	22 (34,9 %)	90 (45,5 %)
	1 ApoE-ε4-Allel	53 (39,3 %)	24 (38,1 %)	77 (38,9 %)
	2 ApoE-ε4-Allele	14 (10,4 %)	17 (27 %)	31 (15,7 %)
Gesamt		135 (100 %)	63 (100 %)	198 (100%)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	9,843	2	0,007	

D: Vorgeschichte einer Depression, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 AnA: andere Antidepressivaeinnahme, ApoE: Apolipoprotein-E, df: Freiheitsgrad

Tabelle 37: Vergleich ApoE4-Status zur *Baseline*, D-SSRI versus D-KA

		D-SSRI	D-KA	Gesamt
ApoE-Status	Kein ApoE-ε4-Allel	68 (50,4 %)	29 (49,2 %)	97 (50 %)
	1 ApoE-ε4-Allel	53 (39,3 %)	20 (33,9 %)	73 (37,6 %)
	2 ApoE-ε4-Allele	14 (10,4 %)	10 (16,9 %)	24 (12,4 %)
Gesamt		135 (100 %)	59 (100 %)	194 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	1,762	2	0,414	

D: Vorgeschichte einer Depression, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, KA: keine Antidepressivaeinnahme, ApoE: Apolipoprotein-E, df: Freiheitsgrad

Tabelle 38: Vergleich ApoE4-Status zur *Baseline*, D-AnA versus D-KA

		D-AnA	D-KA	Gesamt
ApoE-Status	Kein Apo-ε4-Allel	22 (34,9 %)	29 (49,2 %)	51 (41,8 %)
	1 ApoE-ε4-Allel	24 (38,1 %)	20 (33,9 %)	44 (36,1 %)
	2 ApoE-ε4-Allele	17 (27 %)	10 (16,9 %)	27 (22,1 %)
Gesamt		63 (100 %)	59 (100 %)	122 (100 %)
	Wert	df	Signifikanz	
Chi-Quadrat nach Pearson	3,011	2	0,222	

D: Vorgeschichte einer Depression, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KA: keine Antidepressivaeinnahme, ApoE: Apolipoprotein-E, df: Freiheitsgrad

Tabelle 39: Vergleich der Mittelwerte, Bildung in Jahren, ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
ND-KA	D-SSRI	0,129	0,271	1,0	-0,59	0,85
	D-AnA	-0,787	0,38	0,232	-1,79	0,22
	D-KA	-0,716	0,388	0,394	-1,74	0,31
D-SSRI	ND-KA	-0,129	0,271	1,0	-0,85	0,59
	D-AnA	-0,916	0,433	0,207	-2,06	0,23
	D-KA	-0,85	0,44	0,33	-2,01	0,32
D-AnA	ND-KA	0,787	0,38	0,232	-0,22	1,79
	D-SSRI	0,916	0,433	0,207	-0,23	2,06
	D-KA	0,71	0,514	1,0	-1,29	1,43
D-KA	ND-KA	0,716	0,388	0,394	-0,31	1,74
	D-SSRI	0,845	0,44	0,33	-0,32	2,01
	D-AnA	-0,071	0,514	1,0	-1,43	1,29

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 AnA: andere Antidepressivaeinnahme

Tabelle 40: Vergleich Familienstand zur *Baseline*, ND-KA versus D-SSRI

		ND-KA	D-SSRI	Gesamt
Familienstand zur <i>Baseline</i>	Verheiratet	425 (79,9 %)	114 (81,4 %)	539 (80,2 %)
	Verwitwet	45 (8,5 %)	18 (12,9 %)	63 (9,4 %)
	Getrennt	43 (8,1 %)	3 (2,1 %)	46 (6,8 %)
	Nie verheiratet	16 (3 %)	4 (2,9 %)	20 (3 %)
	Unbekannt	3 (0,6 %)	1 (0,7 %)	4 (0,6 %)
Gesamt		532 (100 %)	140 (100 %)	672 (100 %)
		Wert	df	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson		8,083	4	0,089

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 df: Freiheitsgrad

Tabelle 41: Vergleich Familienstand zur *Baseline*, ND-KA versus D-AnA

		ND-KA	D-AnA	Gesamt
Familienstand zur <i>Baseline</i>	Verheiratet	425 (79,9 %)	51 (81 %)	476 (80 %)
	Verwitwet	45 (8,5 %)	4 (6,3 %)	49 (8,2 %)
	Getrennt	43 (8,1 %)	7 (11,1 %)	50 (8,4 %)
	Nie verheiratet	16 (3 %)	1 (1,6 %)	17 (2,9 %)
	Unbekannt	3 (0,6 %)	0 (0 %)	3 (0,5 %)
Gesamt		532 (100 %)	63 (100 %)	595 (100 %)
		Wert	df	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson		1,68	4	0,794

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
KA: keine Antidepressivaeinnahme, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 42: Vergleich Familienstand zur *Baseline*, ND-KA versus D-KA

		ND-KA	D-KA	Gesamt
Familienstand zur <i>Baseline</i>	Verheiratet	425 (79,9 %)	44 (73,3 %)	469 (79,2 %)
	Verwitwet	45 (8,5 %)	2 (3,3 %)	47 (7,9 %)
	Getrennt	43 (8,1 %)	11 (18,3 %)	54 (9,1 %)
	Nie verheiratet	16 (3 %)	3 (5 %)	19 (3,2 %)
	Unbekannt	3 (0,6 %)	0 (0 %)	3 (0,5 %)
Gesamt		532 (100 %)	60 (100 %)	592 (100 %)
		Wert	df	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson		9,293	4	0,054

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
KA: keine Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 43: Vergleich Familienstand zur *Baseline*, D-SSRI versus D-AnA

		D-SSRI	D-AnA	Gesamt
Familienstand zur <i>Baseline</i>	Verheiratet	114 (81,4 %)	51 (81 %)	165 (81,3 %)
	Verwitwet	18 (12,9 %)	4 (6,3 %)	22 (10,8 %)
	Getrennt	3 (2,1 %)	7 (11,1 %)	10 (4,9 %)
	Nie verheiratet	4 (2,9 %)	1 (1,6 %)	5 (2,5 %)
	Unbekannt	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,5%)
Gesamt		140 (100 %)	63 (100 %)	203 (100 %)
		Wert	df	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson		9,528	4	0,049

D: Vorgeschichte einer Depression, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
AnA: andere Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 44: Vergleich Familienstand zur *Baseline*, D-SSRI versus D-KA

		D-SSRI	D-KA	Gesamt
Familienstand zur <i>Baseline</i>	Verheiratet	114 (81,4 %)	44 (73,3 %)	158 (79 %)
	Verwitwet	18 (12,9 %)	2 (3,3 %)	20 (10 %)
	Getrennt	3 (2,1 %)	11 (18,3 %)	14 (7 %)
	Nie verheiratet	4 (2,9 %)	3 (5 %)	7 (3,5 %)
	Unbekannt	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Gesamt		140 (100 %)	60 (100 %)	200 (100 %)
		Wert	df	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson		20,865	4	<0,001

D: Vorgeschichte einer Depression, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, KA: keine Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 45: Vergleich Familienstand zur *Baseline*, D-AnA versus D-KA

		D-AnA	D-KA	Gesamt
Familienstand zur <i>Baseline</i>	Verheiratet	51 (81 %)	44 (73,3 %)	95 (77,2 %)
	Verwitwet	4 (6,3 %)	2 (3,3 %)	6 (4,9 %)
	Getrennt	7 (11,1 %)	11 (18,3 %)	18 (14,6 %)
	Nie verheiratet	1 (1,6 %)	3 (5 %)	4 (3,3 %)
	Unbekannt	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gesamt		63 (100 %)	60 (100 %)	123 (100 %)
		Wert	df	Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson		3	3	0,392

D: Vorgeschichte einer Depression, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, KA: keine Antidepressivaeinnahme, df: Freiheitsgrad

Tabelle 46: Vergleich der Mittelwerte, GDS-Wert, ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
ND-KA	D-SSRI	-0,834	0,127	<0,001	-1,17	-0,5
	D-AnA	-0,898	0,178	<0,001	-1,37	-0,43
	D-KA	-0,406	0,182	0,155	-0,89	0,07
D-SSRI	ND-KA	0,834	0,127	<0,001	0,5	1,17
	D-AnA	-0,064	0,202	1,0	-0,6	0,47
	D-KA	0,429	0,206	0,226	-0,12	0,97
D-AnA	ND-KA	0,898	0,178	<0,001	0,43	1,37
	D-SSRI	0,64	0,202	1,0	-0,47	0,6
	D-KA	0,493	0,241	0,245	-0,14	1,13
D-KA	ND-KA	0,406	0,182	0,155	-0,07	0,89
	D-SSRI	-0,429	0,206	0,226	-0,97	0,12
	D-AnA	-0,493	0,241	0,245	-1,13	0,14

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 AnA: andere Antidepressivaeinnahme, GDS: Geriatriische Depressionsskala

Tabelle 47: Vergleich der Mittelwerte, RAVLT- *forgetting*, ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
ND-KA	D-SSRI	0,234	0,253	1,0	-0,44	0,9
	D-AnA	0,905	0,353	0,063	-0,03	1,84
	D-KA	-0,26	0,364	1,0	-1,22	0,7
D-SSRI	ND-KA	-0,234	0,253	1,0	-0,9	0,44
	D-AnA	0,672	0,403	0,576	-0,39	1,74
	D-KA	-0,494	0,412	1,0	-1,58	0,6
D-AnA	ND-KA	-0,905	0,353	0,63	-1,84	0,03
	D-SSRI	-0,672	0,403	0,576	-1,74	0,39
	D-KA	-1,165	0,48	0,093	-2,44	0,1
D-KA	ND-KA	0,26	0,364	1,0	-0,7	1,22
	D-SSRI	0,494	0,412	1,0	-0,6	1,58
	D-AnA	1,165	0,48	0,093	-0,1	2,44

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
 AnA: andere Antidepressivaeinnahme, RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

6.4 SPSS-Output und Mittelwerte der Liquoruntersuchungen

6.4.1 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau₁₈₁ und sAPP- β

Zu Fragestellung 5a)

Bestehen Unterschiede bei für AD relevante Liquorbiomarker, insbesondere bei Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen zwischen älteren Menschen mit und ohne Vorgeschichte einer Depression?

Tabelle 48: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , KN/MCI-D versus KN/MCI-ND mittels ANOVA

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI- ND-KA	438	190,961	61,202	185,213	196,709
KN/MCI- D	191	180,244	63,209	171,222	189,266
gesamt	629	187,707	61,965	182,855	192,559
ANOVA					
	Quadrat- summe	df	F	Signifikanz	
Zwischen den Gruppen	15276,37	1	15276,37	0,046	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse, df: Freiheitsgrad

Tabelle 49: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , AD-D versus AD-ND mittels ANOVA

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
AD-ND- KA	94	137,921	37,476	130,246	145,597
AD-D	72	141,324	40,363	131,839	150,809
gesamt	166	139,397	38,672	133,471	145,323
	Quadrat- summe	df	F	Signifikanz	
Zwischen den Gruppen	471,961	1	0,314	0,576	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme,
ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse, df: Freiheitsgrad

Tabelle 50: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte t-Tau, KN/MCI-D versus KN/MCI-ND mittels ANOVA

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Unter- grenze	Obergrenze
KN/MCI- ND-KA	427	87,85	54,277	82,688	93,013
KN/MCI-D	179	90,455	53,327	82,589	98,32
gesamt	606	88,62	53,967	84,314	92,925
	Quadrat- summe	df	F	Signifikanz	
Zwischen den Gruppen	855,505	1	0,293	0,588	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv
gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, t-Tau: total-Tau,
ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse, df: Freiheitsgrad

Tabelle 51: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte t-Tau, AD-D versus AD-ND mittels ANOVA

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
AD-ND- KA	92	130,63	63,014	117,581	143,68
AD-D	67	118,218	49,309	106,191	130,245
gesamt	159	125,4	57,796	116,347	134,453
	Quadrat- summe	df	F	Signifikanz	
Zwischen den Gruppen	5972,91	1	1,797	0,182	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, t-Tau: total-Tau,
ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse, df: Freiheitsgrad

Tabelle 52: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte p-Tau₁₈₁, KN/MCI-D versus KN/MCI-ND mittels ANOVA

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Unter- grenze	Obergrenze
KN/MCI- ND-KA	437	32,347	19,756	30,49	34,204
KN/MCI-D	191	35,464	20,21	32,579	28,348
gesamt	628	33,295	19,93	31,733	34,857
	Quadrat- summe	df	F	Signifikanz	
Zwischen den Gruppen	1291,275	1	3,262	0,071	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv
gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, p-Tau₁₈₁: Phospho-Tau₁₈₁,
ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse, df: Freiheitsgrad

Tabelle 53: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte p-Tau₁₈₁, AD-D versus AD-ND mittels ANOVA

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
AD-ND- KA	94	49,881	28,07	44,133	55,631
AD-D	72	45,008	23,168	39,564	50,453
gesamt	166	47,768	26,095	43,769	51,767
	Quadrat- summe	df	F	Signifikanz	
Zwischen den Gruppen	968,387	1	1,426	0,234	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, p-Tau₁₈₁: Phospho-Tau₁₈₁,
ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse, df: Freiheitsgrad

Tabelle 54: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte sAPP- β , KN/MCI-D versus KN/MCI-ND mittels ANOVA

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Unter- grenze	Obergrenze
KN/MCI- ND-KA	210	4087,97	1475,416	3887,25	4288,68
KN/MCI- D	68	4209,12	1369,026	3877,74	4540,49
gesamt	278	4117,6	1448,626	3946,57	4288,64
	Quadratsumme	df	F	Signifikanz	
Zwischen den Gruppen	753940,854	1	0,358	0,55	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv
gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme,
sAPP- β : *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β* , ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse, df: Freiheitsgrad

Tabelle 55: Mittelwerte und Vergleich der Mittelwerte sAPP- β , AD-D versus AD-ND mittels ANOVA

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
AD- ND-KA	45	4041,47	1445,971	3607,05	4475,88
AD-D	38	3819,08	1128,841	3448,04	4190,12
gesamt	83	3939,65	1307,408	3654,17	4225,13
	Quadratsumme	df	F	Signifikanz	
Zwischen den Grup- pen	1018918,904	1	0,593	0,443	

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,

AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme,

sAPP- β : *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β* , ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse, df: Freiheitsgrad

6.4.2 Einfluss der Vorgeschichte einer Depression auf die Liquorbiomarker Amyloid- β_{1-42} , t-Tau, p-Tau₁₈₁ und sAPP- β in Abhängigkeit von unter- schiedlicher antidepressiver Medikation

Zu Fragestellung 5b)

Bestehen Unterschiede bei für AD relevante Liquorbiomarker, insbesondere bei Amyloid- β_{1-42} -Konzentrationen, zwischen älteren Menschen in Abhängigkeit von unterschiedlicher Behandlung mit Antidepressiva, insbesondere im Vergleich zu einer Behandlung mit SSRIs.

Tabelle 56: Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , KN/MCI: ND-KA, D-SSRI, D-AnA, D-KA

Gruppe	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI- ND-KA	438	190,961	61,202	185,183	196,739
KN/MCI-D- SSRI	94	183,228	66,162	170,755	195,701
KN/MCI-D- AnA	48	161,367	53,182	143,912	178,821
KN/MCI-D- KA	49	193,012	63,437	175,737	210,288
gesamt	629	187,707	61,965		

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv ge-
sund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme,

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme

Tabelle 57: Vergleich der Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , KN/MCI: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc T-Tests der ANOVA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI-ND-KA	KN/MCI-D-SSRI	7,734	7	1,0	-10,793	26,26
	KN/MCI-D-AnA	29,595	9,363	0,01	4,814	54,375
	KN/MCI-D-KA	-2,051	9,276	1,0	-26,602	22,5
KN/MCI-D-SSRI	KN/MCI-ND-KA	7,734	7	1,0	-26,26	10,793
	KN/MCI-D-AnA	21,861	10,924	0,275	-7,053	50,775
	KN/MCI-D-KA	-9,785	10,85	1,0	-38,502	18,933
KN/MCI-D-AnA	KN/MCI-ND-KA	-29,595	9,363	0,01	-54,375	-4,814
	KN/MCI-D-SSRI	-21,861	10,924	0,275	-50,775	7,052
	KN/MCI-D-KA	-31,646	12,506	0,07	-64,744	1,453
KN/MCI-D-KA	KN/MCI-ND-KA	2,051	9,276	1,0	-22,5	26,602
	KN/MCI-D-SSRI	9,785	10,85	1,0	-18,933	38,502
	KN/MCI-D-AnA	31,646	12,506	0,07	-1,453	64,744

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse

Tabelle 58: Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , AD: ND-KA, D-SSRI, D-AnA, D-KA

Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
AD-ND-KA	94	137,921	37,475	130,106	145,736
AD-D-SSRI	46	134,391	30,532	123,22	145,563
AD-D-AnA	15	160,427	65,171	140,863	179,99
AD-D-KA	11	144,264	25,461	121,418	167,109
gesamt	166	139,397	38,672		

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme

Tabelle 59: Vergleich der Mittelwerte Amyloid- β_{1-42} , AD: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc T-Tests der ANOVA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
AD-ND-KA	AD-D-SSRI	3,53	6,904	1,0	-14,911	21,971
	AD-D-AnA	-22,505	10,668	0,219	-51	5,99
	AD-D-KA	-6,342	12,227	1,0	-39,001	26,317
AD-D-SSRI	AD-ND-KA	-3,53	6,904	1,0	-21,971	14,911
	AD-D-AnA	-26,035	11,409	0,143	-56,508	4,438
	AD-D-KA	-9,872	12,878	1,0	-44,271	24,529
AD-D-AnA	AD-ND-KA	22,505	10,668	0,219	-5,99	51
	AD-D-SSRI	26,035	11,409	0,143	-4,438	56,508
	AD-D-KA	16,163	15,231	1,0	-24,52	56,847
AD-D-KA	AD-ND-KA	6,342	12,227	1,0	-26,317	39,001
	AD-D-SSRI	9,872	12,878	1,0	-24,526	44,271
	AD-D-AnA	-16,163	15,231	1,0	-56,847	24,52

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme,
 SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme,
 ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse

Tabelle 60: Mittelwerte t-Tau, KN/MCI: ND-KA, D-SSRI, D-AnA, D-KA

Gruppe	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI- ND-KA	427	87,85	54,277	82,711	92,989
KN/MCI-D- SSRI	45	88,428	54,729	77,17	99,67
KN/MCI-D- AnA	45	90,74	46,492	74,91	106,57
KN/MCI-D- KA	89	94,178	57,702	78,34	110,0
gesamt	606	88,62	53,967		

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, t-Tau: total-Tau

Tabelle 61: Vergleich der Mittelwerte t-Tau, KN/MCI: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc T-Tests der ANOVA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI-ND-KA	KN/MCI-D-SSRI	-0,577	6,3	1,0	-17,256	16,101
	KN/MCI-D-AnA	-2,89	8,475	1,0	-25,323	19,543
	KN/MCI-D-KA	-6,327	8,475	1,0	-28,76	16,106
KN/MCI-D-SSRI	KN/MCI-ND-KA	0,578	6,301	1,0	-16,101	17,256
	KN/MCI-D-AnA	-2,312	9,891	1,0	-28,493	23,869
	KN/MCI-D-KA	-5,75	9,891	1,0	-31,931	20,431
KN/MCI-D-AnA	KN/MCI-ND-KA	2,89	8,475	1,0	-19,543	25,323
	KN/MCI-D-SSRI	2,312	9,891	1,0	-23,869	28,493
	KN/MCI-D-KA	-3,438	11,4	1,0	-33,613	26,737
KN/MCI-D-KA	KN/MCI-ND-KA	6,327	8,475	1,0	-16,106	28,76
	KN/MCI-D-SSRI	5,75	9,89	1,0	-20,431	31,931
	KN/MCI-D-AnA	3,438	11,4	1,0	-26,737	33,613

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, t-Tau: total-Tau, ANOVA: einfaktorische Varianzanalyse

Tabelle 62: Mittelwerte t-Tau, AD: ND-KA, D-SSRI, D-AnA, D-KA

Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
AD-ND-KA	92	130,63	63,014	118,715	142,545
AD-D-SSRI	44	123,055	49,962	105,825	140,284
AD-D-AnA	15	108,92	50,637	79,412	138,428
AD-D-KA	8	109,05	45,098	68,644	149,456
gesamt	159	125,4	57,796		

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, t-Tau: total-Tau

Tabelle 63: Vergleich der Mittelwerte t-Tau, AD: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc T-Tests der ANOVA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
AD-ND-KA	AD-D-SSRI	7,576	10,604	1,0	-20,765	35,917
	AD-D-AnA	21,71	16,11	1,0	-21,343	64,765
	AD-D-KA	21,58	21,325	1,0	-35,413	78,574
AD-D-SSRI	AD-ND-KA	-7,576	10,604	1,0	-35,917	20,765
	AD-D-AnA	14,135	17,298	1,0	-32,095	60,364
	AD-D-KA	14,005	22,237	1,0	-45,424	73,433
AD-D-AnA	AD-ND-KA	-21,71	16,11	1,0	-64,765	21,344
	AD-D-SSRI	-14,135	17,298	1,0	-60,364	32,095
	AD-D-KA	-0,13	25,329	1,0	-67,822	67,562
AD-D-KA	AD-ND-KA	-21,58	21,325	1,0	-78,574	35,413
	AD-D-SSRI	-14,005	22,237	1,0	-73,433	45,424
	AD-D-AnA	0,13	25,329	1,0	-67,562	67,822

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme,
 SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme,
 t-Tau: total-Tau, ANOVA: einfaktorische Varianzanalyse

Tabelle 64: Mittelwerte p-Tau₁₈₁, KN/MCI: ND-KA, D-SSRI, D-AnA, D-KA

Gruppe	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI- ND-KA	437	32,347	19,756	30,477	34,217
KN/MCI-D- SSRI	94	33,802	20,055	29,77	37,834
KN/MCI-D- AnA	48	36,923	19,726	31,281	42,565
KN/MCI-D- KA	49	37,222	21,115	31,638	42,807
gesamt	628	33,295	19,93		

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressiva-einnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressiva-einnahme, p-Tau₁₈₁: Phospho-Tau₁₈₁

Tabelle 65: Vergleich der Mittelwerte p-Tau₁₈₁, KN/MCI: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc T-Tests der ANOVA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI-ND-KA	KN/MCI-D-SSRI	-1,456	2,263	1,0	-7,445	4,535
	KN/MCI-D-AnA	-4,576	3,027	0,787	-12,587	3,435
	KN/MCI-D-KA	-4,876	2,999	0,627	-12,813	3,062
KN/MCI-D-SSRI	KN/MCI-ND-KA	1,455	2,263	1,0	-4,535	7,445
	KN/MCI-D-AnA	-3,121	3,531	1,0	-12,467	6,226
	KN/MCI-D-KA	-3,42	3,507	1,0	-12,703	5,863
KN/MCI-D-AnA	KN/MCI-ND-KA	4,576	3,027	0,787	-3,435	12,587
	KN/MCI-D-SSRI	3,121	3,531	1,0	-6,226	12,467
	KN/MCI-D-KA	-0,3	4,042	1,0	-10,999	10,4
KN/MCI-D-KA	KN/MCI-ND-KA	4,876	2,999	0,627	-3,062	12,813
	KN/MCI-D-SSRI	3,42	3,507	1,0	-5,863	12,703
	KN/MCI-D-AnA	0,3	4,042	1,0	-10,4	10,999

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, p-Tau₁₈₁: Phospho-Tau₁₈₁, ANOVA: einfaktorische Varianzanalyse

Tabelle 66: Mittelwerte p-Tau₁₈₁, AD: ND-KA, D-SSRI, D-AnA, D-KA

Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
AD-ND-KA	94	49,882	28,07	44,541	55,222
AD-D-SSRI	46	45,137	20,486	37,503	52,771
AD-D-AnA	15	45,213	31,948	31,844	58,582
AD-D-KA	11	44,19	22,2	28,579	59,802
gesamt	166	47,768	26,096		

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, p-Tau₁₈₁: Phospho-Tau₁₈₁

Tabelle 67: Vergleich der Mittelwerte p -Tau₁₈₁, AD: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc T-Tests der ANOVA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
AD-ND-KA	AD-D-SSRI	4,745	4,718	1,0	-7,857	17,347
	AD-D-AnA	4,669	7,29	1,0	-14,804	24,141
	AD-D-KA	5,691	8,356	1,0	-16,627	28,009
AD-D-SSRI	AD-ND-KA	-4,745	4,718	1,0	-17,347	7,857
	AD-D-AnA	-0,764	7,796	1,0	-20,9	20,747
	AD-D-KA	0,946	8,8	1,0	-22,56	24,452
AD-D-AnA	AD-ND-KA	-4,669	7,29	1,0	-24,141	14,804
	AD-D-SSRI	0,076	7,796	1,0	-20,747	20,9
	AD-D-KA	1,022	10,408	1,0	-26,779	28,823
AD-D-KA	AD-ND-KA	-5,691	8,356	1,0	-28,009	16,627
	AD-D-SSRI	-0,946	8,8	1,0	-24,452	22,56
	AD-D-AnA	-1,022	10,408	1,0	-28,823	26,779

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
 AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme,
 SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme,
 p -Tau₁₈₁: Phospho-Tau₁₈₁, ANOVA: einfaktorische Varianzanalyse

Tabelle 68: Mittelwerte sAPP- β , KN/MCI: ND-KA, D-SSRI, D-AnA, D-KA

Gruppe	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI- ND-KA	210	4087,967	1475,416	3890,573	4285,361
KN/MCI- D-SSRI	27	4074,148	1184,659	3523,643	4624,654
KN/MCI- D-AnA	20	4120,6	1662,997	3480,97	4760,23
KN/MCI- D-KA	21	4466,952	1313,287	3842,738	5091,167
gesamt	278	4117,6	1448,626		

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, sAPP- β : *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β*

Tabelle 69: Vergleich der Mittelwerte sAPP- β , KN/MCI: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc T-Tests der ANOVA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
KN/MCI-ND-KA	KN/MCI-D-SSRI	13,82	297,068	1,0	-775,65	803,29
	KN/MCI-D-AnA	-32,63	340,026	1,0	-936,27	871,0
	KN/MCI-D-KA	-378,99	332,552	1,0	-1262,76	504,79
KN/MCI-D-SSRI	KN/MCI-ND-KA	-13,82	297,068	1,0	-803,29	775,65
	KN/MCI-D-AnA	-46,45	428,672	1,0	-1185,67	1092,77
	KN/MCI-D-KA	-392,8	422,768	1,0	-1516,33	730,72
KN/MCI-D-AnA	KN/MCI-ND-KA	32,63	340,026	1,0	-871,0	936,27
	KN/MCI-D-SSRI	46,45	428,672	1,0	-1092,77	1185,67
	KN/MCI-D-KA	-346,35	453,984	1,0	-1552,84	860,13
KN/MCI-D-KA	KN/MCI-ND-KA	378,99	332,552	1,0	-504,79	1262,76
	KN/MCI-D-SSRI	392,8	422,768	1,0	-730,72	1516,33
	KN/MCI-D-AnA	346,35	453,984	1,0	-860,13	1552,84

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression, KN: kognitiv gesund, MCI: *Mild cognitive impairment*, KA: keine Antidepressivaeinnahme, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme, sAPP- β : *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β* , ANOVA: einfaktorische Varianzanalyse

Tabelle 70: Mittelwerte sAPP- β , AD: ND-KA, D-SSRI, D-AnA, D-KA

Gruppe	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
AD-ND- KA	45	4041,467	1445,97	3651,599	4431,334
AD-D- SSRI	28	3978,214	1181,998	3483,967	4472,461
AD-D-AnA	4	3275,25	366,953	1967,596	4582,904
AD-D-KA	6	3439,0	1119,23	2371,305	4506,695
gesamt	83	3939,65	1307,408		

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,

AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme,

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme,

sAPP- β : *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β*

Tabelle 71: Vergleich der Mittelwerte sAPP- β , AD: ND-KA versus D-SSRI versus D-AnA versus D-KA mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc T-Tests der ANOVA

Gruppe	versus	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
AD-ND-KA	AD-D-SSRI	63,25	316,263	1,0	-792,65	919,16
	AD-D-AnA	766,22	685,541	1,0	-1089,07	2621,51
	AD-D-KA	602,47	571,051	1,0	-942,98	2147,91
AD-D-SSRI	AD-ND-KA	-63,25	316,263	1,0	-919,16	792,65
	AD-D-AnA	702,96	702,324	1,0	-1197,75	2603,68
	AD-D-KA	539,21	591,094	1,0	-1060,47	2138,9
AD-D-AnA	AD-ND-KA	-766,22	685,541	1,0	-2621,51	1089,07
	AD-D-SSRI	702,96	702,324	1,0	-2603,68	1197,75
	AD-D-KA	-163,75	848,137	1,0	-2459,08	2131,58
AD-D-KA	AD-ND-KA	-602,47	571,051	1,0	-2147,91	942,98
	AD-D-SSRI	-539,21	591,094	1,0	-2138,9	1060,47
	AD-D-AnA	163,75	848,137	1,0	-2131,58	2459,08

ND: keine Vorgeschichte einer Depression, D: Vorgeschichte einer Depression,
AD: Alzheimer-Demenz, KA: keine Antidepressivaeinnahme,
SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, AnA: andere Antidepressivaeinnahme,
sAPP- β : *soluble Amyloid-Precursor-Protein- β* , ANOVA: einfaktorielle Varianzanalyse

7. Literaturverzeichnis

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC (2011): The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease *Alzheimer's Dement.* 7, 270–279
- Alexopoulos GS (2006): The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry* 60, 1304–1305
- Alzheimer Europe (2009): Main characteristics. Alzheimer's disease.: Physical changes. <http://www.alzheimer-europe.org/Dementia/Alzheimer-s-disease/Main-characteristics-of-Alzheimer-s-disease>, abgerufen am: 20.10.2017
- Alzheimer Europe (2013): EuroCoDe: Prevalence of dementia Europe: Prevalence of dementia. <http://www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia/Prevalence-of-dementia-in-Europe>, abgerufen am: 20.10.2017
- Alzheimer's Association (2014): World Wide Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: What is WW-ADNI? http://www.alz.org/research/funding/partnerships/ww-adni_overview.asp, abgerufen am: 20.10.2017
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (o. J.a): Study Design. <http://adni.loni.usc.edu/study-design/>, abgerufen am: 20.10.2017
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (o. J.b): Study Objectives. <http://adni.loni.usc.edu/study-design/study-objectives/>, abgerufen am: 20.10.2017
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 4 TR), 4th Edition, Text Revision, USA 2000
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2008a): ADNI 2, Procedures Manual. <http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2008/07/adni2-procedures-manual.pdf>, abgerufen am: 20.10.2017
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2008b): ADNI Go, Procedures Manual. http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2008/07/ADNI_GO_Procedures_Manual_06102011.pdf, abgerufen am: 20.10.2017
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010): ADNI 1, Procedures Manual. http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2010/09/ADNI_GeneralProcedures-Manual.pdf, abgerufen am: 20.10.2017
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012): ADNI Study Schedule. <http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2012/10/adni-complete-study-schedule.pdf>, abgerufen am: 20.10.2017
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013a): ADNI Overview. <http://adni-info.org/Scientists/ADNIOverview.html>, abgerufen am: 19.10.2015
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013b): ADNI Procedures, Protocols and Grants. <http://www.adni-info.org/Scientists/ADNIStudyProcedures.html#>, abgerufen am: 20.10.2017

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013c): ADNI Sponsors and Partners. <http://adni-info.org/Scientists/ADNISponsorsAndPartners.aspx>, abgerufen am: 19.10.2015
- Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, Carvalho LA, Garabedian MJ, Thuret S, Price J, Pariante CM (2011): Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry* 16, 738–750
- Anderson IM (2000): Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58, 19–36
- Angelucci F, Brene S, Mathe AA (2005): BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 10, 345–352
- Anttila T, Helkala E, Kivipelto M, Hallikainen M, Alhainen K, Heinonen H, Mannermaa A, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A (2002): Midlife income, occupation, APOE status, and dementia: a population-based study. *Neurology* 59, 887–893
- Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I (2005): Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 3, 449–456
- Bales KR, Verina T, Cummins DJ, Du Y, Dodel RC, Saura J, Fishman CE, DeLong CA, Piccardo P, Petegnief V (1999): Apolipoprotein E is essential for amyloid deposition in the APP(V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 15233–15238
- Banasr M, Duman RS (2007): Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 6, 311–320
- Barnes DE, Yaffe K (2011): The projected impact of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 10, 819–828
- Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K (2006): Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 63, 273–279
- Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA (2012): Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 69, 493–498
- Becker JT, Chang YF, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D, Yaffe K, Young J, Kuller L, Reynolds CF3 (2009): Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry* 17, 653–663
- Benkert O: *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 5. Auflage; Springer Verlag, Berlin 2005
- Bickel H: Epidemiologie und Gesundheitsökonomie; In: Wallesch CW, Förstl H (Hrsg.): *Demenzen: Referenzreihe Neurologie- Klinische Neurologie*. Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 1–15
- Bickel H (2016): Informationsblatt 1: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/inf-oblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf, abgerufen am: 20.10.2017

- Bird TD (2015): Alzheimer Disease Overview. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>, abgerufen am: 20.10.2017
- Bird TD, Lampe TH, Nemens EJ, Miner GW, Sumi SM, Schellenberg GD (1988): Familial Alzheimer's disease in American descendants of the Volga Germans: probable genetic founder effect. *Ann Neurol* 23, 25–31
- Blennow K (2004): Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 1, 213–225
- Blennow K, Hampel H (2003): CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2, 605–613
- Blennow K, Zetterberg H (2013): The application of cerebrospinal fluid biomarkers in early diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am* 97, 369–376
- Blennow K, Leon MJ de, Zetterberg H (2006): Alzheimer's disease. *Lancet* 368, 387–403
- Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H (2010): Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 6, 131–144
- Boake C (2000): Edouard Claparède and the auditory verbal learning test. *J Clin Exp Neuropsychol* 22, 286–292
- Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada CM, Kim G, Seekins S, Yager D (1996): Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate A β 1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron* 17, 1005–1013
- Brendel M, Pogarell O, Xiong G, Delker A, Bartenstein P, Rominger A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015): Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42, 716–724
- Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O (2012): Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 69, 98–106
- Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds C3, Dekosky ST, Becker JT (2008a): Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 10, 345–357
- Butters MA, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Ziolkowski SK, Hoge JA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Reynolds CF 3rd, DeKosky ST (2008b): Imaging Alzheimer pathology in late-life depression with PET and Pittsburgh Compound-B. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22, 261–268
- Byers AL, Yaffe K (2011): Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 7, 323–331
- Byers AL, Covinsky KE, Barnes DE, Yaffe K (2012): Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* 20, 664–672
- Caballero J, Hitchcock M, Beversdorf D, Scharre D, Nahata M (2006): Long-term effects of antidepressants on cognition in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharm Ther* 31, 593–598

- Camus V, Kraehenbuhl H, Preisig M, Bula CJ, Waeber G (2004): Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord* 81, 1–16
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2015): Antidepressants in Elderly Patients with Depression and Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468564>, abgerufen am: 20.10.2015
- Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F (2010): Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol* 626, 64–71
- Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, Ancelin ML (2009): Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 169, 1317–1324
- Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST (1999): The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 56, 261–266
- Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR (2008): Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry* 193, 373–377
- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H (2012): Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 42, 484–491
- Chi S, Yu JT, Tan MS, Tan L (2014): Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. *J Alzheimers Dis* 42, 739–755
- Chow TW, Pollock BG, Milgram NW (2007): Potential cognitive enhancing and disease modification effects of SSRIs for Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3, 627–636
- Chung C-P, Beggs C, Wang PN, Bergsland N, Shepherd S, Cheng CY, Ramasamy DP, Dwyer MG, Hu HH, Zivadinov R (2014): Jugular venous reflux and white matter abnormalities in Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis* 39, 601–609
- Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Chow TW, Chakravarty MM, Caravaggio F, Gerretsen P, Brown EE, Iwata Y, Mulsant BH (2015): Lifetime History of Depression Predicts Increased Amyloid-beta Accumulation in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 45, 907–919
- Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, Verges DK, Goebel WD, Sathyan A, Hayreh D, D'Angelo G, Benzinger T, Yoon H (2011): Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 14968–14973
- Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML (2011): Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 305, 275–283
- Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Reiman EM, Sabbagh MN, Sadowsky CH (2012): Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 11, 669–678

- Colaiana M, Tucci P, Zotti M, Morgese MG, Schiavone S, Govoni S, Cuomo V, Trabace L (2010): Soluble beta amyloid(1-42): a critical player in producing behavioural and biochemical changes evoking depressive-related state? *Br J Pharmacol* 159, 1704–1715
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA (2007): Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 30, 464–472
- Cruts M, Theuns J, van Broeckhoven C (2012): Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat* 33, 1340–1344
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994): The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44, 2308–2314
- Dahlstroem A, Fuxe K (1964): Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand Suppl*, 232, 1-55
- Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH (2005): Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 57, 381–387
- Davies P, Maloney AJ (1976): Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2, 1403
- Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES, Cox NJ, Dunbar-Jacob JM, Granieri EC, Hunt G, McGarry K (2010): NIH state-of-the-science conference statement: Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *NIH Consens State Sci Statements* 27, 1–30
- DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP (2008): Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 300, 2253–2262
- De Lepeleire J, Heyrman J, Baro F, Buntinx F (2005): A combination of tests for the diagnosis of dementia had a significant diagnostic value. *J Clin Epidemiol* 58, 217–225
- Deutch AY, Roth RH: Neurochemical systems in the central nervous system. In: Charney DS, Nestler EJ (Hrsg.): *Neurobiology of Mental Illness*. 2. Auflage; Oxford University Press, Oxford, New York 2004, 12–28
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2016): ICD 10 GM. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-f00-f09.htm>, abgerufen am: 20.10.2017
- Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds C3 (2013): Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 202, 329–335
- Dormont D, Seidenwurm DJ, Expert Panel on Neurologic Imaging, American College of Radiology (2008): Dementia and movement disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 204–206
- Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB (2010): Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 75, 27–34
- Dranovsky A, Hen R (2006): Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry* 59, 1136–1143

- Dubois B, Albert ML (2004): Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* **3**, 246–248
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G (2007): Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* **6**, 734–746
- Dufouil C, Fuhrer R, Dartigues JF, Alperovitch A (1996): Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *Am J Epidemiol* **144**, 634–641
- Duman RS, Malberg J, Thome J (1999): Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* **46**, 1181–1191
- Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD (2006): Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* **367**, 153–167
- Eckert A, Reiff J, Muller WE (1998): Medical interactions with antidepressives. Benefits of the specific serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Med Monatsschr Pharm* **21**, 138–150
- Engelborghs S, Vreese K de, Van de Castele, T, Vanderstichele H, van Everbroeck B, Cras P, Martin JJ, Vanmechelen E, Deyn PP de (2008): Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging* **29**, 1143–1159
- Esch FS, Keim PS, Beattie EC, Blacher RW, Culwell AR, Oltersdorf T, McClure D, Ward PJ (1990): Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor. *Science* **248**, 1122–1124
- European Alzheimer's Disease Consortium (2016): EADC: Aims and objectives. http://www.eadc.info/sito/pagine/a_01.php?nav=a, abgerufen am: 16.06.2016
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, Cahn-Weiner D, Jagust W, Baynes K, Decarli C (2008): The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. *Neuropsychology* **22**, 531–544
- Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N (2012): Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* **11**, CD002854
- Feher EP, Larrabee GJ, Crook T3 (1992): Factors attenuating the validity of the Geriatric Depression Scale in a dementia population. *J Am Geriatr Soc* **40**, 906–909
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y (2005): Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* **366**, 2112–2117
- Finckh U (2006): Genetische Faktoren bei Alzheimer-Demenz. *Dtsch Arztebl* **103**, A 1010 - A 1016
- Finckh U, Alberici A, Antoniazzi M, Benussi L, Fedi V, Giannini C, Gal A, Nitsch RM, Binetti G (2000a): Variable expression of familial Alzheimer disease associated with presenilin 2 mutation M239I. *Neurology* **54**, 2006–2008

- Finckh U, Müller-Thomsen T, Mann U, Eggers C, Marksteiner J, Meins W, Binetti G, Alberici A, Hock C, Nitsch RM (2000b): High prevalence of pathogenic mutations in patients with early-onset dementia detected by sequence analyses of four different genes. *Am J Hum Genet* 66, 110–117
- Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A (2003): Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 857–862
- Flicker L (2008): Vascular factors in geriatric psychiatry: time to take a serious look. *Curr Opin Psychiatry* 21, 551–554
- Flicker L (2010): Cardiovascular risk factors, cerebrovascular disease burden, and healthy brain aging. *Clin Geriatr Med* 26, 17–27
- Folstein MF, Folstein SE: Mini Mental State Examination. Psychological Assessment Resources, Odessa 2001
- 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
- Franco KN, Messinger-Rapport B (2006): Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *J Am Med Dir Assoc* 7, 201–202
- Frauenknecht S, Lieb K: Last Minute Psychiatrie und Psychotherapie (Last minute). Elsevier, Urban & Fischer, München 2011
- Fuxe K (1965): Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand Suppl*, SUPPL 247:37+
- Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W, Chodakowska-Zebrowska M, Wasiake B, Peplonska B, Barcikowska M (2007): The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 22, 563–567
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST (2004): Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 63, 115–121
- Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang CCH (2006): Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry* 63, 153–160
- Gao S, Unverzagt FW, Hall KS, Lane KA, Murrell JR, Am Hake, Smith-Gamble V, Hendrie HC (2014): Mild cognitive impairment, incidence, progression, and reversion: findings from a community-based cohort of elderly African Americans. *Am J Geriatr Psychiatry* 22, 670–681
- Gatz JL, Tyas SL, St John P, Montgomery P (2005): Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60, 744–747
- Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM (2008): History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 70, 1258–1264

- Gifford DR, Holloway RG, Vickrey BG (2000): Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arch Intern Med* 160, 2855–2862
- Goerke M, Cohrs S, Rodenbeck A, Kunz D (2014): Differential Effect of an Anticholinergic Antidepressant on Sleep-Dependent Memory Consolidation. *Sleep* 37, 977–985
- Goodglass H, Kaplan E (1983): The assessment of aphasia and related disorders. 2. Auflage; Lea and Febinger, Philadelphia 1983
- Goodnick PJ, Goldstein BJ (1998): Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders-I. Basic pharmacology. *J Psychopharmacol* 12, S5-20
- Graipaspong N, Thaipisuttikul P, Vallipakorn SA (2016): Cholinesterase Inhibitors and Behavioral & Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease. *J Med Assoc Thai* 99, 433–440
- Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson EB, Raskind M (1990): The association between head trauma and Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 131, 491–501
- Gray SL, Hanlon JT (2016): Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 7, 217–224
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB (2015): Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 175, 401–407
- Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T (2003): Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* 60, 753–759
- Grober E, Sliwinski M (1991): Development and validation of a model for estimating premorbid verbal intelligence in the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol* 13, 933–949
- Groot JC de, Leeuw FE de, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2000): Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 57, 1071–1076
- Gudmundsson P, Skoog I, Waern M, Blennow K, Pálsson S, Rosengren L, Gustafson D (2007): The relationship between cerebrospinal fluid biomarkers and depression in elderly women. *Am J Geriatr Psychiatry* 15, 832–838
- Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, Cruchaga C, Sassi C, Kauwe JS, Younkin S (2013): TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 368, 117–127
- Hampel H, Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, Schwarz R, Schapiro MB, Rapoport SI, Möller HJ (2002): Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 194, 15–19
- Hansen SI, Holm J, Lyngbye J (1978): Cooperative binding of folate to a protein isolated from cow'swhey. *Biochim Biophys Acta* 535, 309–318
- 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

- Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Andreasson U, Londos E, Wallin A, Minthon L, Blennow K (2010): Evaluation of plasma Abeta(40) and Abeta(42) as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 31, 357–367
- Hejl A, Høgh P, Waldemar G (2002): Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 390–394
- Heun R, Kockler M, Ptok U (2002): Depression in Alzheimer's disease: is there a temporal relationship between the onset of depression and the onset of dementia? *Eur Psychiatry* 17, 254–258
- Heun R, Kolsch H, Jessen F (2006): Risk factors and early signs of Alzheimer's disease in a family study sample. Risk of AD. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256, 28–36
- Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ (2004): The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 85, 1694–1704
- Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, Abraham R, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvina V (2011): Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 43, 429–435
- Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, Pandita- Gunawardena ND, Hogg F, Clare C, Damms J (2004): The efficacy of donepezil in the treatment of neuro psychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 63, 214–219
- Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, Fagan AM, Parsadanian M, Sartorius LJ, Mackey B, Olney J, McKeel D, Wozniak D (2000): Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 2892–2897
- Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, Deyn PP de, Bancher C, Cras P, Wiltfang J, Mehta PD (1999): Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52, 1555–1562
- Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, Brinkmeyer J, Fischer S, Gaab N, Kaupmannsennecke C (2000): Development and validation of a test for early diagnosis of dementia with differentiation from depression (TFDD). *Fortschr Neurol Psychiatr* 68, 413–422
- Jack C, Shiung M, Gunter J, O'Brien P, Weigand S, Knopman D, Boeve B, Ivnik R, Smith G, Cha R (2004): Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 62, 591–600
- Jacobs BL, Azmitia EC (1992): Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72, 165–229
- Jessen F: Diagnostik der Demenz. In: Voderholzer U, Hohagen F Hrsg. (2015): Therapie psychischer Erkrankungen. 11. Auflage; Urban & Fischer in Elsevier, München 2015, 1-11
- Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, Mann K, Lamb B, Willson TM, Collins JL (2008): ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron* 58, 681–693

- Jones BJ, Blackburn TP (2002): The medical benefit of 5-HT research. *Pharmacol Biochem Behav* 71, 555–568
- Jongenelis K, Am Pot, Am Eisses, Gerritsen DL, Derksen M, Beekman AT, Kluiters H, Ribbe MW (2005): Diagnostic accuracy of the original 30-item and shortened versions of the Geriatric Depression Scale in nursing home patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 20, 1067–1074
- Jorm AF (2001): History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry* 35, 776–781
- Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis Reijo (1995): Usefulness of the Clinical Dementia Rating Scale in Screening for Dementia. *Int Psychogeriatr* 1, 17–24
- Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R (2004): DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 19, 136–143
- Kang JE, Cirrito JR, Dong H, Csernansky JG, Holtzman DM (2007): Acute stress increases interstitial fluid amyloid-beta via corticotropin-releasing factor and neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 10673–10678
- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S.; Hrsg. (1983): *The Boston Naming Test*; Lea and Febinger, Philadelphia 1983
- Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R (2005): Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 136, 29–37
- Karlsson I, Godderis J, Augusto DM, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, Eglin M (2000): A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 15, 295–305
- Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, Lopez OL, DeKosky ST (2000): Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12, 233–239
- Kellner H (2009): Antidepressiva können den Magen zusätzlich angreifen. *MMW-Fortschr. Med.* 151, 51–52
- Kerola T, Kettunen R, Nieminen T (2011): The complex interplay of cardiovascular system and cognition: how to predict dementia in the elderly? *Int J Cardiol* 150, 123–129
- Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK (2009): Antidepressants and dementia. *J Affect Disord* 117, 24–29
- Kessing LV, Forman JL, Andersen PK (2011): Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder? *Int Clin Psychopharmacol* 26, 316–322
- Kolata G (2010): Sharing of Data Leads to Progress on Alzheimer's. http://www.nytimes.com/2010/08/13/health/research/13alzheimer.html?src=sch&pagewanted=all&_r=0, abgerufen am: 21.10.2017

- Koopman K, Le Bastard N, Martin JJ, Nagels G, Deyn PP de, Engelborghs S (2009): Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). *Neurochem Int* 55, 214–218
- Korczyn AD, Vakhapova V (2007): The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci* 257, 2–4
- Korczyn AD, Halperin I (2009): Depression and dementia. *J Neurol Sci* 283, 139–142
- Kornhuber HH (2004): Prevention of dementia (including Alzheimer's disease). *Gesundheitswesen* 66, 346–351
- Kosofsky BE, Molliver ME (1987): The serotonergic innervation of cerebral cortex: different classes of axon terminals arise from dorsal and median raphe nuclei. *Synapse* 1, 153–168
- Kumar A, Kepe V, Barrio JR, Siddarth P, Manoukian V, Elderkin-Thompson V, Small GW (2011): Protein binding in patients with late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 68, 1143–1150
- Kurz A (1998): "BPSSD": Verhaltensstörungen bei Demenz. Ein neues diagnostisches und therapeutisches Konzept? *Nervenarzt* 69, 269–273
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P (1999): Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 52, 78–84
- Ledo JH, Azevedo EP, Clarke JR, Ribeiro FC, Figueiredo CP, Foguel D, Felice FG de, Ferreira ST (2013): Amyloid-beta oligomers link depressive-like behavior and cognitive deficits in mice. *Mol Psychiatry* 18, 1053–1054
- Lee HB, Lyketsos CG (2003): Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry* 54, 353–362
- Leshner EL, Berryhill JS (1994): Validation of the Geriatric Depression Scale-Short Form among inpatients. *J Clin Psychol* 50, 256–260
- Likeman M, Anderson VM, Stevens JM, Waldman AD, Godbolt AK, Frost C, Rossor MN, Fox NC (2005): Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias. *Arch Neurol* 62, 1410–1415
- Lim CM, Kim SW, Park JY, Kim C, Yoon SH, Lee JK (2009): Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its antiinflammatory effect. *J Neurosci Res* 87, 1037–1045
- Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I (2002): Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 156, 445–453
- Lleo A, Blesa R, Gendre J, Castellvi M, Pastor P, Queralt R, Oliva R (2001): A novel presenilin 2 gene mutation (D439A) in a patient with early-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 57, 1926–1928
- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC (2000): Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 157, 708–714

- Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M (2009): The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 24, 27–53
- Marcon G, Giaccone G, Cupidi C, Balestrieri M, Beltrami CA, Finato N, Bergonzi P, Sorbi S, Bugiani O, Tagliavini F (2004): Neuropathological and clinical phenotype of an Italian Alzheimer family with M239V mutation of presenilin 2 gene. *J Neuropathol Exp Neurol* 63, 199–209
- Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C (2008): Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc* 56, 1424–1433
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M (2009): CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 302, 385–393
- McGivney SA, Mulvihill M, Taylor B (1994): Validating the GDS depression screen in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 42, 490–492
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack C, JR., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R (2011): The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7, 263–269
- Minger SL, Esiri MM, McDonald B, Keene J, Carter J, Hope T, Francis PT (2000): Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology* 55, 1460–1467
- Mirza SS, Bruijn RF de, Direk N, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Tiemeier H (2014): Depressive symptoms predict incident dementia during short- but not long-term follow-up period. *Alzheimers Dement* 10, 323-329.e1
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M (2009): Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 119, 252–265
- Modrego PJ, Ferrandez J (2004): Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 61, 1290–1293
- Mohs RC: Administration and Scoring Manual for the Alzheimer's Disease Assessment Scale, Revised Edition; The Mount Sinai School of Medicine, New York 1994
- Morishima-Kawashima M, Ihara Y (2002): Alzheimer's disease: beta-Amyloid protein and tau. *J Neurosci Res* 70, 392–401
- Morris JC (1993): The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43, 2412–2414
- 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

- Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro CE, Diniz BS (2015): Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 3, 905-11
- Munro CA, Brandt J, Sheppard JM, Steele CD, Samus QM, Steinberg M, Rabins PV, Lyketsos CG (2004): Cognitive response to pharmacological treatment for depression in Alzheimer disease: secondary outcomes from the depression in Alzheimer's disease study (DIADS). *Am J Geriatr Psychiatry* 12, 491-498
- Munro CA, Longmire CF, Drye LT, Martin BK, Frangakis CE, Meinert CL, Mintzer JE, Porsteinsson AP, Rabins PV, Rosenberg PB (2012): Cognitive outcomes after sertraline treatment in patients with depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 20, 1036-1044
- Murphy DL, Fox MA, Timpano KR, Moya PR, Ren-Patterson R, Andrews AM, Holmes A, Lesch KP, Wendland JR (2008): How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems. *Neuropharmacology* 55, 932-960
- Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang LS, Vardarajan BN, Buross J, Gallins PJ, Buxbaum JD, Jarvik GP, Crane PK (2011): Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 43, 436-441
- Nakagawa Y, Chiba K (2014): Role of microglial m1/m2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 7, 1028-1048
- Nasreddine Z (2004): MoCA Instruction Guide: Adapted from the official MoCA. www.mocatest.org, abgerufen am: 20.10.2017
- National Collaborating Centre for Mental Health UK (2007): Dementia: a NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55453/>, abgerufen am: 20.10.2017
- Nitsch RM, Deng M, Growdon JH, Wurtman RJ (1996): Serotonin 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *J Biol Chem* 271, 4188-4194
- Olazaran J, Mouronte P, Bermejo F (2005): Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease. *Neurologia* 20, 395-401
- Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, McGahuey C, Katsanis J, Moreno FA, Manber R (2002): Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol* 5, 147-151
- Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lantsch M, Kornhuber J, Weber T, Kretschmar HA, Poser S (1997): Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 225, 210-212
- Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D (2006): Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 63, 530-538
- Pákási M, Bjelik A, Hügyecz M, Kása P, Janka Z, Kálmán J (2005): Imipramine and citalopram facilitate amyloid precursor protein secretion in vitro. *Neurochem Int* 47, 190-195

- Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Backman L, Fratiglioni L (2007): Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 68, 1596– 1602
- Panza F, D'Introno A, Am Colacicco, Capurso C, Parigi AD, Capurso SA, Caselli RJ, Pilotto A (2006): Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging* 27, 933–940
- Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Am Colacicco, Imbimbo BP, Santamato A, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A (2010): Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 18, 98–116
- Park JH, Lee SB, Lee TJ, Lee DY, Jhoo JH, Youn JC, Choo IH, Choi EA, Jeong JW, Choe JY (2007): Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23, 67–73
- Partington JE, Leiter RG (1949): Partington's Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin* 1, 9–20
- Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung G-YR, MacKnight C, Sadovnick AD (2008): Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimerdisease. *Htzg-ööCMAJ* 178, 548–556
- Peretti S, Judge R, Hindmarch I (2000): Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 403, 17–25
- Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE (1977): Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet* 1, 189
- Petersen RC: Conceptual Overview. In: Petersen RC (Hrsg.): *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. Oxford University Press, New York 2003, 1–14
- Petersen RC, Morris JC (2005): Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 62, 1160-3; discussion 1167
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999): Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56, 303–308
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S (1982): Measurement of functional activities of older adults in the community. *J Gerontol* 37, 323–329
- Piccinni A, Origlia N, Veltri A, Vizzaccaro C, Marazziti D, Vanelli F, Moroni I, Domenici L, Dell'Osso L (2013): Neurodegeneration, beta-amyloid and mood disorders: state of the art and future perspectives. *Int J Geriatr Psychiatry* 28, 661–671
- Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, Marin R, Jacob NJ, Huber KA, Kastango KB (2002): Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 159, 460–465
- Pomara N, Bruno D, Sarreal AS, Hernando RT, Nierenberg J, Petkova E, Sidtis JJ, Wisniewski TM, Mehta PD, Pratico D (2012): Lower CSF Amyloid Beta Peptides and Higher F2-Isoprostanes in Cognitively Intact Elderly Individuals With Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 169, 523–530

- Poreh A, Sultan A, Levin J (2012): The Rey Auditory Verbal Learning Test: Normative data for the Arabic-speaking population and analysis of the differential influence of demographic variables. *Psychol Neurosci* 5, 57–61
- Price J, Cole V, Goodwin GM (2009): Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 195, 211–217
- Qiu C, Ronchi D de, Fratiglioni L (2007): The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 20, 380–385
- Rao R (2000): Cerebrovascular disease and late life depression: an age old association revisited. *Int J Geriatr Psychiatry* 15, 419–433
- Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, Gorman JM, Haroutunian V (2006): Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63, 161–167
- Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M (2008): Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 16, 168–174
- Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M (2007): Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 4, e338
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R (2011): Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 7, 137–152
- Rey A: *L'examen clinique en psychologie*; Presses Universitaires de France, Paris 1964
- Reynolds C3F, Butters MA, Lopez O, Pollock BG, Dew MA, Mulsant BH, Lenze EJ, Holm M, Rogers JC, Mazumdar S (2011): Maintenance treatment of depression in old age: a randomized, double-blind, placebocontrolled evaluation of the efficacy and safety of donepezil combined with antidepressant pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 51–60
- Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A (1980): Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 7, 486–488
- Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R (1996): Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 168, 149–157
- Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M (2005): Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 4, 705–711
- Sacre S, Medghalchi M, Gregory B, Brennan F, Williams R (2010): Fluoxetine and citalopram exhibit potent antiinflammatory activity in human and murine models of rheumatoid arthritis and inhibit toll-like receptors. *Arthritis Rheum* 62, 683–693
- Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R (2010): Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 75, 35–41

- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1986): The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 7, 284–301
- Savaskan E (2015): Behaviorale und psychologische Symptome der Demenz (BPSD): Was tun? *Ther Umsch* 72, 255–260
- Savaskan E, Bopp-Kistler I, Buerge M, Fischlin R, Georgescu D, Giardini U, Hatzinger M, Hemmeter U, Justiniano I, Kressig RW (2014): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD). *Praxis (Bern 1994)* 103, 135–148
- Saykin AJ: *Cognitive Change Index*; o. Verl., o. O. 2006
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, Bird TD, Hardy J, Hutton M, Kukull W (1996): Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med* 2, 864–870
- Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, Evers EA, Riedel WJ (2006): Serotonin and human cognitive performance. *Curr Pharm Des* 12, 2473–2486
- Schofield PW, Tang M, Marder K, Bell K, Dooneief G, Chun M, Sano M, Stern Y, Mayeux R (1997): Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62, 119–124
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2006): A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/archived-guidelines.html>, abgerufen am: 21.10.2017
- Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, Suridjan I, Kennedy JL, Rekkas PV, Houle S (2015): Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* 72, 268–275
- Shaskan EG, Snyder SH (1970): Kinetics of serotonin accumulation into slices from rat brain: relationship to catecholamine uptake. *J Pharmacol Exp Ther* 175, 404–418
- Shaw LM, Trojanowski JQ (2010): ADNI Go and ADNI 2: first batch of analyses CSF Biomarkers. <https://ida.loni.usc.edu/pages/access/studyData.jsp?categoryId=11>, abgerufen am: 18.10.2015
- Shaw LM, Trojanowski JQ (2011): ADNI 2: second batch analyses of CSF biomarkers. http://adni.bitbucket.org/docs/UPENNBBIOMK6/ADNI_Methods_Shaw%20Trojanowski%20for%202013%20ADNI%20II%207%201%202013.pdf, abgerufen am: 18.10.2015
- Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P (2009): Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 65, 403–413
- Sheikh JI, Yesavage JA (1986): Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 5, 165–172
- Sheline YI, West T, Yarasheski K, Swarm R, Jasielc MS, Fisher JR, Ficker WD, Yan P, Xiong C, Frederiksen C (2014): An antidepressant decreases CSF A β production in healthy individuals and in transgenic AD mice. *Sci Transl Med* 6, 236re4

- Shoji M, Matsubara E, Kanai M, Watanabe M, Nakamura T, Tomidokoro Y, Shizuka M, Wakabayashi K, Igeta Y, Ikeda Y (1998): Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 158, 134–140
- Sierksma AS, van den Hove, DL, Steinbusch HW, Prickaerts J (2010): Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? *Eur J Pharmacol* 626, 72–82
- Sleegers K, Lambert JC, Bertram L, Cruts M, Amouyel P, van Broeckhoven C (2010): The pursuit of susceptibility genes for Alzheimer's disease: progress and prospects. *Trends Genet* 26, 84–93
- Snowden M, Steinman L, Frederick J (2008): Treating depression in older adults: challenges to implementing the recommendations of an expert panel. *Prev Chronic Dis* 5, A26
- Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ (2012): Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 43, 600–608
- Stang A (2012): SSRIs (fluvoxamine, citalopram, escitalopram, fluoxetine and sertraline, paroxetine) and Possible increased risk of male infertility due to sperm impairment. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/PhVWP_Recommendations/SSRIs_and_possible_increased_risk_of_male_infertility/CMDhPhVWP0502012.pdf, abgerufen am: 21.10.2017
- Statistisches Bundesamt (2015): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Tabelle 12411-0007. https://www-gene-sis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=5D4E8BE1D7D8366829873C0ECDB6687B.tomcat_GO_1_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1508599260479&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaelen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0007&auswahltext=&nummer=6&variable=3&name=GES&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 21.10.2017
- Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A (2012): Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. *J Alzheimers Dis* 31, 265–275
- Steffens DC, Potter GG (2008): Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychol Med* 38, 163–175
- Sterke CS, Ziere G, van Beeck E, Looman CW, van der Cammen, TJ (2012): Dose-response relationship between selective serotonin re-uptake inhibitors and injurious falls: a study in nursing home residents with dementia. *Br J Clin Pharmacol* 73, 812–820
- Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ (2003): CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 60, 652–656
- Su SH, Wu YF, Lin Q, Yu F, Hai J (2015): Cannabinoid receptor agonist WIN55,212-2 and fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 suppress chronic cerebral hypoperfusion-induced neuronal apoptosis by inhibiting c-Jun N-terminal kinase signaling. *Neuroscience* 301, 563–575
- Sun X, Steffens DC, Au R, Folstein M, Summergrad P, Yee J, Rosenberg I, Mwamburi DM, Qiu WQ (2008): Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? *Arch Gen Psychiatry* 65, 542–550

- Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B (2003): Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 289, 2094–2103
- Svitek J, Wiltfang J, Weih M (2007): Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Demenzen. *Psychiatr. Psychother. up2date* 1, 9–22
- Takeshi I (2012): J-ADNI updates. https://www.alz.org/research/funding/partnerships/2012_meeting/Japan%20ADNI%20-%20Iwatsubo.pdf, abgerufen am: 21.10.2017
- Taler M, Gil-Ad I, Korob I, Weizman A (2011): The immunomodulatory effect of the antidepressant sertraline in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 18, 117–122
- Tarawneh R, Holtzman DM (2010): Biomarkers in translational research of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 59, 310–322
- Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y (2015): Amyloid imaging with [(18)F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset. *Int J Geriatr Psychiatry* 30, 720–728
- Teng E, Lu PH, Cummings JL (2007): Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24, 253–259
- The Australian Imaging, Biomarkers & Lifestyle Flagship Study of Ageing (2016): Organisation. <https://aibl.csiro.au/about/organisation/>, abgerufen am: 20.10.2017
- The Biomarker Consortium CSF Proteomics Project Team (2012): Biomarkers Consortium Project BACE activity and sAPP β measures as Novel Cerebrospinal Fluid (CSF) Biomarkers in Alzheimer's Disease (AD): Data Primer. <https://ida.loni.usc.edu/pages/access/study/Data.jsp?searchDescription=data%20primer>, abgerufen am: 21.10.2017
- Thomas AJ, Perry R, Barber R, Kalaria RN, O'Brien JT (2002): Pathologies and pathological mechanisms for white matter hyperintensities in depression. *Ann N Y Acad Sci* 977, 333–339
- Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT (2004): Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord* 79, 81–95
- Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctot KL (2007): Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis *Can J Psychiatry* 52, 248–255
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, St. George-Hyslop PH (1996): Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 46, 661–665
- Tsuang D, Larson EB, Bowen J, McCormick W, Teri L, Nochlin D, Leverenz JB, Peskind ER, Lim A, Raskind MA (1999): The utility of apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer disease in a community-based case series. *Archives of Neurology* 56, 1489–1495

- van Rossum IA, Visser PJ, Knol DL, van der Flier WM, Teunissen CE, Barkhof F, Blankenstein MA, Scheltens P (2012): Injury markers but not amyloid markers are associated with rapid progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease
J Alzheimers Dis 29, 319–327
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S (2003): Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27, 85–102
- Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RGJ, van der Mast RC (2004): Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* 329, 881
- Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Lo Wahlund, Freund-Levi Y, Tsolaki M, Minthon L, Wallin AK, Hampel H (2009): Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 8, 619–627
- Vollmar P, Nessler S, Kalluri SR, Hartung HP, Hemmer B (2009): The antidepressant venlafaxine ameliorates murine experimental autoimmune encephalomyelitis by suppression of proinflammatory cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 12, 525–536
- Walker FR (2013): A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess antiinflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology* 67, 304–317
- Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; The Psychological Corporation 1981
- Wechsler D: Wechsler Memory Scale - Revised Edition. Manual. The Psychological Corporation, New York 1987
- Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, Harvey D, Jack CR, JR, Jagust W, Morris JC (2017): The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3: Continued innovation for clinical trial improvement. *Alzheimers Dement* 13, 561–571
- Welge V, Fiege O, Lewczuk P, Mollenhauer B, Esselmann H, Klafki HW, Wolf S, Trenkwalder C, Otto M, Kornhuber J (2009): Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 116, 203–212
- Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M (2005): IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 10, 538–544
- Wilson D, Peters R, Ritchie K, Ritchie CW (2011): Latest advances on interventions that may prevent, delay or ameliorate dementia. *Ther Adv Chronic Dis* 2, 161–173
- Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon, CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, Pilat J, Beckett LA, Arnold SE, Evans DA (2002): Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 59, 364–370
- Wilson RS, Arnold SE, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA (2008): Change in Depressive Symptoms During the Prodromal Phase of Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry* 65, 439–445

- Wiltfang J (2015): Liquorbiomarker zur Frühdiagnostik der Alzheimerdemenz. *Ther Umsch* 72, 271–278
- Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ (2007): Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24, 20–27
- Wu G, Sankaranarayanan S, Tugusheva K, Kahana J, Seabrook G, Shi XP, King E, Devanarayan V, Cook JJ, Simon AJ (2008): Decrease in age-adjusted cerebrospinal fluid beta-secretase activity in Alzheimer's subjects. *Clin Biochem* 41, 986–996
- Wu G, Sankaranarayanan S, Hsieh SHK, Simon AJ, Savage MJ (2011): Decrease in brain soluble amyloid precursor protein β (sAPP β) in Alzheimer's disease cortex. *J Neurosci Res* 89, 822–832
- Wu KY, Hsiao IT, Chen CS, Chen CH, Hsieh CJ, Wai YY, Chang CJ, Tseng HJ, Yen TC, Liu CY (2014): Increased brain amyloid deposition in patients with a lifetime history of major depression: evidenced on 18F-florbetapir (AV-45/Amyvid) positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41, 714–722
- Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS (1999): Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 56, 425–430
- Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA (2006): The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 31, 2121–2131
- Ziegler U, Doblhammer G (2009): Prevalence and incidence of dementia in Germany-a study based on data from the public sick funds in 2002. *Gesundheitswesen* 71, 281–290

Danksagung

Fr. Prof. Dr. Anja Schneider danke ich für ihre Unterstützung und ihren wissenschaftlichen Rat sowie ihr Vertrauen in meine Tätigkeit.

Fr. Dr. Claudia Bartels möchte ich für ihr großes Engagement bei der Betreuung der Dissertation danken. Ihre Erfahrung und die intensive Zusammenarbeit waren von unschätzbarem Wert für die Fertigstellung der Arbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 23.07.1985 von Gabriele Hauke, geborene Maxelon, und Helmut Klabisch als erstes Kind in Hannover geboren. Von 1992 bis 1996 besuchte ich die Grundschule am Sandberge in Hannover und wechselte anschließend bis 1998 in die Orientierungsstufe der Ludwig-Windhorst-Schule. Von 1998 bis 2006 besuchte ich das Gymnasium Sophienschule in Hannover und schloss mit der allgemeinen Hochschulreife ab. Es folgte der Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz bis 2007. Daraufhin absolvierte ich bis 2010 die Ausbildung zum Zahntechniker in Bad Nenndorf. Im Jahr 2010 begann ich das Studium der Zahnheilkunde in Göttingen und schloss 2015 mit der Approbation ab. Im gleichen Jahr begann ich meine Assistenzzeit in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Praxis Dr. Dr. Neuman, Dr. Bešović und Partner. 2016 wechselte ich in die allgemein Zahnärztliche Praxis Dres. Kage und von Alven in Celle und schloss die allgemeine Zahnärztliche Assistenzzeit ab. Seit 2017 bin ich als Weiterbildungsassistent in der kieferorthopädischen Praxis Dr. Broßheit beschäftigt und nehme an dem postgraduierten Erasmus-Weiterbildungsprogramm der Medizinischen Hochschule Hannover teil.