

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

**Vergleich klinischer und paraklinischer
Charakteristika zwischen rapid
progressiven und „klassischen“
Verlaufsformen der Alzheimer-
Erkrankung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Janne Marieke Herden

aus

Preetz

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. I. Zerr

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. D. Wedekind

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. I. Zerr

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. B. Malchow

Drittreferent/in: -

Datum der mündlichen Prüfung: 05.10.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Vergleich klinischer und paraklinischer Charakteristika zwischen rapid progressiven und „klassischen“ Verlaufsformen der Alzheimer-Erkrankung" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Einführung Demenzen.....	1
1.2 „Klassische“ Alzheimer-Demenz	1
1.2.1 Definition.....	1
1.2.2 Epidemiologie.....	2
1.2.3 Geschichte Alzheimer.....	2
1.2.4 Pathogenese.....	2
1.2.5 Klinik der Alzheimer-Demenz	3
1.2.6 Diagnose	5
1.2.7 Risikofaktoren	7
1.2.8 Therapie	7
1.3 Rapid progressive Alzheimer-Demenz (rpAD).....	8
1.3.1 Einführung und Definition.....	8
1.3.2 Epidemiologie.....	10
1.3.3 Pathogenese.....	10
1.3.4 Klinische Merkmale und Risikofaktoren	11
1.4 Zielsetzung und Arbeit	13
2 Material und Methoden	14
2.1 rpAD-Studie.....	14
2.1.1 Studiendesign und Patient*innenkollektiv.....	14
2.1.2 Datenerhebung	15
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.1.4 Klassifikation.....	19
2.2 Patient*innenkollektiv Dissertation.....	20
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.2.2 Datenerhebung	21
2.3 Statistische Auswertung.....	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Demographische Kohortenbeschreibung	24
3.1.1 Geschlecht und Bildung.....	25
3.1.2 Alter bei BL und Alter bei Symptombeginn	26
3.1.3 MMST bei BL	28
3.2 Klinik.....	29
3.2.1 Klinische Symptome	29
3.2.2 Klinische Fragebögen	32

3.3	Biomarker	35
3.3.1	Liquormarker	35
3.3.2	ApoE-Genotypen.....	41
3.3.3	Biomarker stratifiziert nach ApoE-Genotyp	43
3.3.4	Zusammenfassung rpAD.....	47
4	Diskussion.....	48
4.1	Studiendesign, Datenerhebung und -auswertung.....	48
4.1.1	Patient*innenkollektiv und Auswahlkriterien	48
4.1.2	Statistik.....	50
4.2	Prävalenz rpAD	51
4.2.1	Grundlegende Problematik.....	51
4.2.2	Prävalenz rpAD in der untersuchten Kohorte	52
4.3	Demographische Daten und kognitive Performance.....	52
4.3.1	Demographische Daten.....	52
4.3.2	Kognitive Leistung.....	55
4.4	Klinische Charakteristika.....	56
4.4.1	Psychiatrische Symptome.....	57
4.4.2	Fokal-neurologische Symptome.....	59
4.4.3	Funktionelle Beeinträchtigung.....	62
4.5	Biomarker	63
4.5.1	Liquormarker bei Baseline	63
4.5.2	ApoE-Genotyp	67
4.5.3	Korrelation Biomarker und ApoE-Genotyp	68
4.6	Ausblick.....	70
5	Zusammenfassung.....	71
6	Anhang	72
6.1	Klinik gesamte Gruppe.....	72
6.2	Klinik rpAD und AD im Vergleich.....	76
6.3	Detaillierte Ergebnisse der logistischen Regressionen	81
7	Literaturverzeichnis	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: rpAD-Studiendesign	14
Abbildung 2: Verteilung rpAD und AD	24
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung rpAD und AD	25
Abbildung 4: Bildungsjahre in rpAD und AD	26
Abbildung 5: Alter bei Symptombeginn (Jahre)	27
Abbildung 6: Alter bei Baseline (Jahre)	27
Abbildung 7: Erkrankungsdauer bei Baseline und bei Lumbalpunktion (Jahre)	28
Abbildung 8: MMST bei Baseline	29
Abbildung 9: Psychiatrische und verhaltensbezogene Symptome bei Baseline	31
Abbildung 10: Fokal-neurologische Symptome bei Baseline	32
Abbildung 11: B-ADL bei Baseline	34
Abbildung 12: I-ADL bei Baseline	34
Abbildung 13: Gesamtpunktzahl UPDRS III bei Baseline	35
Abbildung 14: Amyloid-Marker im CSF bei Baseline	36
Abbildung 15: Tau-Marker im CSF bei Baseline	37
Abbildung 16: Tau/ Amyloid Ratio im CSF bei Baseline	38
Abbildung 17: ApoE-Genotypen AD-Gruppe	41
Abbildung 18: ApoE-Genotypen rpAD-Gruppe	42
Abbildung 19: A β 1-42 stratifiziert nach Vorliegen ApoE4-Allel	44
Abbildung 20: Tau/A β 1-42-ratio stratifiziert nach Vorliegen ApoE4-Allel	45
Abbildung 21: Vergleich der Prävalenz der zehn häufigsten rpAD-Symptome mit der AD-Gruppe	57
Abbildung 22: Vergleich der Prävalenz der zehn häufigsten AD-Symptome mit der rpAD-Gruppe	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschnitt der in der Literatur existierenden Definitionen von RPD/ rpAD.	9
Tabelle 2: Diagnostische Hauptmerkmale	18
Tabelle 3: Unterstützende Merkmale	18
Tabelle 4: Ausschlusskriterien	19
Tabelle 5: rpAD-Ranking der Studienpatient*innen	19
Tabelle 6: Einschlusskriterien spezifische Kohorte	21
Tabelle 7: Zusammensetzung Symptomkomplexe	22
Tabelle 8: Demographische Daten	24
Tabelle 9: Klinische Symptomkomplexe bei Baseline	30
Tabelle 10: Punktezah auf Depressionsskala bei Baseline	32
Tabelle 11: Punktzahl klinische Scores bei BL	33
Tabelle 12: Liquormarker im CSF	38
Tabelle 13: Allel-Kombinationen ApoE-Genotypen	42
Tabelle 14: Vorhandensein einzelner Allele	43
Tabelle 15: Biomarker stratifiziert nach Vorliegen ApoE4-Allel	45
Tabelle 16: Kerndaten einer Auswahl an rpAD-Studien	49

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
ADL	<i>Activities of daily living</i>
AH	Arbeitshypothese
ApoE4	Apolipoprotein E4
A/T/N	Amyloid/Tau/Neurodegeneration
A β	Amyloid- β
A β O	Amyloid- β -Oligomere
B-ADL	<i>Basic activities of daily living</i>
BL	<i>Baseline</i>
BPSD	<i>Behavioral and psychological symptoms of dementia</i>
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EPS	Extrapyramidale Symptome
I-ADL	<i>Instrumental activities of daily living</i>
IWG	<i>International Working Group</i>
LP	Lumbalpunktion
MMST	Mini Mental Status Test
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
NINCDS-ADRA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PET	Positronen Emissions Tomographie
P-Tau	Phospho-Tau
rpAD	Rapid progressive Alzheimer-Demenz
RPD	Rapid progressive Demenzen
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Einführung Demenzen

Die Bezeichnung Demenz umfasst zahlreiche Krankheitsbilder mit kognitiven Verschlechterungen, die zu einer massiven Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Unabhängigkeit im Alltag führen. Demenz stellt keine Erkrankung für sich da, sondern es handelt sich um ein Syndrom, das im Verlauf von verschiedenen Erkrankungen auftreten kann. Als Grunderkrankungen kommen v. a. primär neurologische, aber auch psychiatrische oder systemische Erkrankungen in Frage. In der älteren Bevölkerung sind neurodegenerative und neurovaskuläre Erkrankungen die Hauptursachen für eine Demenz. Dazu gehören u. a. die Alzheimer-Demenz (AD), die Frontotemporale-Demenz, vaskuläre Demenzen, Lewy-Körperchen-Demenz (DLB) und Demenz bei Parkinson. Innerhalb dieser Gruppe ist die Alzheimer-Erkrankung die häufigste Ursache für eine Demenz (Gale et al. 2018). Vor allem aufgrund des zunehmenden Verlustes der Selbständigkeit der Betroffenen stellen Demenzen eine große Herausforderung für die Erkrankten, deren persönliches Umfeld sowie das Gesundheits- und Pflegesystem dar. So soll es in den nächsten Jahrzehnten weltweit fast zu einer Verdreifachung der Demenzfälle kommen, was das Problem eindringlich verdeutlicht (Brodaty et al. 2011b).

Der G8-Gipfel 2013 zur Demenz endete mit der ambitionierten Zielsetzung, eine krankheitsmodifizierende Therapie oder ein Heilmittel für Demenzen bis 2025 entwickelt zu haben. Dazu wurde der WDC (World Dementia Council) gegründet, der das Thema Demenz auf eine globale Agenda setzen soll (Wallace et al. 2021). Die Demenz-Forschung hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht und daher ist die Hoffnung auf das Erreichen dieses ambitionierten Ziels noch nicht verloren.

1.2 „Klassische“ Alzheimer-Demenz

1.2.1 Definition

Die Demenz vom Alzheimer-Typ gehört zur Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen. Histologisch kommt es zu einer Ablagerung extrazellulärer Amyloid-haltiger Plaques und intrazellulärer neurofibrillärer Tau-haltiger Knäuele („Tangles“) im Hirnparenchym. Schwierigkeiten mit dem Kurzzeitgedächtnis, Probleme bei der visuell-räumlichen Verarbeitung, der exekutiven Funktionen und der expressiven Sprache sind klassische klinische Symptome der Erkrankung (Knopman et al. 2021), wobei es auch zu atypischen Präsentationen kommen kann, in denen die Beeinträchtigung anderer kognitiver Domänen oder kortikaler Funktionen im Vordergrund steht.

1.2.2 Epidemiologie

Im Jahr 2010 waren 50 Millionen Menschen weltweit an Demenz erkrankt. 2050 sollen es den Prognosen zur Folge bereits 113 Millionen Menschen sein, die unter einer Demenz leiden (Brodaty et al. 2011b). Die Prävalenz für Demenzerkrankungen steigt weltweit, wobei Entwicklungsländer mit im Durchschnitt jüngerer Bevölkerung stärker von einem Anstieg betroffen sein könnten, als westliche Länder, in denen bereits ein möglicher Abfall der Inzidenz beobachtet werden konnte (Scheltens et al. 2016).

Alzheimer ist mit zwei Drittel der Fälle die häufigste Form der Demenz weltweit. Nach statistischen Hochrechnungen kommt weltweit alle drei Sekunden ein neuer Fall hinzu (Patterson 2018).

1.2.3 Geschichte Alzheimer

1907 beschrieb Aloysius Alzheimer zum ersten Mal die klinischen Symptome einer bis dahin unbekanntes Erkrankung, die zu einem progressivem Gedächtnisverlust und weiteren neurologischen und psychiatrischen Symptomen führt. Lange Zeit betrachtete man die Krankheit als eine klinisch-pathologische Entität, die eine definitive Diagnose erst postmortal zuließ (Petersen 2018). In den letzten Jahrzehnten kam es zu einem Umdenken aufgrund zunehmend neuer Erkenntnisse. Alzheimer wird derzeit als neurobiologische Erkrankung gesehen, bei der anhand spezifischer Biomarker und Bildgebungsverfahren eine Diagnose in vivo möglich ist (Knopman et al. 2021).

Seit 2011 kam es zu einem weiteren Umdenken in Bezug auf das Krankheitsverständnis. In den aktualisierten Richtlinien der NIA-AA („*National Institute on Aging and Alzheimer's Association*“) wurde ein Prodromalstadium anerkannt und atypische Präsentationen wurden mit aufgenommen. Die Anerkennung eines Prodromalstadiums zeigte erstmal die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Prävention und Früherkennung, die ein frühes pharmakologisches Eingreifen möglich machen (Scheltens et al. 2016).

Es ist allgemein anerkannt, dass der Verlauf der Alzheimer-Erkrankung und deren Progression sehr heterogen ist (Mayeux et al. 1985). Dies stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag, aber auch für die Pharmakotherapie dar, da verschiedene Subtypen unterschiedlich auf verschiedene Therapien ansprechen könnten (Schmidt et al. 2011).

1.2.4 Pathogenese

Histopathologisch handelt es sich bei der Alzheimer-Erkrankung um eine duale Proteinopathie. Es kommt zur Ablagerung neuritischer A β (beta-Amyloid)-Plaques, die sich aus extrazellulären Aggregaten von A β -Fibrillen zusammensetzen und neurofibrillärer Tangles, bestehend aus intrazellulären Aggregaten aus hyperphosphoryliertem(P)-Tau (Elahi und Miller 2017). Tau ist ein Protein, das mit Mikrotubuli assoziiert ist. Es ist typischerweise im Zytoplasma von Axonen vorhanden.

β -Amyloid entsteht aus der Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP). Es wird durch die β - und γ -Sekretasen in verschiedene Spaltprodukte unterschiedlicher Länge zerlegt. A β kann in verschiedenen Konfigurationen mit jeweils unterschiedlichen Eigenschaften vorkommen (Knopman et al. 2021).

Die „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ ist seit Jahrzehnten das in der Fachwelt anerkannteste pathophysiologische Modell. Ursächlich soll dabei ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion und dem Abbau von Amyloid- β sein. Der Anstieg der Konzentration von A β wird als zentrales Schlüsselement gewertet, das im folgenden Krankheitsprozess zur Bildung von neurofibrillären Tangles und zu einem zunehmenden Absterben von Neuronen führt (Gulisano et al. 2018).

Die zahlreichen Misserfolge in der pharmakologischen Entwicklung einer krankheitsmodifizierenden Therapie führten dazu, dass die in den frühen 1990ern etablierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Pathogenese (Beyreuther und Masters 1991; Hardy und Allsop 1991; Selkoe 1991) vielfach in Frage gestellt wurde.

Lambert et al. (1998) führten die Hypothese der Amyloid- β -Oligomere (A β O) ein. Gemäß dieser Hypothese führen lösliche A β O zu den für Alzheimer typischen Hirnschäden. Bereits zuvor konnte nachgewiesen werden, dass künstlich erzeugte lösliche A β O zu einem selektiven Nervenzelltod führen und somit starke zentrale Nervensystem (ZNS)-Neurotoxine sind. A β O können sowohl die synaptischen Funktionen als auch die synaptische Struktur beeinträchtigen. Eine reduzierte Anzahl von Synapsen korreliert vielleicht am stärksten mit den quantitativen neuropathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz. Dieser Zusammenhang konnte im letzten Jahrzehnt in zahlreichen Laborstudien gezeigt werden und untermauert damit die Hypothese (Selkoe und Hardy 2016).

Zusammenfassend ist jedoch zu sagen, dass die ablaufenden Prozesse im Rahmen der Pathogenese auch weiterhin ungeklärte Fragen aufwerfen. Zusätzlich ist die Ursachenforschung durch die Zunahme der Komplexität in den Prozessen nach Ausbruch der Erkrankung erschwert (De Strooper und Karran 2016).

1.2.5 Klinik der Alzheimer-Demenz

Eine Demenz ist gekennzeichnet durch eine Einschränkung des täglichen Lebens, hervorgerufen durch exekutive Dysfunktionen und Gedächtnisstörungen (Scheltens et al. 2016). Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch eine langsame Progression gekennzeichnet ist. Im Mittel versterben Patient*innen mit Alzheimer innerhalb von acht bis zehn Jahren nach Diagnosestellung (Eratne et al. 2018).

1.2.5.1 Kognitive Symptome

Gedächtnisverlust und kognitiver Verfall sind die Kernsymptomatik einer Alzheimer-Erkrankung. Exekutive und visuell-räumliche Funktionen sowie Sprache und Gedächtnis sind die bei Alzheimer am häufigsten betroffene kognitiven Bereiche (Knopman et al. 2021).

Das Abrufen neuer Informationseinheiten nach einer kurzen Pause ist häufig das größte Defizit in frühen Phasen der Erkrankung. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Beeinträchtigung in allen kognitiven Bereichen (Mohs et al. 2000).

Die Bewertung der kognitiven Leistung kann anhand des MMST („Mini Mental Status Test“) erfolgen (Folstein et al. 1975).

Der mittlere Verlust von Punkten im MMST liegt bei der „klassischen“ AD bei drei MMST-Punkten pro Jahr (Schmidt et al. 2011).

1.2.5.2 Psychiatrische Symptome

BPSD („*behavioural and psychological symptoms of dementia*“) bilden mit der kognitiven Symptomatik die Symptomhauptgruppen bei der Alzheimer-Demenz (Finkel et al. 1997). Das Auftreten und der Verlauf der Symptomatik sind sehr heterogen und variieren individuell. Mehr als 80% der an Alzheimer erkrankten Personen entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine BPSD-Symptomatik (Garre-Olmo et al. 2010). Die höchste Prävalenz von BPSD scheint bei Patient*innen vorzuliegen, die sich in mittleren bis schweren Stadien der Demenz befinden (Eratne et al. 2018).

BPSD umfassen eine große Bandbreite an Symptomen, wie Schlafprobleme, Euphorie, Umherwandern, nicht-aggressive Unruhe, Reizbarkeit, psychotische und affektive Symptome. Die Inzidenz und Prävalenz der Symptome variierten innerhalb verschiedener Studien stark. Zudem sind einige Symptome deutlich besser untersucht als andere. Depression z. B. ist eines der am häufigsten untersuchten Symptome aus diesem Komplex (van der Linde et al. 2016).

Ein weiterer häufig untersuchter Aspekt ist der Einfluss von BPSD auf die Kognition. In der Literatur findet man viele unterschiedliche Ergebnisse. Van der Linde et al. (2016) beschrieben in ihrer Übersichtsarbeit eine positive Korrelation zwischen den Symptomen Psychose, Hyperaktivität, körperliche Aggression, Unruhe und einer schlechteren kognitiven Performance.

Patient*innen, die BPSD entwickeln, werden früher in Heimen untergebracht, was häufig die Lebensqualität verschlechtert und zu erhöhten Pflegekosten führt. BPSD verursachen zudem eine erhebliche Belastung der Angehörigen und des Pflegepersonals (Eratne et al. 2018).

1.2.5.3 Fokal-neurologische Symptome

Fokal-neurologische Symptome wurden bereits sehr früh beschrieben. Mayeux et al. (1985) gruppierten Patient*innen anhand ihrer klinischen Präsentationen in vier Gruppen („gutartig“, „myoklonisch“, „extrapyramidal“ und „typisch“). Die Patient*innen unterschieden sich in ihren kognitiven Progressionen und dem Vorhandensein von motorischen Symptomen, BPSD sowie funktionellen Symptomen.

Zu den häufig untersuchten Symptomkomplexen zählen extrapyramidale Symptome (EPS), Primitivreflexe und Myoklonus sowie epileptische Anfälle.

Burns et al. (1991a) fanden in der Studienkohorte bei 41% orbicularis-oris Reflexe, bei 12% extrapyramidale Symptome, bei 5% einen Myoklonus und bei 3% eine Anamnese von epileptischen Anfällen. Die Prävalenzen sind in den verschiedenen Studien jedoch sehr heterogen.

Die meisten Studien beschreiben eine starke Korrelation zwischen dem Krankheitsstadium und dem Auftreten von fokal-neurologischen Symptomen. Je stärker die kognitiven und funktionellen Einschränkungen ausgeprägt sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von fokal-neurologischen Symptomen (Burns et al. 1991a; Förstl et al. 1992; Franssen et al. 1993; Funkenstein et al. 1993; Tsolaki et al. 2001; Tosto Giuseppe et al. 2015).

1.2.5.4 Funktionale Einschränkungen

Die Analyse von funktionalen Einschränkungen bei Patient*innen mit Alzheimer-Demenz ist erschwert durch große Unterschiede in Hinsicht auf die verwendeten Testinstrumente. Das am häufigsten verwendete Instrument zur Messung der Funktionalität ist der B-ADL („*basic activities of daily living*“) (Katz 1983). In den bisher veröffentlichten Studien finden sich signifikante Korrelationen zwischen der funktionalen Einschränkung und der Schwere der Demenz. Patient*innen, bei denen es zu funktionalen Einschränkungen im Alltag kommt, sind in der Regel bereits in sehr weit fortgeschrittenen Stadien der Demenz.

Die Schwere der funktionalen Einschränkungen scheint abhängig vom Demenzstadium jedoch unterschiedlich schnell voranzuschreiten. Eine schnellere Verschlechterung tritt vorrangig bei Patient*innen mit mittelschwerer Demenz ein, während bei Patient*innen mit milder oder schwerer Demenz die funktionalen Einschränkungen langsamer voranzuschreiten scheinen (Mohs et al. 2000; Galasko et al. 1997; Green et al. 1993; Schmeidler et al. 1998).

1.2.6 Diagnose

1.2.6.1 Klinische Kriterien

Für den klinischen Alltag ist die ICD-10-Definition („*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*“) der Alzheimer-Erkrankung von großer Bedeutung

(WHO et al. 2011a). Für die klinische Forschung sind dagegen v. a. die NIA-AA- und IWG („*International Working group*“)-Kriterien von Interesse (siehe Kapitel 2.1.3). Die NINCDS-ADRA („*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*“) formulierten 1984 erstmals Kriterien für die Diagnose der klinischen Demenz bei Alzheimer anhand von neuropsychologischen Aspekten, die 2011 als NIA-AA-Kriterien aktualisiert worden sind (McKhann et al. 1984; McKhann et al. 2011). Die IWG modifizierte die Kriterien 2007 und 2014 (Dubois et al. 2007; Dubois et al. 2014). Sie geben Parameter für die Beurteilung von Bildgebung und Biomarkern im Rahmen der Alzheimer Diagnostik vor und benennen Kriterien für das wahrscheinliche bzw. mögliche Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte zudem eine neuropsychologische Testung durchgeführt werden, um die kognitiven Fähigkeiten der Patient*innen quantifizieren zu können. Für einen groben Überblick und eine Beurteilung der Schwere eignen sich Tests wie der MMST (Folstein et al. 1975) oder der Dementia detection test (DemTecT) (Kessler et al. 2000). Für eine umfassendere Testung der Kognition eignet sich z. B. die CERAD („*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*“) Testbatterie (Morris et al. 1993).

1.2.6.2 Bildgebung

Bildgebende Verfahren sind für die Klinik, die Forschung und das Bewerten von potentiellen Pharmakotherapien von essenzieller Bedeutung (Reiman und Jagust 2012). Die degenerativen Prozesse (Atrophien) in Gehirnen von an Alzheimer erkrankten Patient*innen können mittels bildgebender Verfahren, v. a. mit strukturellen Magnetresonanztomographie (MRT)-Messungen, nachgewiesen werden und gelten als klinisch validierte Biomarker (Kehoe et al. 2014).

Mittels PET(Positronen Emissions Tomographie)-CT lässt sich der Hirnmetabolismus bei Patient*innen messen. Hypometabolismen im Rahmen von Alzheimer-Erkrankungen können so frühzeitig detektiert werden. Neuere PET-Liganden sind zudem in der Lage, Amyloid- β -Ablagerungen im Gehirn nachzuweisen und somit Aufschluss über deren Verteilungsmuster und Menge in vivo geben zu können (Whitwell 2018).

1.2.6.3 CSF-Biomarker

Jack et al. (2016) stellten das A/T/N („*Amyloid/Tau/Neurodegeneration*“)-System zur deskriptiven Klassifizierung der bei Alzheimer identifizierten Biomarker vor. „A“ beschreibt das Vorliegen von β -Amyloid, das mittels PET-Untersuchung oder als A β 1-42 im Liquor nachgewiesen wird. „T“ spiegelt das phosphorylierte Tau-Protein wider und „N“ verweist auf einen Biomarker, der eine neuronale Schädigung oder Degeneration detektiert. Damit umfasst dieses System alle bei der Alzheimer-Erkrankung relevanten Biomarker.

Eine Abnahme der A β 1-42 Konzentration im Liquor in Kombination mit einer Zunahme der Konzentration von P-Tau sind weithin die am akzeptiertesten und validiertesten Anzeichen einer Alzheimer-Demenz. Tau wird als allgemeiner Marker für neurodegenerative Schäden im Gehirn gewertet. P-Tau wird eher zu den Alzheimer spezifischen Biomarkern gezählt, da eine Erhöhung bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen seltener beobachtet wird (Knopman et al. 2021).

1.2.7 Risikofaktoren

Ein höheres Alter ist der wichtigste Risikofaktor für eine Alzheimer-Erkrankung. Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Alzheimer Risiko assoziiert sind, sind Hypertonus, Rauchen, Diabetes mellitus, ein niedrigeres Bildungsniveau, Kopfverletzungen, Depression und Apolipoprotein E4 (ApoE4). Statin-Einnahme, körperliche und geistige Aktivität, leichter bis mäßiger Alkoholkonsum, mediterrane Ernährung und ein unterstützendes Umfeld („soziale Reserven“) senken dagegen das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung (Lladó et al. 2021; Prince et al. 2013; Hersi et al. 2017; Livingston et al. 2020).

1.2.7.1 ApoE-Genotyp

Strittmatter et al. (1993) zeigten, dass das ApoE4-Allel bei Alzheimer-Patient*innen vermehrt nachweisbar war. Heutzutage ist allgemein anerkannt, dass der ApoE4-Genotyp ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung darstellt.

Beim ApolipoproteinE handelt es sich um ein am Cholesterintransport beteiligtes Plasmaprotein, das im zentralen Nervensystem v. a. von aktivierter Mikroglia und Astrozyten produziert und sezerniert wird. Es spielt im Gehirn eine zentrale Rolle für den Erhalt von Neuriten.

Beim Menschen gibt es unterschiedliche Isoformen der ApoE-Genotypen, die mit verschiedenen Eigenschaften assoziiert werden. ApoE2, ApoE3 und ApoE4 bilden die drei wichtigsten menschlichen Isoformen. Diese Isoformen unterscheiden sich lediglich durch den Austausch einer einzigen Aminosäure. ApoE4 scheint der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung zu sein. Das von ApoE3 ausgehende Risiko wird als geringer angesehen, während ApoE2 ein Schutzfaktor zu sein scheint. ApoE4 wird mit den verschiedenen Pathologien der Alzheimer-Erkrankung in Verbindung gebracht und scheint unter anderem die Amyloid-Ablagerung zu begünstigen (Baum et al. 2000; Raber et al. 2004; Knopman et al. 2021).

1.2.8 Therapie

Bis zum jetzigen Zeitpunkt existiert keine krankheitsmodifizierende Therapie bei der Alzheimer-Erkrankung. Für die spezifische Behandlung des Morbus Alzheimer sind derzeit zwei Wirkstoffklassen zugelassen. Bei der ersten handelt es sich um einen N-Methyl-D-

Aspartat(NMDA)-Rezeptor-Antagonisten (Memantin), bei der zweiten um Cholinesterase-Hemmer (Galantamin, Donepezil, Rivastigmin).

Eine entscheidende Rolle nimmt die adäquate Therapie der Komorbiditäten ein. Hierbei ist zu beachten, dass die pharmakologische Therapie von psychiatrischen Symptomen häufig schwieriger ist und dass sie sich von der Therapie bei kognitiv gesunden Patient*innen unterscheidet. So sollten zur Therapie von Depression und Angstzuständen bei AD-Patient*innen z. B. keine Medikamente mit einer anticholinergen Wirkung verwendet werden (Knopman et al. 2021).

1.3 Rapid progressive Alzheimer-Demenz (rpAD)

1.3.1 Einführung und Definition

Rapid progressive Demenzen (RPD) sind ein in der Literatur viel beschriebenes Phänomen. Mann et al. (1989) beschrieben bereits die mögliche Existenz von zwei Untergruppen mit einer langsameren bzw. einer schnelleren Progression der Alzheimer-Erkrankung.

RPD können durch verschiedenste ZNS-Pathologien hervorgerufen werden. Während bei extrem rapiden Verläufen, in denen sich ein schweres demenzielles Syndrom innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen entwickelt, v. a. Enzephalitiden die wichtigsten Differentialdiagnosen darstellen, wird die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) als häufigste primär neurodegenerative Ursache der RPD angesehen (Hermann und Zerr 2022). Viele der Studien zu rpAD entstammen daher Referenzzentren für Prionerkrankungen, da die klinische Präsentation häufig starke Ähnlichkeiten aufweist (Geschwind et al. 2007; Papageorgiou und Koros 2011; Schmidt et al. 2011; Abu-Rumeileh et al. 2018; Shafiq et al. 2021). Die Ursache für die RPD kann aber auch in atypischen neurodegenerativen Erkrankungen wie der rapid progressiven Form der Alzheimer-Erkrankung liegen.

Trotz der vielen Belege für die Existenz der rapid progressiven Alzheimer-Demenz existiert bis heute in der Literatur keine allgemein anerkannte Definition. Zudem kann das Wort „rapid“ sowohl auf die Krankheitsdauer bis zum Tod als auch auf den kognitiven Verfall bezogen werden (Schmidt et al. 2011).

Der kognitive Verfall wird anhand des MMST ermittelt und als Verlust von Punkten über einen gewissen Zeitraum gemessen. In **Tabelle 1** befindet sich eine Auflistung einiger in der Literatur existierende Definitionen. Die gängigste Definition (Soto M et al. 2008; Schmidt et al. 2011) spricht bei einem Verlust von ≥ 6 Punkten im MMST pro Jahr von einem rapiden Verlauf der Alzheimer-Erkrankung.

Tabelle 1: Ausschnitt der in der Literatur existierenden Definitionen von RPD/ rpAD

Publikation	Typ von RPD	Definition von RPD	Zusätzliche diagnostische Kriterien
(Ba et al. 2017)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 4 Punkten pro 6 Monate im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung
(Geschwind 2016)	generelle Definition von RPD	Auftreten von Symptomen bis hin zur Demenz: < 1 oder 2 Jahre	nicht verfügbar
(Degnan und Levy 2014)	generelle Definition von RPD	Auftreten von Symptomen bis hin zur Demenz: < 6 Monate	nicht verfügbar
(Sona et al. 2012)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 6 Punkten innerhalb von 18 Monaten im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung
(Schmidt et al. 2011)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 6 Punkten pro Jahr im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung
(Josephs et al. 2009)	rapid progressive neurodegenerative Demenzen	Auftreten von Symptomen bis hin zum Tod: < 4 Jahre	neuropathologische Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung
(Soto ME et al. 2008)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 4 Punkten in 2 Jahren im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung
(Soto M et al. 2008)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 3 Punkten pro 6 Monate im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung
(Carcaillon et al. 2007)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 3 Punkten pro Jahr im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung

Publikation	Typ von RPD	Definition von RPD	Zusätzliche diagnostische Kriterien
(Dumont et al. 2005)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 4 Punkten pro 6 Monate im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung
(Dumont et al. 2003)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 3 Punkten pro 6 Monate im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung
(O'Hara et al. 2002)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 3 Punkten pro Jahr im MMST	klinisch diagnostizierte „mögliche“ oder „wahrscheinliche“ Alzheimer-Erkrankung
(Doody et al. 2001)	rapid progressive Alzheimer-Erkrankung	Verlust von ≥ 5 Punkten pro Jahr im MMST	klinisch diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung
AD: Alzheimer-Demenz; MMST: Mini Mental Status Test; PRNP: Prion Protein			

1.3.2 Epidemiologie

Die Epidemiologie von rpAD ist noch unzureichend erforscht. Schmidt et al. (2011) beschreiben in ihrer Kohorte von Alzheimer-Patient*innen eine Prävalenz von 10% bis 30% für rapide Verläufe.

Die mediane Dauer der Erkrankung liegt bei rapiden Verläufen zwischen 7 und 26 Monaten (Abu-Rumeileh et al. 2018; Schmidt et al. 2010; 2012b; Cohen et al. 2015).

1.3.3 Pathogenese

Bei der Beurteilung der Pathogenese von rpAD darf eine zentrale Frage nicht außer Acht gelassen werden – die Frage, ob es sich bei rpAD überhaupt um einen pathologischen und molekularen Subtyp der „klassischen“ AD handelt. RpAD könnte durchaus auch Komorbiditäten oder andere Faktoren der Erkrankung reflektieren, die in ihrer Gesamtheit zu einem rapideren Krankheitsverlauf führen. Abu-Rumeileh et al. (2018) zufolge könnte es sich bei rpAD um einen klinischen Phänotyp handeln, der molekulare Unterschiede zur „klassischen“ AD aufweist.

In den meisten Studien konnten weder morphologische Abweichungen noch Unterschiede bei den Verteilungsmustern der für Alzheimer typischen Kernpathologien festgestellt werden

(Abu-Rumeileh et al. 2018; Schmidt et al. 2010; 2012b). Cohen et al. (2015) untersuchten rpAD Patient*innen auf das Vorliegen komorbider neurodegenerativer Pathologien, die den atypischen Verlauf bei rpAD erklären könnten. Diese Hypothese konnte aber nicht bestätigt werden.

Amyloid-Fibrillen, die eine zentrale Rolle in der Alzheimer-Pathogenese spielen, weisen eine diverse Morphologie auf, die jeweils in neuronalen Zellkulturen unterschiedlich toxisch wirkt (Petkova et al. 2005). Patient*innen mit AD weisen eine strukturelle Heterogenität in Amyloid-Fibrillen auf. Patient*innen mit rpAD zeigten eine im Vergleich zur AD verstärkte Heterogenität in der Konformation dieser Fibrillen (Qiang et al. 2017).

Derzeit sind die molekularen Prozesse der rpAD noch weitgehend unverstanden. Die Forschung steht hier gerade erst am Anfang. So gibt es neben Amyloid-Fibrillen noch weitere Substanzen, die im Verdacht stehen, die Progression der Erkrankung zu beeinflussen und rapide Verläufe zu verursachen. So könnten ebenso ein vermehrtes Vorliegen von Prionprotein-Oligomeren (Shafiq et al. 2021), fehlgefaltete Populationen von 4R-Tau-Konformeren (Kim et al. 2022) oder die Kollokalisierung von SPQF(*splicing factor proline-glutamine rich*)-Protein mit Tau-Oligomeren (Younas et al. 2020) mit rapiden Verläufen der Alzheimer-Erkrankung in Verbindung stehen. Es bedarf somit weiterer Forschung, um die Frage zu klären, ob die rpAD einen eigenständigen pathologischen und molekularen Subtyp darstellt oder ob es sich um eine durch Komorbiditäten oder weitere Faktoren gesteuerte Ausprägung der AD handelt.

1.3.4 Klinische Merkmale und Risikofaktoren

Kognitiv konnten bei Patient*innen mit einem rapiden Verlauf eine im Vergleich zur „klassischen“ AD frühere und schnellere Verschlechterung der Sprache (Aphasie) sowie frühere Beeinträchtigung von exekutiven Funktionen beobachtet werden. Zudem zeigten die Patient*innen häufiger psychiatrische Symptome. Häufig beschriebene psychiatrische Symptome sind Halluzinationen (visuell oder akustisch), Angstzustände und vermehrte Schlafstörungen (Schmidt et al. 2010; Abu-Rumeileh et al. 2018).

Patient*innen, die an einer rpAD litten, zeigten zudem oft bereits in frühen Stadien der Erkrankung eine Vielzahl an fokal-neurologischen Symptomen. Motorische Störungen (z. B. Myoklonus), Gangstörungen, extrapyramidale und pyramidale Symptomatik, Ataxien, Rigiditäten, vermehrte Neigung zu Stürzen und positive Babinski-Zeichen sind einige der beschriebenen Symptome (Scarmeas et al. 2004; Schmidt et al. 2010; 2012b; Tosto G. et al. 2015; Abu-Rumeileh et al. 2018). Hierbei ist anzumerken, dass die meisten dieser Studien ihre Patient*innen aus CJK-Überwachungszentren rekrutierten und somit ein Selektionsbias erzeugen, indem Patient*innen mit rpAD – aber ohne ausgeprägte fokal-neurologische Klinik – nicht berücksichtigt werden. 56% der als rpAD diagnostizierten Fälle wurden in der Untersuchung von Abu-Rumeileh et al. (2018) im Vorfeld als CJK-Erkrankung

diagnostiziert. Dieser Befund verdeutlicht die Ähnlichkeit in der Klinik dieser beiden Erkrankungen.

Als Risikofaktoren für rapide Verläufe gelten u. a. ein geringes Lebensalter bei Studien- bzw. Symptombeginn, die Bildung, das Geschlecht, ApoE4-Allele, Ausprägung von fokalneurologischen und psychiatrischen Symptomen. Einfluss auf den Verlauf nehmen auch die Art der medikamentösen Therapie und Umweltaspekte. Die bislang vorliegenden Ergebnisse deuten an, dass v. a. das frühe Auftreten von extrapyramidalen und neuropsychiatrischen Symptomen, ein höheres Bildungsniveau sowie ein niedriges Erkrankungsalter ein erhöhtes Risiko für einen rapid progressiven Verlauf darstellen. Insgesamt sind die Ergebnisse jedoch heterogen und oft widersprüchlich, sodass bisher keine Risikofaktoren konkretisiert werden konnten (Komarova und Thalhauser 2011; Schmidt et al. 2010; 2011; 2012a; Sona et al. 2013; Abu-Rumeileh et al. 2018; Song et al. 2018; Tchalla et al. 2018).

1.3.4.1 CSF-Biomarker

Das Protein Tau gilt als Marker für Neurodegeneration. Eine Hypothese besagt, dass Patient*innen mit Alzheimer niedrigere Tau-Werte aufweisen als Patient*innen mit CJK. Patient*innen mit Alzheimer weisen demnach höhere Werte in der P-Tau-Konzentration auf. Unter diesem Aspekt untersuchten unterschiedliche Studien den P- und Tau-Wert in Bezug auf ihre prognostische Aussagekraft bei rpAD. Auch die A β -Werte und ihre Verhältnisse zueinander und zu Tau wurden untersucht.

Marker der Neurodegeneration scheinen im Mittel bei rpAD höher zu sein als bei der „klassischen“ AD. Eine alleinige Erhöhung des Tau-Wertes – ohne parallelen Anstieg von P-Tau – könnte somit ein Anzeichen für einen rapideren Verlauf sein (Schmidt et al. 2011; Abu-Rumeileh et al. 2018). Um diese Tendenzen zu validieren und konkretere Aussagen über die Progression anhand von Biomarker-Profilen treffen zu können, bedarf es jedoch noch weiterer Forschung.

1.4 Zielsetzung und Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, neue Erkenntnisse über rapid progressiv verlaufende AD-Erkrankungen zu gewinnen. Die Kohorte rekrutiert sich aus Patient*innen aus der Demenzambulanz der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) und dem Nationalen Referenzzentrum für Prionerkrankungen. Somit spiegelt sie eine deutlich diversere Verteilung der Alzheimer-Population wider als die nur aus Überwachungszentren oder nur aus ambulanten Versorgungseinrichtungen rekrutieren Kohorten.

Diese Arbeit soll anhand der gängigsten Definitionen (siehe 1.3.1) mögliche klinische und diagnostische Unterschiede der beiden Gruppen abseits der reinen Verfallgeschwindigkeit, die durch den MMST gemessen wird, beschreiben und untersuchen.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollen grundlegende Arbeitshypothesen (AH) beantwortet werden:

AH, 1: „Nicht rapid progressive Alzheimer-Demenz und rapid progressive Alzheimer-Demenz unterscheiden sich hinsichtlich diagnostischer Kriterien und Biomarkern“.

AH, 2: „Nicht rapid progressive Alzheimer-Demenz und rapid progressive Alzheimer-Demenz unterscheiden sich hinsichtlich klinischer Symptome. Extrapyramidale Symptome treten bei rapid progressiver Alzheimer-Demenz vermehrt auf.“

Die Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, ein besseres Verständnis der rapid progressiv verlaufenden Alzheimer-Demenzen zu erhalten, um perspektivisch die Diagnostik und Therapie der betroffenen Patient*innen zu optimieren.

2 Material und Methoden

2.1 rpAD-Studie

2.1.1 Studiendesign und Patient*innenkollektiv

Die rpAD-Studie wurde 2008 mit dem Ziel ins Leben gerufen, den klinischen Verlauf von an Alzheimer erkrankten Patient*innen zu charakterisieren. Bei der Studie handelt es sich um eine unizentrische longitudinale Untersuchung. Der Ethikantrag der Studie wurde am 21.12.2009 unter der Nummer 9/6/08 genehmigt.

Für die rpAD-Studie wurden Patient*innen aus der Demenzambulanz der UMG und dem Nationalen Referenzzentrum für Prionerkrankungen rekrutiert, bei denen eine Alzheimer-Demenz diagnostiziert wurde oder ein Verdacht auf diese vorlag. Patient*innen und Angehörige mussten vor der Studienteilnahme eine schriftliche Einwilligung unterschreiben.

Die Studienuntersuchung erfolgte nach Einschluss der Patient*innen einmal jährlich. Sie umfasste neben der klinischen Untersuchung ein ausführliches Interview mit Patient*innen und Angehörigen sowie eine neuropsychologische Testung und eine Blutentnahme. In Kapitel 2.1.2 befindet sich eine detaillierte Beschreibung der im Rahmen der Studie erhobenen und gemessenen Parameter.

Durch die mehrjährige Verlaufsbeobachtung der Patient*innen sollen möglichst neue Erkenntnisse gewonnen werden, die eine Optimierung der Pflege und Therapie der Patient*innen ermöglichen.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Ablaufs der rpAD-Studie.

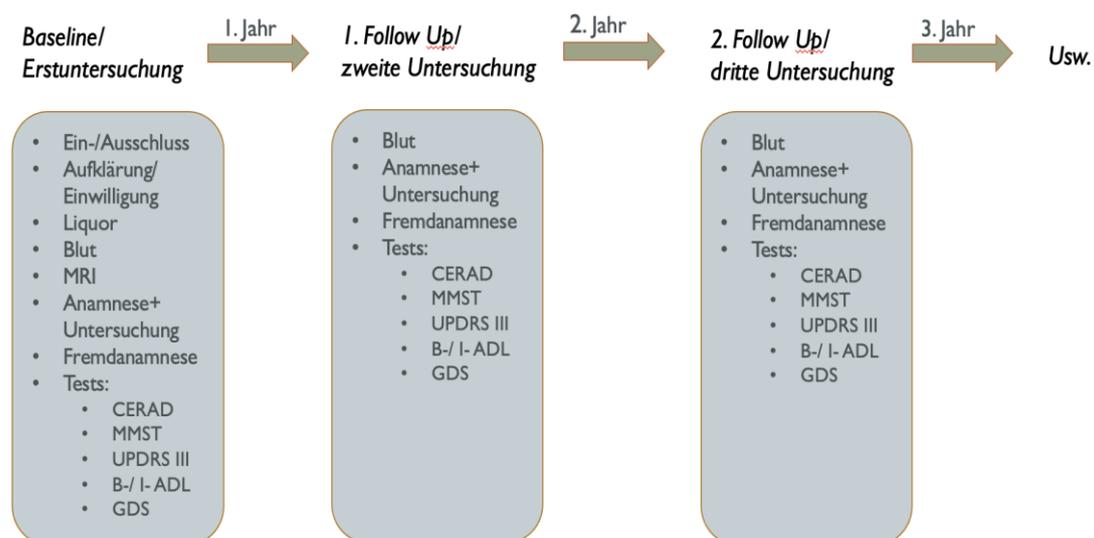


Abbildung 1: rpAD-Studiendesign

2.1.1.1 Eigene Rolle

Die rpAD-Studie wird jedes Semester von einem*einer Doktorand*in betreut. Der Einschluss neuer Patient*innen sowie die jährlichen Folgeuntersuchungen gehörten in den Aufgabenbereich. Ebenso zählten administrative Aufgaben wie die deskriptive Evaluation der gewonnenen Daten und eine graphische Aufarbeitung dazu. Im Rahmen dieser Dissertation fand somit eine 6-monatige klinische Betreuung der rpAD-Studie statt.

2.1.2 Datenerhebung

2.1.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Beim Studieneinschluss erhielt jeder Teilnehmende eine ausführliche Anamnese. Im Rahmen der Anamnese wurden Vorerkrankungen, aktuelle Medikation, Familienanamnese für neurodegenerative Erkrankungen und die neurologische, psychiatrische und vegetative Symptomatik erfragt. Zum Erheben der Parameter wurden standardisierte Fragebögen verwendet.

Der „*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*“ (IQCODE) erfasste den kognitiven Status der Patient*innen und den Zeitpunkt des Symptombeginns fremdanamnestisch durch einen Angehörigen oder eine Betreuungsperson (Jorm et al. 1991).

Funktionelle Einschränkungen wurden mittels der „*Activities of daily living*“ (ADL)-Fragebögen erhoben. Der B-ADL und der „*instrumental activities of daily living*“ (I-ADL) (Lawton und Brody 1969) maßen die Fähigkeit von Patient*innen, Alltagsaufgaben zu bewerkstelligen.

Für einen Überblick über Krankheitsstadium und Klinik wurde zusätzlich die „*Global Deterioration Scale*“ (GDS) nach Reisberg et al. (1982) erfasst, die eine Einteilung der Demenz in sieben Stadien ermöglichte.

Zur Einschätzung der Depressivität der Patient*innen wurden die Depressionsskalen modifiziert nach Ihl et al. (2000) verwendet, bei denen die Stimmung der Teilnehmenden auf einer Skala von null bis zehn abgeschätzt werden sollte.

Die klinische neurologische Untersuchung umfasste neben einer Überprüfung des psychischen Status, die Überprüfung der Hirnwerkszeuge, Motorik, Reflexe, Sensibilität und Koordination der Patient*innen.

Zusätzlich wurde Daten gemäß Teil III der „*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*“ (UPDRS) (Fahn und Parkinson's Disease Foundation 1986) erhoben, der eine motorische Beurteilung ermöglichte und Patient*innen auf das Vorliegen von EPS untersuchte.

2.1.2.2 Neuropsychologische Testung

Zusätzlich zu der Anamnese und der ausführlichen klinischen Untersuchung wurde jeder*jede Studienpatient*in von den Kolleginnen der Neuropsychologie getestet. Die

Testung bestand aus dem CERAD-Plus nach Morris et al. (1988) inklusive MMST. Die CERAD testet die kognitiven Bereiche, die üblicherweise bei Patient*innen mit Alzheimer-Erkrankung betroffen sind. Die CERAD ist ein standardisiertes Verfahren und ermöglicht somit einen Vergleich zwischen Betroffenen.

2.1.2.3 Laboruntersuchungen

Nach den Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.1.3) musste neben der Klinik zusätzlich ein Hinweis auf eine Alzheimer-Erkrankung in einer diagnostischen Untersuchung vorliegen. Viele Patient*innen erhielten daher vorher im Rahmen der Diagnostik eine Liquorpunktion. Für den Einschluss waren v. a. die Demenzmarker (Tau, P-Tau, A β 1-42, A β 1-40, A β -ratio) von Bedeutung. Die Analysen wurden im neurochemischen Labor der UMG bestimmt. Die Quantifizierung von Tau, P-Tau, A β 1-42 und A β 1-40 erfolgte anhand der ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“)-Kits von Fujirebio (*Fujirebio, Gent Belgien*). Für die Berechnung der A β -ratio wurde die folgende Formel verwendet:

$$A\beta - ratio = \left[\frac{A\beta 1 - 42}{A\beta 1 - 40} \right] \times 10$$

Im Februar 2010 kam es zu einer Änderung der Bestimmung von A β 1-40, so dass Werte von davor und danach angepasst werden mussten, um einen Vergleich zu erlauben. Dies geschah anhand einer Formel.

\bar{X}_1 berechnete sich aus dem Mittelwert aller A β 1-40-Werte vor, \bar{X}_2 aus dem Mittelwert aller A β 1-40-Werte nach Februar 2010.

Für die Berechnung der A β 1-40-Werte, die vor Februar 2010 bestimmt worden sind, wurde folgende Formel verwendet:

$$A\beta 1 - 40_{\text{modifiziert}} = A\beta 1 - 40_{\text{davor}} \times \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2}{\bar{x}_1 \times 2}$$

Für die Berechnung der A β 1-40-Werte, die nach Februar 2010 bestimmt worden sind, wurde folgende Formel verwendet:

$$A\beta 1 - 40_{\text{modifiziert}} = A\beta 1 - 40_{\text{danach}} \times \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2}{\bar{x}_2 \times 2}$$

Die so errechneten Werte konnten anschließend verglichen werden (Med. Diss. Göttingen (in Vorbereitung!))

Bei jeder Studienuntersuchung wurde bei den Patient*innen eine Blutentnahme durchgeführt. Neben dem „Routinelabor“ (u. a. Elektrolyte, Leberwerte, Schilddrüsenwerte, kleines Blutbild und C-reaktives Protein (CRP)) wurden weitere Werte wie Autoantikörper, Vitamine und Freies Kupfer bestimmt.

¹ Mit freundlicher Genehmigung von Luise Weglage

Zusätzlich wurden Patient*innen auf genetische Marker untersucht. Der ApoE-Genotyp der Studienpatient*innen, der von Bedeutung für die Risikoermittlung ist, wurde mithilfe der „*Deoxyribonucleic-acid*“ (DNA)-Strip-Technologie der Firma Hain Lifescience ermittelt. Aus dem Blut wurde DNA isoliert, die dann im Anschluss amplifiziert und hybridisiert wurde. Durch eine spezifische Bindung der modifizierten DNA an ihre komplementären Strukturen auf dem DNA-Strip konnte durch nachfolgende Waschschriffe und Farbreaktionen ein spezifisches Bandenmuster abgelesen werden, dass Auskunft über den Genotyp des*der Patient*innen gab.

2.1.2.4 Bildgebung

Eine Atrophie des medialen Temporallappens im MRT (Magnetresonanztomographie) oder ein spezifisches Muster im PET sind neben abnormalen Liquormarkern weitere diagnostische Hinweise für das Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung. Die Atrophie wurde im MRT anhand einer qualitativen Einschätzung unter Zuhilfenahme von visuellem Scoring getroffen oder mittels Volumetrie der betroffenen Regionen (global, frontal/ temporal/ parietal/ okzipital/ oder hippocampal betont).

Als spezifisches Muster im PET zählte gemäß der Einschlusskriterien ein reduzierter Glukosemetabolismus in den bilateralen temporoparietalen Regionen des Gehirns.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie unterlagen den McKhann-Kriterien zur Diagnose des Morbus Alzheimer, die nach Dubois modifiziert wurden (Dubois et al. 2007; McKhann et al. 2011). In den folgenden Tabellen (**Tabelle 2** bis **Tabelle 4**) befindet sich eine Auflistung der diagnostischen Hauptmerkmale, der unterstützenden Merkmale und der Ausschlusskriterien für die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Erkrankung.

Tabelle 2: Diagnostische Hauptmerkmale

Core Diagnostic Features (alle Merkmale müssen erfüllt sein)	
A	Frühe und signifikante Störung des episodischen Gedächtnisses, die außerdem folgende Kriterien erfüllt:
1)	Progressive Änderung der Gedächtnisfunktionen seit > 6 Monate (berichtet durch Patient*innen oder durch Angehörige)
2)	Objektive Beweise der Störung des episodischen Gedächtnisses in Tests: Erinnerungsstörung, die sich nicht durch Wiederholung bessert (Verstehen der Items und des zu erinnernden Inhaltes vorausgesetzt)
3)	Die episodische Gedächtnisstörung kann isoliert oder in Assoziation mit anderen kognitiven Veränderungen zu Beginn oder im Verlauf der AD auftreten

(Dubois et al. 2007; McKhann et al. 2011)

Tabelle 3: Unterstützende Merkmale

Supportive Features (ein Merkmal muss erfüllt sein)	
B	Atrophie des medialen temporalen Lappens
	Volumenverlust der Hippocampi, des entorhinalen Cortex, Amygdala im MRT: qualitative Einschätzung mittels visuellen Scorings (Vergleich zu gut charakterisierter, altersnormierter Population) oder Volumetrie dieser Regionen
C	Abnormale Liquormarker
	Niedrige Beta Amyloid 1-42 Konzentration, erhöhte Gesamt Tau Konzentration oder erhöhte P-Tau Konzentration oder Kombination dieser drei
D	Spezifische Muster im PET/functional neuroimaging
	Bilateral temporoparietal reduzierter Glukosemetabolismus
E	Gesicherte AD autosomal dominante Mutation in der näheren Familie

(Dubois et al. 2007; McKhann et al. 2011)

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien („invertiert“: alle müssen erfüllt sein)	
Kein apoplektiformer Beginn	
Kein frühes* Auftreten von Gangstörung, Anfällen, Verhaltensänderung	
Keine frühen* fokalneurologischen Defizite wie Hemiparese, Sensibilitätsstörungen, Gesichtsfeldefekte*	
Keine frühen* extrapyramidalen Zeichen	
Keine non – AD Demenz	
Keine ausgeprägte Depression (Pseudodemenz)	
Keine* ausgeprägte Herz-Kreislauf-Krankheit	
Keine toxisch oder metabolisch oder durch Bestrahlung bedingten Abnormalitäten, die weiterer Abklärung bedürfen	
Keine MRT Flair- oder T2 signal-Abnormitäten im medialen temporalen Lappen, die auf infektiöse oder vaskuläre Insulte hinweisen	
<i>*Da nicht sicher ist, ob diese Kriterien auf die schnell progressive AD-Form anwendbar sind, war bei diesen Punkten abzuwägen, ob sie einen Ausschluss darstellen. Evtl. sind diese Symptome auch Symptome einer schnellen AD.</i>	
(Dubois et al. 2007; McKhann et al. 2011)	

2.1.4 Klassifikation

Die in der Studie eingeschlossenen Patient*innen wurden anhand eines studieninternen Rankings (s. **Tabelle 5**) in verschiedene Kategorien unterteilt. Diese Einteilung gab Auskunft über den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung und über das Alter bei Symptombeginn. Die Definition des rpAD entspricht der in Kapitel 1.3.1 diskutierten Definition. Die jeweilige Einteilung wurde nach jeder weiteren durchgeführten Studienuntersuchung neu evaluiert.

Tabelle 5: rpAD-Ranking der Studienpatient*innen

Buchstabenranking	Bedeutung
A	Alzheimer-Demenz UND schneller Verlauf („rapid progressive“)
A1	UND Early onset der AD (< 65 Lebensjahr)

Buchstabenranking	Bedeutung
A2	UND Late onset der AD (> 65 Lebensjahr)
B	Alzheimer-Demenz UND langsamer Verlauf („klassische AD“)
B1	UND Early onset der AD (< 65 Lebensjahr)
B2	UND Late onset der AD (> 65 Lebensjahr)
C	Alzheimer-Demenz ABER Verlauf noch nicht einschätzbar
C1	UND Early onset der AD (< 65 Lebensjahr)
C2	UND Late onset der AD (> 65 Lebensjahr)
D	Alzheimer-Demenz fraglich, bzw. konkurrierende Diagnosen trotz positiver Einschlusskriterien
D1	UND Early onset der AD (< 65 Lebensjahr)
D2	UND Late onset der AD (> 65 Lebensjahr)
E	Keine Alzheimer-Demenz (negative Einschlusskriterien) = „Kontrollgruppe“
E1	UND Early onset der Demenz (< 65 Lebensjahr)
E2	UND Late onset der Demenz (> 65 Lebensjahr)
X	Keine Daten vorhanden ODER Patient*innen ausgeschlossen!

Verwendung dieser modifizierten Tabelle mit freundlicher Genehmigung von S. Goebel (betreuender Studienarzt der rpAD-Studie)

2.2 Patient*innenkollektiv Dissertation

Im Rahmen dieser Dissertation sollte ein Gruppenvergleich zwischen Patient*innen mit rapid progressiven Verläufen und „klassischen“ Verläufen durchgeführt werden. Die Patient*innen für diesen Vergleich rekrutierten sich aus Daten der rpAD-Kohorte. Allerdings mussten zusätzliche Kriterien erfüllt werden, um in das für die Dissertation ausgewählte Kollektiv aufgenommen zu werden. Diese zusätzlichen Kriterien ermöglichten eine exakte Zuordnung in die beiden zu vergleichenden Gruppen. Zudem wurde damit die

Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Alzheimer-Demenz die verursachende Erkrankung in der Kohorte war.

Um in die Gruppe der rapiden Verläufe aufgenommen zu werden, musste ein Abfall von ≥ 6 Punkten im MMST innerhalb von 12 Monaten vorliegen. Dieser Wert entspricht der gängigen Definition der rapid progressiven Alzheimer-Demenz von Soto M et al. (2008); Schmidt et al. (2011). Patient*innen, bei denen dieses nicht zutraf, wurden der „klassischen“ Alzheimer-Demenz Gruppe zugeordnet. Aufgrund der erhobenen Anamnese – insbesondere der Familienanamnese – wurde davon ausgegangen, dass bei den Studienteilnehmer*innen keine familiär bedingte Alzheimer-Erkrankung vorlag.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien der rpAD-Studie (siehe Kapitel 2.1.3) galten ebenso für die spezifische Kohorte. Es wurden aber zusätzlich zu den allgemeinen Kriterien noch weitere Kriterien definiert. In **Tabelle 6** befindet sich eine Auflistung der Einschlusskriterien für die spezifische Kohorte.

Tabelle 6: Einschlusskriterien spezifische Kohorte

Einschlusskriterien spezifische Kohorte
1) Die Patient*innen erfüllten die neueren klinischen diagnostischen Kriterien nach Dubois et al. (2007); McKhann et al. (2011)
2) Zu Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit lag mindestens ein Biomarker-Kriterium aus dem A/T/N System (Jack et al. 2016) vor.
3) Bei jedem*jeder Patient*in lag neben dem MMST-Ergebnis bei Baseline mindestens ein weiteres MMST-Ergebnis im Abstand von maximal zwölf Monaten vor (so dass eine Zuordnung zur Kategorie A oder B möglich ist, s. Kapitel 2.1.4)

2.2.2 Datenerhebung

Der Gruppenvergleich sollte eine weite Bandbreite der Klinik abdecken und somit die beiden Gruppen auf das Auftreten bzw. die Ausprägung bestimmter erfasster klinischer Merkmale bei Baseline (BL) untersuchen.

Die erste Kategorie umfasste die typischen Alzheimer Biomarker, die bei Patient*innen im Rahmen der Liquoruntersuchung nachgewiesen worden sind. Eingeschlossen wurden alle Liquorpunktionen unabhängig vom Punktionsdatum, da nach dieser Zeitspanne im Anschluss korrigiert wurde. Zudem wurden Patient*innen auf das Vorliegen bestimmter ApoE-Genotypen untersucht.

Die zweite Kategorie beschäftigte sich mit den klinischen Symptomen der Patient*innen. Es wurden Patient*innen auf das Vorhandensein von psychiatrischen und verhaltensbezogenen Symptomen sowie fokal-neurologische Symptome untersucht. Die Analyse geschah anhand von Symptomkomplexen, die jeweils eine Bandbreite an Einzelsymptomen umfassten (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Zusammensetzung Symptomkomplexe

Symptomkomplexe	Beinhaltete Einzelsymptome
psychiatrische und verhaltensbezogene Symptome	
Affektive Symptome	Apathie/ Antriebsminderung, Angst, Depression, Euphorie, Affektlabilität
Psychotische Symptome	Wahnvorstellungen, Halluzinationen akustisch/ visuell/ andere
Schlafprobleme	Einschlafprobleme, Durchschlafprobleme, Tag-/Nachtumkehr
fokal-neurologische Symptome	
Pyramidale Symptome	Myoklonien, Pyramidenbahnzeichen
Extrapyramidale Symptome	Rigor, Ruhetremor, Hypokinesie
Ataxie	Gangataxie, Standataxie, Rumpfataxie, Extremitätenataxie

Bei den Symptomkomplexen wurde lediglich unterschieden auf Vorhandensein und nicht Vorhandensein, sodass das Vorliegen von einem Symptom bereits ausreichte.

Zuletzt wurde die alltägliche Funktion der Patient*innen anhand der Ergebnisse der ADL-Fragbögen verglichen.

Bei den Vergleichen wurden Ergebnisse nach der jeweiligen Krankheitsdauer bzw. zeitlicher Abstand zwischen Lumbalpunktion (LP) und Symptombeginn der Patient*innen korrigiert sowie nach dem Alter der Patient*innen, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen. Die Datenerhebung der spezifischen Kohorte unterschied sich aber nicht grundsätzlich von der der rpAD-Kohorte (siehe Kapitel 2.1.2).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung bestand aus drei aufeinanderfolgenden Schritten. Im ersten Schritt wurden die beiden Gruppen deskriptiv beschrieben und miteinander verglichen. Für alle statistischen Auswertungen wurde das Programm *GraphPad Prism* verwendet.

Bei normalverteilten Daten wurden die Lage- und Streuungsmaße anhand des *Mittelwertes* und der *Standardabweichung (SD)* angegeben; bei den nicht normalverteilten Daten mittels des *Medians* und des *Interquartilsabstandes (IQR)*. Die Prüfung auf Normalverteilung geschah rechnerisch mithilfe des *Shapiro-Wilk Tests* und graphisch anhand von *Q-Q-Plots*.

Im zweiten Abschnitt wurden die Gruppen mithilfe von Signifikanztests auf Unterschiede geprüft. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Bei der Überprüfung der demographischen Daten „Bildung“ und „Geschlecht“ wurde einmalig ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,2$ festgelegt. Dieses wurde so gewählt, damit im Falle eines nichtsignifikanten Ergebnisses hinsichtlich der Gruppenunterschiede beide Variablen im anschließend nächsten Schritt nicht als Confounder berücksichtigt werden mussten. Im Falle von metrischen, normalverteilten Daten kam der *t-Test für unabhängige Stichproben* zur Anwendung; bei metrisch, nicht normalverteilten Daten der *Mann-Whitney-U-Test*. Kategoriale Daten wurden mithilfe des *exakten Fisher-Tests* auf Zusammenhänge überprüft.

Im letzten Schritt wurden signifikante Ergebnisse für die Confounder („Alter bei Baseline“, „Erkrankungsdauer bei Baseline/Lumbalpunktion“ und ggf. „Geschlecht“ und „Bildung“) korrigiert. Dafür wurden *multiple logistische Regressionen* durchgeführt bei denen die Gruppenzugehörigkeit (rpAD oder AD) als abhängige Variable gewertet worden ist.

Aufgrund der explorativen Natur der Studie wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse geschah anhand von Scatter plots oder Balkendiagrammen bzw. Kreisdiagrammen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Kohortenbeschreibung

Die Kohorte setzte sich aus 228 Patient*innen zusammen (rpAD: n = 67, AD: n = 161). Der Anteil an rapid progressiven Verläufen lag bei rd. 29% (s. **Abbildung 2**).

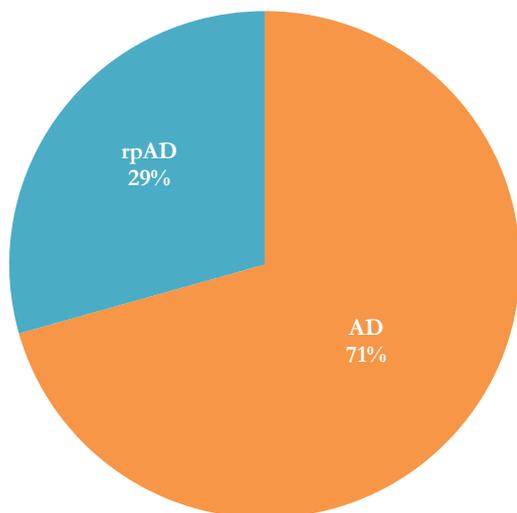


Abbildung 2: Verteilung rpAD und AD

Tabelle 8: Demographische Daten

	Gesamtkohorte	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe
Anzahl	228	67	161
Geschlecht			
m	107 (47%)	29 (43%)	78 (48%)
w	121 (53%)	38 (57%)	83 (52%)
Alter bei Symptombeginn	71,8	68,4	72,6
Median (IQR)	(13,2)	(11,9)	(13,2)
Alter bei Baseline	73,8	69,5	75,2
Median (IQR)	(14,7)	(13,1)	(13,5)

	Gesamtkohorte	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe
Symptombdauer bei BL (Monate)	24,7	14,5	27,9
Median (IQR)	(25,1)	(21,7)	(27,4)
Bildungsjahre	7/99/62/12/46	1/33/20/4/9	6/66/42/8/37
<8/8/10/12/>12	3%/44%/28%/5%/20%	2%/49%/30%/6%/14%	4%/42%/26%/5%/23%
	%	%	%
MMST bei Baseline	24	19	25
Median (IQR)	(7)	(11)	(5)

3.1.1 Geschlecht und Bildung

Die Kohorte umfasste 121 Frauen (53%) und 107 Männer (47%). Der Anteil an Frauen war in beiden Gruppen jeweils am größten, wobei die Differenz am stärksten in der rpAD-Gruppe ausgeprägt war (57% Frauen, 43% Männer, s. **Tabelle 8**).

Die geschlechtsspezifische Verteilung innerhalb der Gruppen (rpAD, AD) war statistisch nicht signifikant (Fisher's exakt test: $p = 0,56$) und wurde daher in den folgenden statistischen Analysen nicht berücksichtigt (s. **Abbildung 3**).

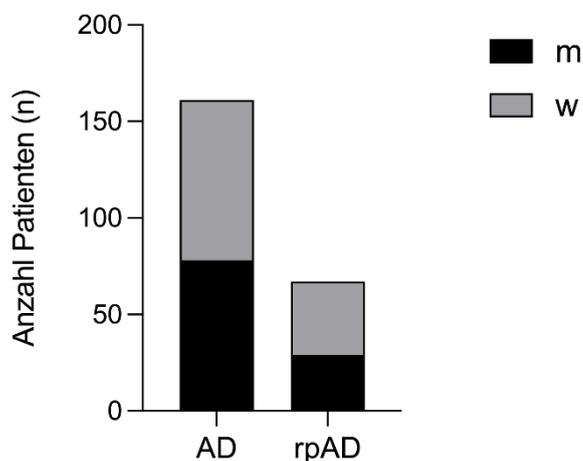


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung rpAD und AD

Die Bildungsjahre der Patient*innen wiesen in allen Gruppen ähnliche Verteilungsmuster auf. Der bei weitem größte Anteil der fünf unterschiedenen Kategorien entfiel mit über 40% auf die Gruppe mit acht Bildungsjahren (s. **Tabelle 8**).

Zwischen den Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Bildungsjahre nachgewiesen werden (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,38$, s. **Abbildung 4**). Das Kriterium Bildungsjahre wurde daher ebenfalls bei der Korrektur nicht als Confounder berücksichtigt.

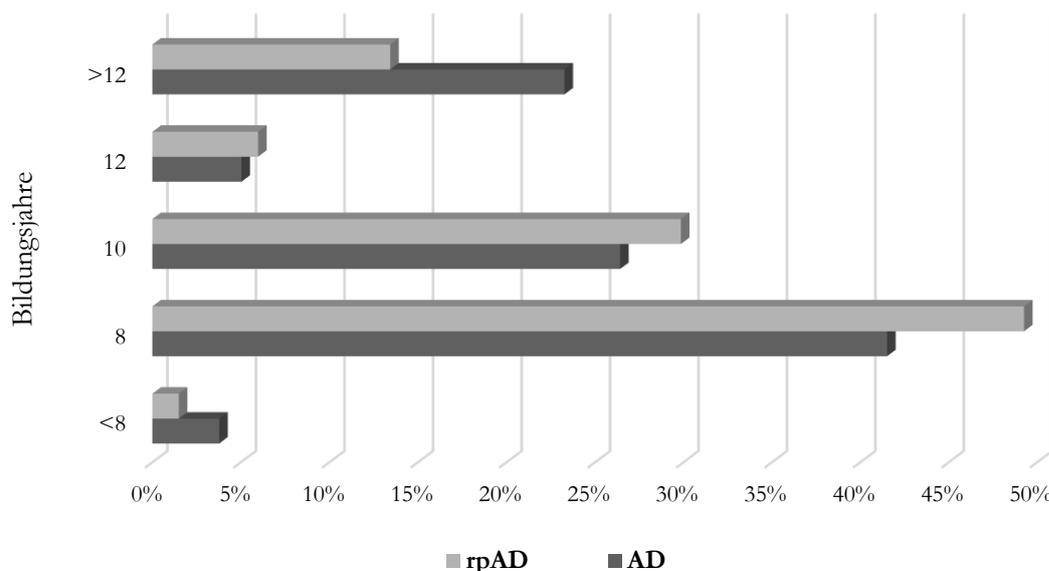


Abbildung 4: Bildungsjahre in rpAD und AD

3.1.2 Alter bei BL und Alter bei Symptombeginn

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patient*innen lag in der rpAD-Gruppe bei 68,4 (IQR = 11,94) Jahren und bei 72,6 (IQR = 13,15) Jahren in der AD-Gruppe. Patient*innen der rpAD-Gruppe waren im Durchschnitt somit rd. 4 Jahre jünger als Patient*innen der AD-Gruppe. Die **Abbildung 5** zeigte in der Gruppe der AD eine recht homogene Anzahl an bereits Erkrankten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Ab etwa dem 70. Lebensjahr nahm die Zahl der Patient*innen mit ersten Symptomen dann sprunghaft zu und erreichte ihr Maximum etwa um das 75. Lebensjahr. In der rpAD-Gruppe war die Verteilung dagegen über alle Altersklassen deutlich heterogener und wies höhere Fallzahlen schon vor Erreichen des 60. Lebensjahres auf, mit Häufungen zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr (siehe **Tabelle 8** und **Abbildung 5**).

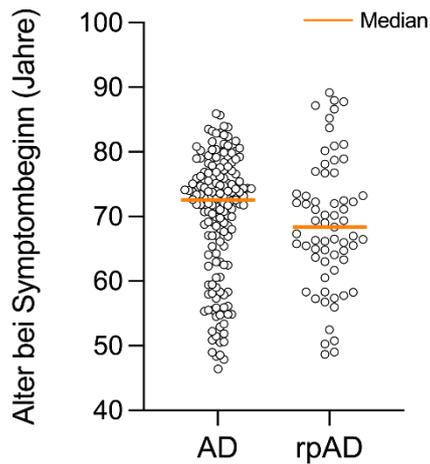


Abbildung 5: Alter bei Symptombeginn (Jahre)

Das Alter bei Baseline lag bei 69,5 (IQR = 13,07) Jahren in der rpAD-Gruppe und 75,2 (IQR = 13,53) Jahre in der AD-Gruppe. Patient*innen der rpAD-Gruppe waren somit im Durchschnitt knapp sechs Jahre jünger als Patient*innen der AD-Gruppe. Auch hier zeigte sich in der AD-Gruppe zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr eine weitgehend homogene Verteilung mit eher niedrigen Fallzahlen. Ab Mitte des 70. Lebensjahres kam es zu einer starken Zunahme, die zu Beginn des 80. Lebensjahres wieder abflachte. In der rpAD-Gruppe begann die Zunahme der Fallzahlen deutlich früher (ab ca. dem 65. Lebensjahr) und weniger abrupt als bei der AD-Gruppe. Ab etwa dem 75. Lebensjahr nahmen die Fallzahlen bereits wieder ab (siehe **Tabelle 8** und **Abbildung 6**).

Die Altersverteilung bei Baseline unterschied sich zwischen den beiden Gruppen signifikant (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,018$). Die Altersverteilung hinsichtlich Symptombeginn unterschied sich zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,12$).

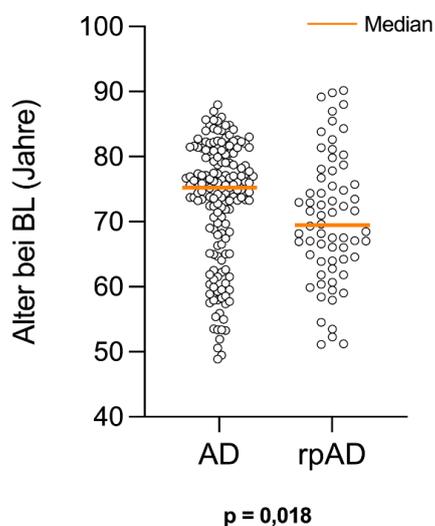


Abbildung 6: Alter bei Baseline (Jahre)

Patient*innen der rpAD-Gruppe erkrankten somit im Median 1,2 Jahre vor Baseline wohingegen Patient*innen der AD-Gruppe bei BL bereits seit 2,3 Jahren erkrankt waren (siehe **Abbildung 7**). Diese Ergebnisse spiegelten die vorherigen Ergebnisse wider, bei denen sich das Alter bei Symptombeginn zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden hat, das Alter bei BL hingegen schon. Bezogen auf die Erkrankungsdauer bei Lumbalpunktion unterschieden sich die beiden Gruppen ebenfalls. Patient*innen mit rapiden Verläufen wurden im Mittel 1 Jahr nach Symptombeginn punktiert, wohingegen der Abstand bei Patient*innen mit klassischen Verläufen bei 1,9 Jahren lag.

Die Erkrankungsdauer (vor BL) unterschied sich in der statistischen Analyse signifikant zwischen den beiden Gruppen (BL: Mann-Whitney U-Test: $p < 0,0001$; LP: Mann-Whitney U-Test: $p = 0,0005$). In den folgenden statistischen Auswertungen musste somit für signifikante Ergebnisse eine Korrektur für das Kriterium „Erkrankungsdauer bei Baseline/LP“ erfolgen.

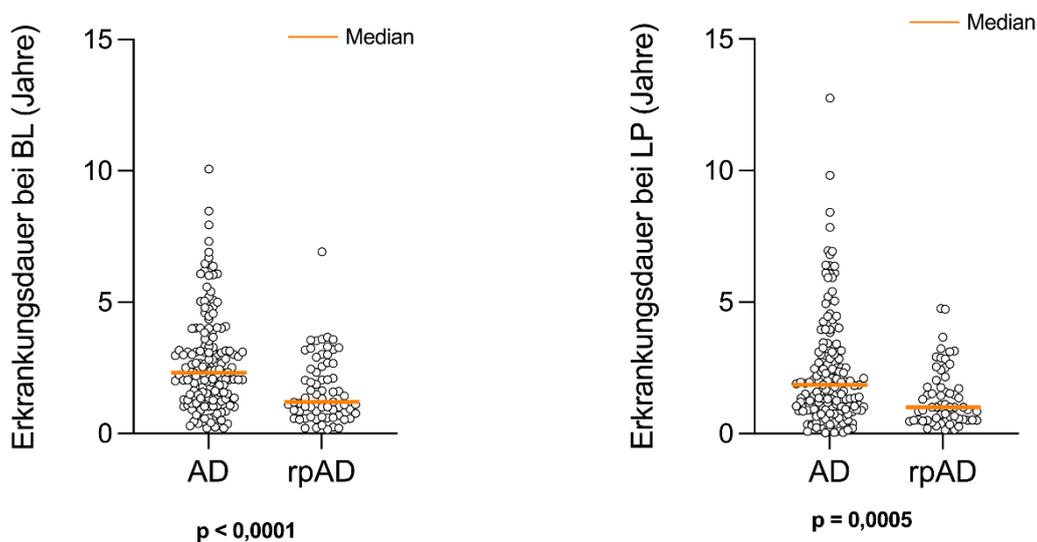


Abbildung 7: Erkrankungsdauer bei Baseline und bei Lumbalpunktion (Jahre)

3.1.3 MMST bei BL

Patient*innen der rpAD-Gruppe wiesen im Durchschnitt einen MMST von 19 (IQR = 11) Punkten bei BL auf und präsentierten damit ein „moderates“ Demenzstadium. Patient*innen der AD-Gruppe hatten im Durchschnitt einen Wert im MMST von 25 (IQR = 5) Punkten und fielen damit in die Kategorie eines „milden“ Demenzstadiums (siehe **Tabelle 8**).

Die **Abbildung 8** zeigte in der AD-Gruppe eher geringe Fallzahlen für Werte unter 24, und dann ab Werten von 25 eine sprunghafte Zunahme der Fälle. Ab dem Wert von 28 nahm die Fallzahl wieder deutlich ab. In der rpAD-Gruppe war die Verteilung deutlich gestreuter und viele Patient*innen wiesen Werte zwischen 12 und 23 auf. Die höchsten Zahlen wurden

bei den Werten 24 und 25 erreicht. Zudem fanden sich einige Patient*innen, die sogar Werte von 0-3 aufwiesen, was in der AD-Gruppe nicht vorkam.

Die Unterschiede im MMST bei Baseline unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney U-Test: $p < 0,0001$).

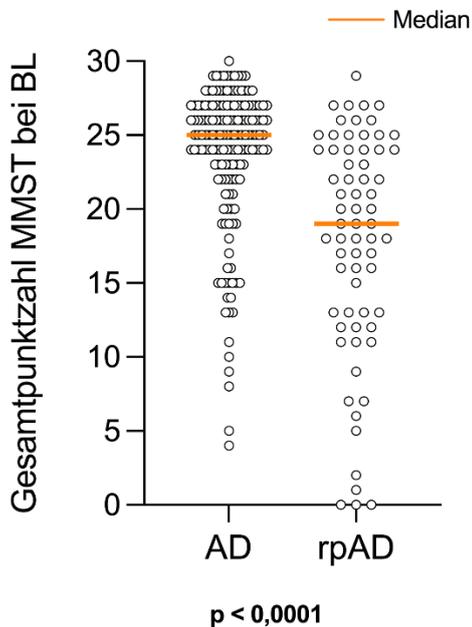


Abbildung 8: MMST bei Baseline

3.2 Klinik

3.2.1 Klinische Symptome

Zu den häufigsten klinischen Symptomen, die in der Kohorte beobachtet werden konnten, gehörten Gedächtnisstörungen (97%), Konzentrationsstörungen (68%), Apathie/Antriebsminderung (45%), Desorientiertheit/Verwirrtheit (44%), Ophthalmologische Sehstörungen (55%), Wesensänderung (38%) und Amnestische Aphasie/Wortfindungsstörungen (37%) (s. **Tabelle A. 1**).

Bei der Gruppe der rapid progressiven Verläufe fanden sich ebenfalls am häufigsten Gedächtnisstörungen (100%), gefolgt von Konzentrationsstörungen (85%), psychomotorischer Verlangsamung (63%), Apathie/Antriebsminderung (55%); Desorientiertheit/Verwirrtheit (58%), Wesensänderung (51%), Amnestischer Aphasie/Wortfindungsstörungen (49%) und Dys-/Bradydiadochokinese (44%) (s. **Tabelle A. 2**).

Die AD-Gruppe ähnelten in ihren Symptomhäufigkeiten stärker der Gesamtkohorte (s. **Tabelle A. 2**).

Bei den psychiatrischen und verhaltensbezogenen Symptomen waren die affektiven Symptome jeweils am stärksten ausgeprägt (rpAD: 76%, AD: 64%), gefolgt von

Schlafproblemen (rpAD: 33%, AD: 24%) und psychotischen Symptomen (rpAD: 12%, AD: 9%). In der Gruppe der fokal-neurologischen Symptome waren die extrapyramidalen Symptome (rpAD: 33%, AD: 22%) am häufigsten, gefolgt von Ataxie (rpAD: 13%, AD: 8%) und pyramidalen Symptomen (rpAD: 7%, AD: 1%) (siehe **Tabelle 9**, **Abbildung 9** und **Abbildung 10**).

Tabelle 9: Klinische Symptomkomplexe bei Baseline

	Gesamtkohorte Anzahl n (ja/nein) (%)	rpAD-Gruppe Anzahl n (ja/nein) (%)	AD-Gruppe Anzahl n (ja/nein) (%)
Psychiatrische und Verhaltensbezogene Symptome			
Affektive Symptome*	142/69 (67%)	47/15 (76%)	96/54 (64%)
Psychotische Symptome**	21/194 (10%)	7/53 (12%)	14/141 (9%)
Schlafprobleme***	57/157 (27%)	20/41 (33%)	37/116 (24%)
Fokal-neurologische Symptome			
Pyramidale Symptome [’]	5/199 (2%)	4/57 (7%)	1/141 (1%)
Extrapyramidale Symptome [”]	53/160 (25%)	20/41 (33%)	33/119 (22%)
Ataxie ^{””}	20/192 (9%)	8/52 (13%)	12/140 (8%)

* Apathie/Antriebsminderung, Angst, Depression, Euphorie, Affektlabilität

** Wahnvorstellungen, Halluzinationen akustisch/ visuell/ andere

*** Durchschlafprobleme, Einschlafprobleme, Tag-/Nachtumkehr

[’] Myoklonien, Pyramidenbahnzeichen

[”] Rigor, Ruhetremor, Hypokinesie

^{””} Gangataxie, Standataxie, Rumpfataxie, Extremitätenataxie

Die Gruppenunterschiede in den Symptomkomplexen wurden statistisch auf Signifikanz geprüft. In der Gruppe der psychiatrischen und verhaltensbezogenen Symptome waren die Unterschiede in den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (affektive Symptome: Fisher's exakt test, $p = 0,11$; psychotische Symptome: Fisher's exakt test, $p = 0,61$; Schlafprobleme: Fisher's exakt test, $p = 0,23$). In der Gruppe der fokal-neurologischen Symptome war der Unterschied beim Symptomkomplex pyramidale Symptome statistisch signifikant (Fisher's exakt test: $p = 0,03$). Bei den extrapyramidalen Symptomen (Fisher's exakt test: $p = 0,11$) und der Ataxie (Fisher's exakt test: $p = 0,3$) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Mit Hilfe einer logistischen Regression konnten die signifikanten Ergebnisse nach den Confoundern (Alter bei BL und Krankheitsdauer) korrigiert werden. Dieses traf zu auf den Symptomkomplex pyramidale Symptomatik. Nach Korrektur waren die pyramidalen Symptome nicht mehr statistisch signifikant ($p = 0,08$), sodass unabhängig von den Confoundern kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Für eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse inklusive Odd's ratio siehe Kapitel 6.3.

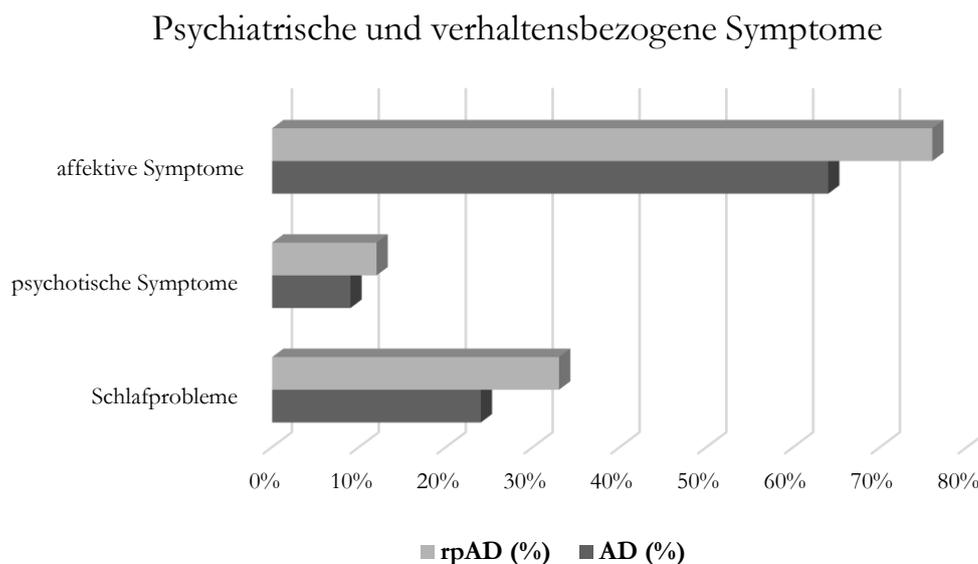


Abbildung 9: Psychiatrische und verhaltensbezogene Symptome bei Baseline

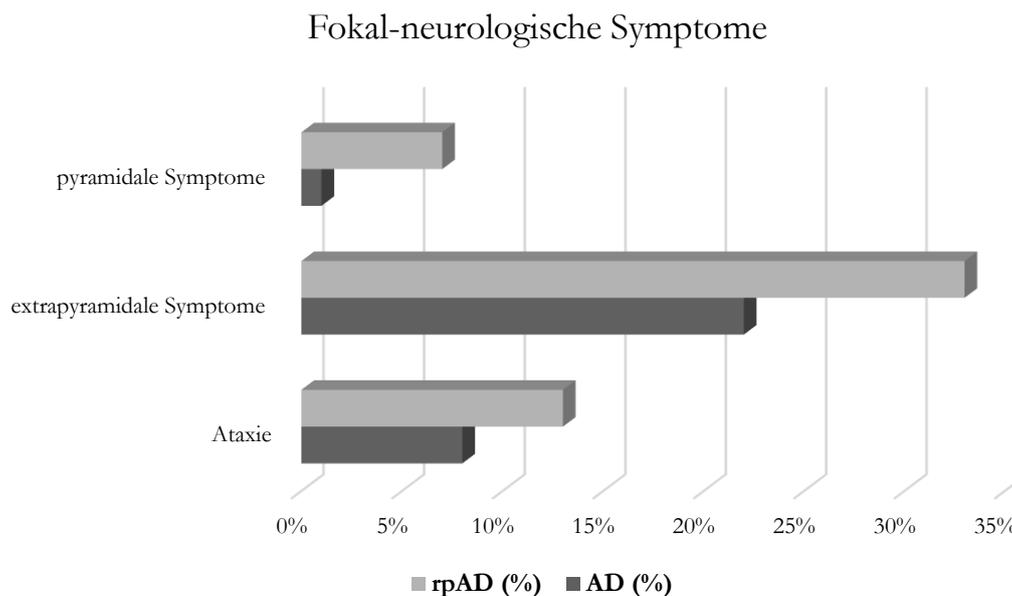


Abbildung 10: Fokal-neurologische Symptome bei Baseline

3.2.2 Klinische Fragebögen

3.2.2.1 Depressionsskala

Patient*innen aller Gruppen wiesen ähnliche Werte auf den Depressionsskalen auf. Auffällig ist, dass die Selbsteinschätzung der Patient*innen immer leicht niedrigere Werte aufwies als die Selbsteinschätzung der Angehörigen (siehe **Tabelle 10**).

Tabelle 10: Punktezahl auf Depressionsskala bei Baseline

	Gesamtkohorte	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe
Selbsteinschätzung Patient*innen			
Mittelwert	2,59	2,39	2,66
(SD)	(1,98)	(1,96)	(1,98)
Selbsteinschätzung Angehöriger			
Mittelwert	3,09	3,09	3,00
(SD)	(2,15)	(2,05)	(2,08)

Depressions-Skala (modifiziert nach Ihl et al. (2000)) von 0-10
(0= nicht depressiv; 10= schwerstes vorstellbares Maß an Depression)

3.2.2.2 ADL und UPDRS III

Patient*innen der rpAD-Gruppe erzielten in beiden ADL-Fragebögen niedrigere Werte als Patient*innen der AD-Gruppe (rpAD: B-ADL (44) (IQR = 8), I-ADL (5) (IQR = 5) und AD: B-ADL (46) (IQR = 4), I-ADL (7) (IQR = 3)) (siehe **Tabelle 11**).

Tabelle 11: Punktzahl klinische Scores bei BL

	Gesamtkohorte	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe
B-ADL	46	44	46
Median (<i>IQR</i>)	(5)	(8)	(4)
I-ADL	6	5	7
Median (<i>IQR</i>)	(4)	(5)	(3)
UPDRS III	6	11	4
Median (<i>IQR</i>)	(10)	(15,25)	(8)

32% der AD-Gruppe erreichten die Höchstpunktzahl (48) im B-ADL bei BL. In der rpAD-Gruppe erreichten deutlich weniger (17%) die maximale Punktzahl und viele Patient*innen wiesen bereits Einschränkungen in der alltäglichen Funktionalität auf, was an dem höheren Anteil von niedrigeren Punktwerten erkennbar war. Der Anteil an Patient*innen in der rpAD-Gruppe, die weniger als 40 Punkte im B-ADL erreichten lag bei 32%, wohingegen der Anteil in der AD-Gruppe bei 9% lag.

Die Unterschiede in den Gruppen bezogen auf den B-ADL Punktwert bei BL sind statistisch signifikant (B-ADL: Mann-Whitney U-Test, $p = 0,0001$) (siehe **Abbildung 11**).

Bei Durchführung einer logistischen Regression für die Korrektur nach Confounder zeigte sich ein weiterhin signifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$) (siehe Kapitel 6.3). Die Gruppenunterschiede, bezogen auf Ergebnisse im B-ADL bei BL, sind somit nicht ausschließlich auf die Confounder zurückzuführen.

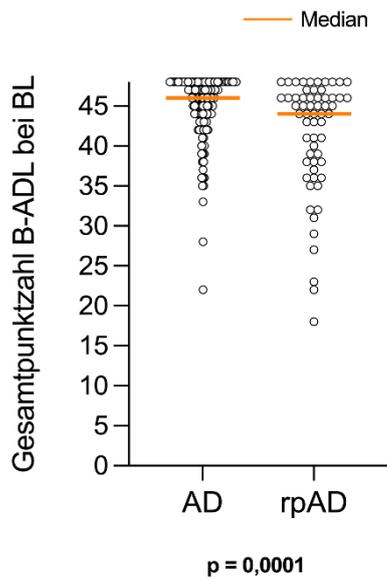


Abbildung 11: B-ADL bei Baseline

Im I-ADL war die Verteilung der erreichten Gesamtpunktzahl in der rpAD-Gruppe ebenfalls deutlich weiter gestreut als in der AD-Gruppe. Patient*innen der rpAD-Gruppe erreichten vor allem deutlich häufiger niedrigere Punktzahlen zwischen 0 und 4, was stärkeren Einschränkungen im Alltag entsprach als Patient*innen der AD-Gruppe (s. **Abbildung 12**).

Die Unterschiede in den Gruppen bezogen auf den I-ADL-Punktwert bei BL waren ebenfalls statistisch signifikant (I-ADL: Mann-Whitney U-Test, $p = 0,0001$).

Nach Korrektur mithilfe der logistischen Regression zeigte sich der Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf die Gesamtpunktzahl im I-ADL bei BL auch weiterhin als statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (s. Kapitel 6.3).

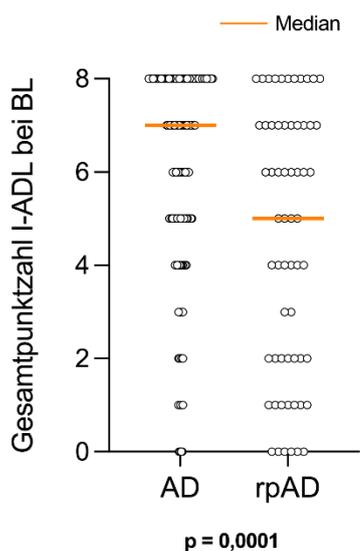


Abbildung 12: I-ADL bei Baseline

Im UPDRS III erreichten Patient*innen der rpAD-Gruppe im Durchschnitt eine höhere Punktzahl als Patient*innen der AD-Gruppe (rpAD: 11 (IQR = 15,25); AD: 4 (IQR = 8)) (siehe **Tabelle 11**) und waren somit klinisch stärker betroffen. Die AD-Gruppe hat überwiegend sehr niedrige Punktzahlen (56% erreichen Werte von 0 bis 5 Punkten und 96% der Patient*innen Punktwerte <21 Punkte) im UPDRS III. In der rpAD-Gruppe verteilt sich der Großteil zwischen 0 bis 30 Punkten (0–10 Punkte (50 %), 11–20 Punkte (22%) und 21–30 Punkte (24%).

Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (Mann-Whitney U-Test: $p < 0,0001$) (siehe **Abbildung 13**).

Auch nach Korrektur der Confounder anhand einer multiplen logistischen Regression zeigte sich der Unterschied weiterhin signifikant ($p < 0,0001$) (siehe Kapitel 6.3).

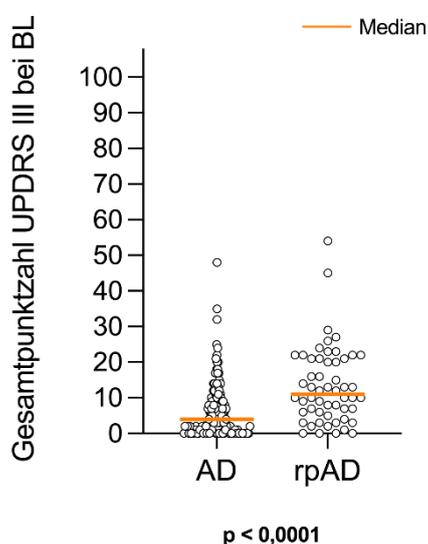


Abbildung 13: Gesamtpunktzahl UPDRS III bei Baseline

3.3 Biomarker

3.3.1 Liquormarker

Als Liquorwerte wurden die Amyloid-Marker (A β 1-42, A β 1-40 und A β -ratio) sowie die Tau-Marker (Tau, P-Tau und Tau-ratio (P-Tau/Tau)) zwischen den beiden Gruppen miteinander verglichen. Ebenfalls wurden die Verhältnisse von Tau und Amyloid-Werten verglichen (siehe **Tabelle 12**).

Bei den Amyloid-Markern (A β 1-42 und A β -ratio) unterschieden sich die Mediane deutlich zwischen den Gruppen. Die Messungen von A β 1-42 lagen für die Fallgruppe rpAD bei 500 (IQR = 274) und für die Fallgruppe AD bei 614 (IQR = 338). Bei der Kategorie A β -ratio ergaben sich für die Fallgruppe rpAD 0,54 (IQR = 0,23) und für Fallgruppe AD 0,65 (IQR = 0,45). Der Median von A β 1-40 der Fallgruppe rpAD lag bei 9145 (IQR = 4035) und der

für die Fallgruppe AD bei 9459 (IQR = 4218). Der Wert für A β 1-42 (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,0077$) und auch der Wert der A β -ratio (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,0082$) unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Fallgruppen AD und rpAD (siehe **Abbildung 14**).

Bei Korrektur nach Confounder mithilfe der logistischen Regression konnte für die A β 1-42 Werte ($p = 0,048$) sowie auch für die A β -ratio ($p = 0,038$) weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Kapitel 6.3).

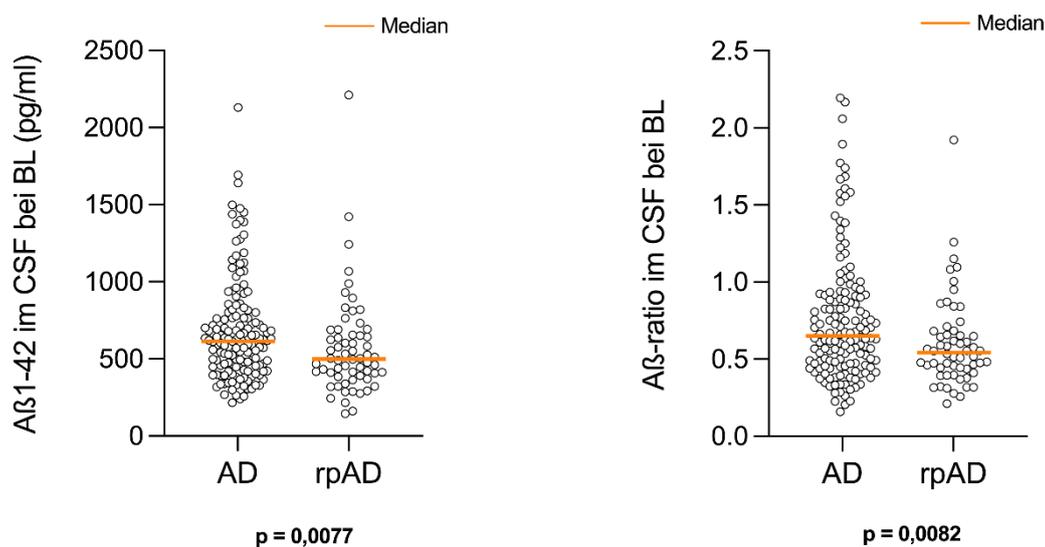


Abbildung 14: Amyloid-Marker im CSF bei Baseline

Bei Betrachtung der Tau-Marker konnten bei den Medianen ebenfalls unterschiedliche Tendenzen beobachtet werden. Der Median für P-Tau (rpAD: 85,5 (IQR = 54,55), AD: 77 (IQR = 37)) sowie der für die Tau-ratio (rpAD: 0,16 (IQR = 0,1), AD: 0,17 (IQR = 0,08)) unterschied sich jedoch in den beiden Gruppen kaum. Der Tau-Wert (rpAD: 629 (IQR = 562,3), AD: 476 (IQR = 338,5)) wies innerhalb der Gruppen einen Unterschied auf. Bei Überprüfung auf Signifikanz konnte zwischen den Tau-Werten (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,014$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. P-Tau (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,09$) und die Tau-ratio (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,57$) unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen (siehe **Abbildung 15**).

Nach Korrektur nach Confounder für Tau konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden ($p = 0,07$) (s. Kapitel 6.3).

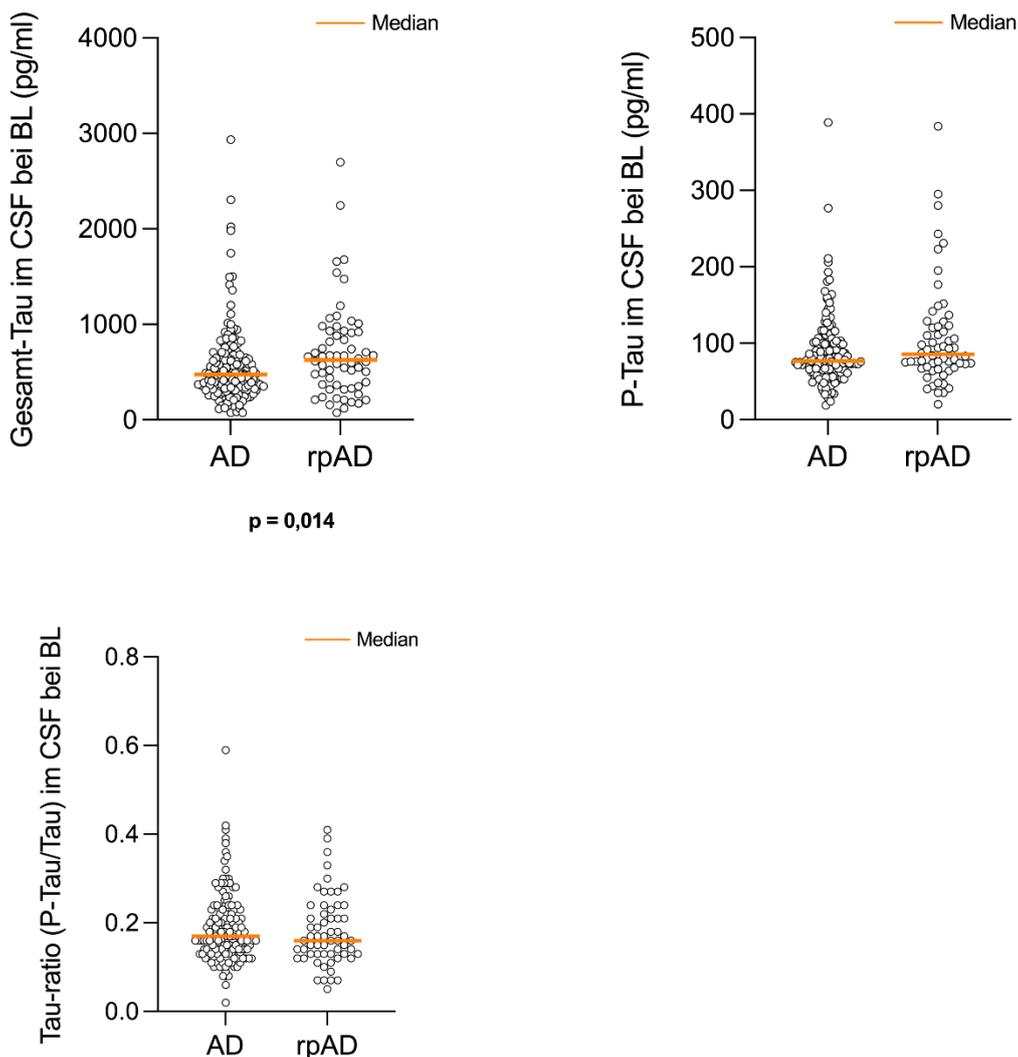


Abbildung 15: Tau-Marker im CSF bei Baseline

Bei dem Vergleich des Verhältnisses Tau/ $A\beta$ 1-42 (rpAD: 1,32 (IQR = 1,07), AD: 0,75 (IQR = 0,77)) war ein deutlicher Unterschied erkennbar. Bei P-Tau/ $A\beta$ 1-42-ratio (rpAD: 0,18 (IQR = 0,18), AD: 0,14 (IQR = 0,13)) ließ sich ebenfalls ein Unterschied feststellen. Bei der Analyse der Signifikanz dieser Unterschiede zeigte sich, dass die Tau/ $A\beta$ 1-42-ratio (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,0005$) und die P-Tau/ $A\beta$ 1-42-ratio (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,0072$) sich statistisch signifikant zwischen der rpAD-Gruppe und der AD-Gruppe unterscheiden (siehe **Abbildung 16**).

Nach Durchführen der logistischen Regression zur Korrektur zeigte sich der Unterschied zwischen den Gruppen für P-Tau/ $A\beta$ 1-42-ratio ($p = 0,0038$) und Tau/ $A\beta$ 1-42-ratio ($p = 0,0041$) auch weiterhin signifikant (siehe Kapitel 6.3).

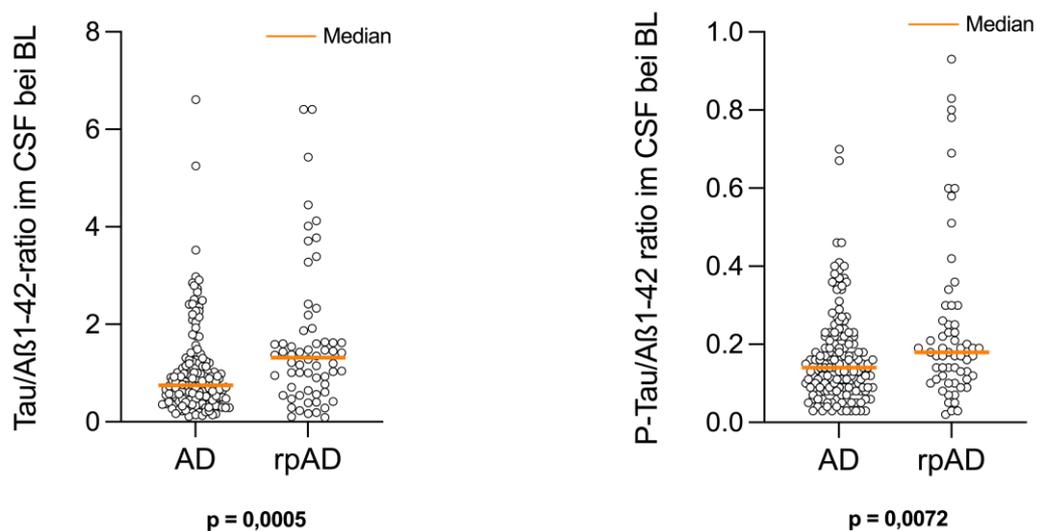


Abbildung 16: Tau/ Amyloid Ratio im CSF bei Baseline

Tabelle 12: Liquormarker im CSF

	Gesamtkohorte	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe
Tau (pg/ml)			
Minimum	75	75	75
25% Perzentile	329	361	327
Median	514	629	476
75% Perzentile	716	923,3	665,5
Maximum	2936	2698	2936
Mittelwert	606,5	709,2	564,8
Standardabweichung	442,5	493,7	414,5
P-Tau (pg/ml)			
Minimum	18,9	20	18,9
25% Perzentile	66	68,25	64,5
Median	79	85,5	77
75% Perzentile	106	122,8	101,5
Maximum	389	384	389
Mittelwert	93,9	107,1	88,71
Standardabweichung	53,78	68,48	46,01

	Gesamtkohorte	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe
--	---------------	-------------	-----------

Tau-ratio (P-Tau/Tau)

Minimum	0,02	0,05	0,02
25% Perzentile	0,13	0,13	0,14
Median	0,16	0,16	0,17
75% Perzentile	0,22	0,23	0,22
Maximum	0,59	0,41	0,59
Mittelwert	0,18	0,18	0,19
Standardabweichung	0,08	0,08	0,08

AB1-42 (pg/ml)

Minimum	145	145	215
25% Perzentile	419	389,3	452
Median	582	500	614
75% Perzentile	762	663,3	790
Maximum	2212	2212	2131
Mittelwert	647,3	571,2	678,2
Standardabweichung	332,2	324,3	331,6

AB1-40_{modifiziert} (pg/ml)

Minimum	3125	4120	3125
25% Perzentile	7290	7354	7224
Median	9415	9145	9459
75% Perzentile	11442	11389	11442
Maximum	29216	19264	29216
Mittelwert	9802	9731	9830
Standardabweichung	3607	3394	3696

	Gesamtkohorte	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe
Aβ-ratio_{modifiziert}			
Minimum	0,16	0,21	0,16
25% Perzentile	0,46	0,43	0,47
Median	0,62	0,54	0,65
75% Perzentile	0,87	0,68	0,92
Maximum	2,2	1,9	2,2
Mittelwert	0,71	0,6	0,76
Standardabweichung	0,39	0,29	0,41
Tau/Aβ1-42- Ratio			
Minimum	0,09	0,09	0,11
25% Perzentile	0,5	0,63	0,46
Median	0,9	1,32	0,75
75% Perzentile	1,44	1,7	1,23
Maximum	6,61	6,41	6,61
Mittelwert	1,21	1,63	1,03
Standardabweichung	1,14	1,45	0,92
P-Tau/Aβ1-42- Ratio			
Minimum	0,02	0,02	0,03
25% Perzentile	0,09	0,11	0,09
Median	0,15	0,18	0,14
75% Perzentile	0,22	0,29	0,22
Maximum	0,93	0,93	0,7
Mittelwert	0,19	0,25	0,16
Standardabweichung	0,15	0,21	0,12

3.3.2 ApoE-Genotypen

Bei Betrachtung der Verteilung der ApoE-Genotypen in der AD-Gruppe hatten die meisten den Genotyp E3/E3 oder E3/E4 (77%). Danach folgte der Genotyp E4/E4 mit 13%. In der AD-Gruppe hatten 37% mindestens ein ApoE-4 Allel vorliegen (s. **Abbildung 17** und **Tabelle 13**). In der rpAD-Gruppe hatte der Großteil den Genotyp E3/E4 (49%) gefolgt von E3/E3 (35%). Hier lag die Prävalenz des ApoE4-Allels bei 40%. Die rpAD-Gruppe hatte vermehrt den Genotyp E3/E4 im Vergleich zur AD-Gruppe (s. **Abbildung 18** und **Tabelle 13**). Die Prävalenz der Homozygoten E4-Fälle war in beiden Kohorten annähernd gleich.

Bezogen auf die Häufigkeit der einzelnen Allele konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (s. **Tabelle 14**).

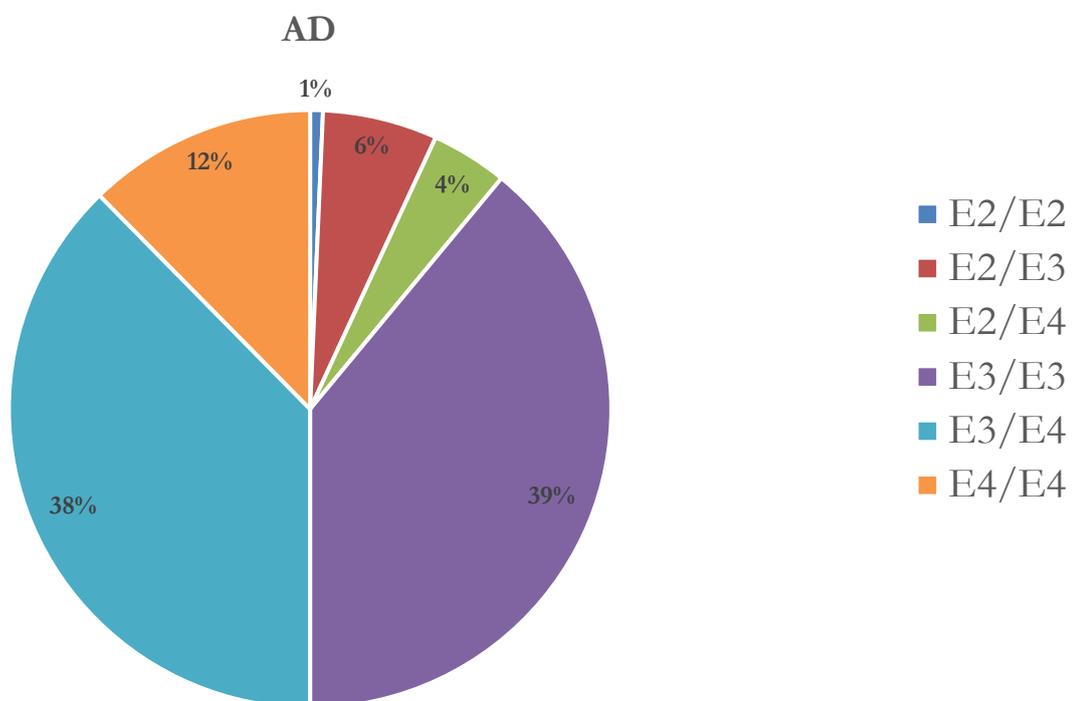


Abbildung 17: ApoE-Genotypen AD-Gruppe

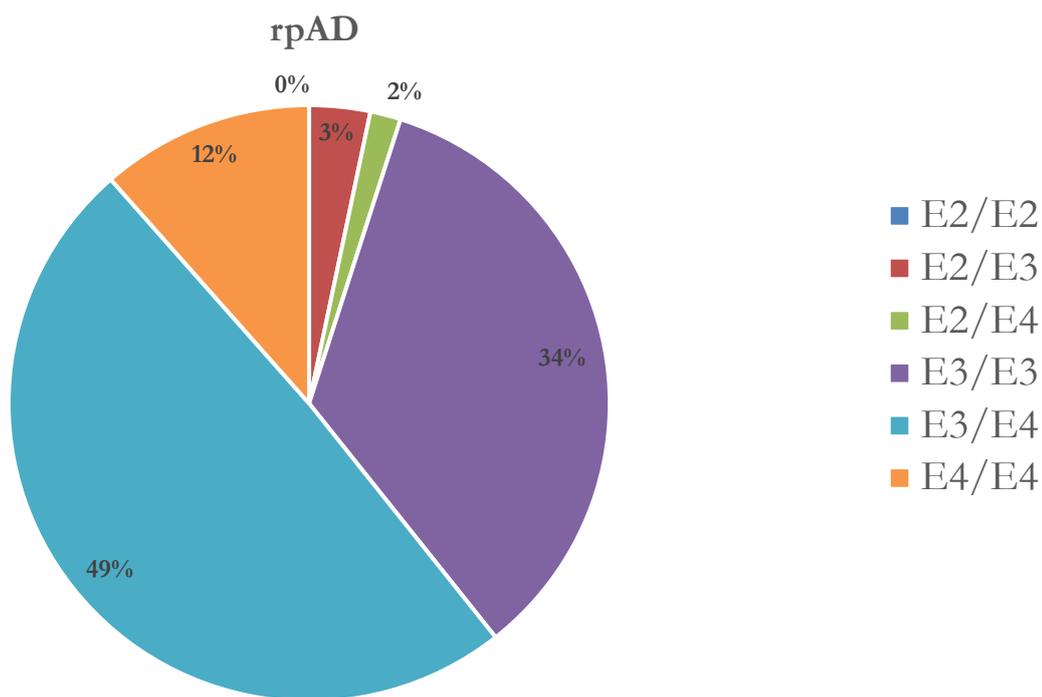


Abbildung 18: ApoE-Genotypen rpAD-Gruppe

Tabelle 13: Allel-Kombinationen ApoE-Genotypen

Allel-Kombinationen	Gesamtkohorte	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe
	Anzahl n (%)	Anzahl n (%)	Anzahl n (%)
	n = 218	n = 63	n = 155
E2/E2	1 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
E2/E3	11 (5%)	2 (3%)	9 (6%)
E2/E4	7 (3%)	1 (2%)	6 (4%)
E3/E3	81 (37%)	22 (35%)	59 (38%)
E3/E4	91 (42%)	31 (49%)	60 (39%)

Allel-Kombinationen	Gesamtkohorte Anzahl n (%)	rpAD-Gruppe Anzahl n (%)	AD-Gruppe Anzahl n (%)
E4/E4	27 (12%)	7 (11%)	20 (13%)

Tabelle 14: Vorhandensein einzelner Allele

Allel	rpAD-Gruppe ja/nein (%)	AD-Gruppe ja/nein (%)	p-Wert (exakter Fisher Test)
E2	3/60 (5%)	16/ 139 (10%)	p = 0,289
E3	55/8 (87%)	128/27 (83%)	p = 0,425
E4	39/24 (62%)	86/69 (55%)	p = 0,45

3.3.3 Biomarker stratifiziert nach ApoE-Genotyp

Als Ergänzung zusätzlich zu den in Kapitel 3.3.1 und 3.3.2 durchgeführten Analysen der einzelnen Biomarker und Genotypen wurden die Gruppen auf Vorkommen von Biomarkern stratifiziert nach dem ApoE4-Allel überprüft.

In der Gruppe der rapiden Verläufe fand sich bei 39 von 63 (61,9%) (AD = 86/155 (55,5%)) Teilnehmer*innen mindestens ein ApoE4-Allel. Bei 24 von 63 (38,1%) (AD = 69/155 (44,5%)) Teilnehmer*innen in der rapiden Gruppe wies der ApoE-Genotyp kein E4-Allel auf.

Bei den Tau-Markern (Tau, P-Tau, Tau-ratio) konnten weder in der Gruppe ohne E4-Allel noch in der Gruppe der Allel E4-Träger signifikante Unterschiede bezogen auf die Biomarkerprofile zwischen den Gruppen rpAD und AD festgestellt werden (s. Tabelle 15). Bezogen auf die Amyloid-Marker (A β 1-42, A β 1-40, A β -ratio) fand sich bei Betrachtung der

A β 1-42-Werte dagegen ein Unterschied zwischen rpAD und AD. Dieser Unterschied war jedoch nur in der Gruppe der Allel E4-Nicht-Träger nachweisbar (rpAD: 468 (IQR = 240); AD: 631 (IQR = 501)) und erwies sich als statistisch signifikant (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,0454$) (s. **Abbildung 19**).

Dennoch unterschieden sich die A β 1-42-Werte je nach vorliegendem Genotyp innerhalb der rpAD (kein E4-Allel: 468 (IQR = 240), E4-Allel: 504 (IQR = 318)) und der AD-Gruppe (kein E4-Allel: 631 (IQR = 501), E4-Allel: 601,5 (IQR = 293,8)) nicht deutlich voneinander (s. **Tabelle 15**, s. **Abbildung 19**, **Abbildung 20**). Nach der Korrektur nach Confounder erwies sich der Unterschied zwischen rpAD und AD in der Gruppe ohne E4-Allel für den A β 1-42-Wert jedoch als nicht mehr signifikant ($p = 0,2075$).

Auch die Werte für die A β -ratio und A β 1-40 unterschieden sich bezüglich des Genotyps nicht signifikant zwischen den Gruppen (s. **Tabelle 15**).

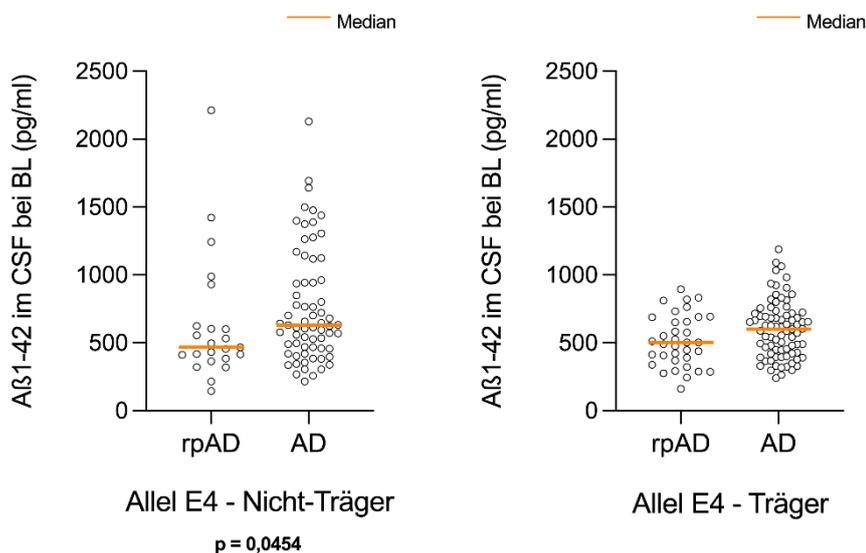


Abbildung 19: A β 1-42 stratifiziert nach Vorliegen ApoE4-Allel

Bei Betrachtung der Tau/A β 1-42-ratio konnte sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne E4-Allel ein Unterschied in den Werten zwischen rpAD und AD beobachtet werden.

Bei Betrachtung der Gruppe ohne E4-Allel lagen bei der rpAD-Gruppe im Median höhere Tau/A β 1-42-Werte vor als in der AD-Gruppe (rpAD: 1,45 (IQR = 1,5); AD: 0,66 (IQR = 0,82)). Der Unterschied erwies sich bei Überprüfung als statistisch signifikant (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,0303$).

In der Gruppe der Allel-E4-Träger (rpAD: 1,15 (IQR = 1,16); AD: 0,85 (IQR = 0,87)) war ebenfalls ein Unterschied in den Medianen erkennbar. Zudem wurden in der rpAD-Gruppe höhere Spitzenwerte erreicht (Maximum: 6,41) als in der AD-Gruppe (Maximum: 3,52). In der statistischen Analyse konnte dort ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen rpAD

und AD nachgewiesen werden (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,0155$) (s. **Tabelle 15**, **Abbildung 20**).

Nach Korrektur nach Confounder erwies sich allerdings einzig der Unterschied zwischen rpAD und AD in der Gruppe der E4-Allel-Träger für den A β 1-42-Wert als weiterhin signifikant ($p = 0,0196$). In der Gruppe ohne E4-Allel war der Unterschied dagegen nicht mehr signifikant ($p = 0,0818$) (s. Kapitel 6.3).

Bezogen auf die P-Tau/A β 1-42-ratio konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in den Biomarker-Werten stratifiziert nach Genotyp nachgewiesen werden (s. **Tabelle 15**).

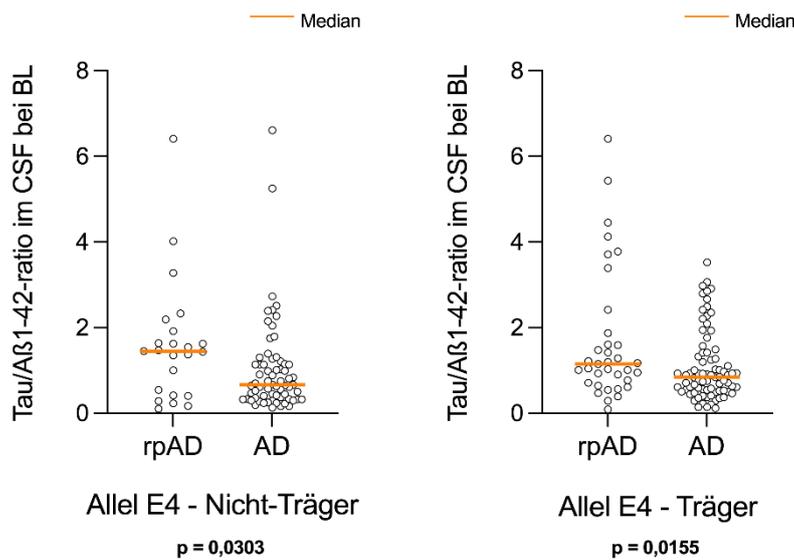


Abbildung 20: Tau/A β 1-42-ratio stratifiziert nach Vorliegen ApoE4-Allel

Tabelle 15: Biomarker stratifiziert nach Vorliegen ApoE4-Allel

	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe	p-Wert (Mann-Whitney U-Test)
Gesamt-Tau pg/ml			
E4-Träger	616	471	$p = 0,1112$
Median (IQR)	(581)	(377,5)	
Kein E4-Träger	597	479	$p = 0,1317$
Median (IQR)	(546)	(323)	

	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe	p-Wert (Mann-Whitney U-Test)
P-Tau pg/ml			
E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	89,5 (52,05)	79 (42,05)	p = 0,3634
Kein E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	88 (71,25)	77 (34)	p = 0,0891
Tau-ratio (P-Tau/Tau)			
E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	0,165 (0,08)	0,17 (0,09)	p = 0,3807
Kein E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	0,16 (0,14)	0,16 (0,09)	p = 0,7318
Aβ1-42 pg/ml			
E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	504 (318)	601,5 (293,8)	p = 0,0683
Kein E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	468 (240)	631 (501)	p = 0,0454
Aβ1-40_{mod.} (pg/ml)			
E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	8262 (3459)	8482 (3735)	p = 0,5602
Kein E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	8835 (5251)	9336 (4185)	p = 0,6722
Aβ-ratio_{mod}			
E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	0,64 (0,31)	0,59 (0,31)	p = 0,4339
Kein E4-Träger <i>Median (IQR)</i>	0,54 (0,23)	0,62 (0,44)	p = 0,173

	rpAD-Gruppe	AD-Gruppe	p-Wert (Mann-Whitney U-Test)
Tau/Aβ1-42			
E4-Träger	1,15	0,85	p = 0,0155
<i>Median (IQR)</i>	(1,16)	(0,87)	
Kein E4-Träger	1,45	0,66	p = 0,0303
<i>Median (IQR)</i>	(1,5)	(0,82)	
P-Tau/Aβ1-42			
E4-Träger	0,18	0,15	p = 0,0675
<i>Median (IQR)</i>	(0,18)	(0,14)	
Kein E4-Träger	0,19	0,13	p = 0,0904
<i>Median (IQR)</i>	(0,24)	(0,12)	

3.3.4 Zusammenfassung rpAD

Die Definition für den rapiden Verlauf der Alzheimer-Erkrankung war in der vorliegenden Kohorte ein Verlust von ≥ 6 Punkten im MMST pro Jahr. Der Anteil an rapiden Verläufen lag bei knapp 30%. Patient*innen mit rpAD wiesen ein jüngeres Alter bei Baseline auf und erreichten niedrigere Werte im MMST. Klinisch fanden sich bei den rapiden Verläufen vermehrt Einschränkungen in den funktionellen Fähigkeiten (ADL-Scores) und höhere Punktwerte im UPDRS III, was für eine stärker ausgeprägte extrapyramidale motorische Symptomatik sprach. Bezogen auf das Liquorprofil bei rpAD konnten verminderte A β 1-42-Werte sowie eine erniedrigte A β -ratio im Vergleich zu AD gefunden werden. Zudem wiesen Patient*innen mit rpAD höhere Werte in der Tau/A β 1-42-ratio sowie der P-Tau/A β 1-42-ratio auf. All diese Charakteristika unterschieden sich in der rpAD-Gruppe signifikant von denen der AD-Gruppe.

4 Diskussion

Diese Arbeit hatte das Ziel, anhand von Daten der unizentrischen longitudinalen rpAD-Studie einen Gruppenvergleich zwischen den „rapiden“ und den „klassischen“ Verlaufsformen der Alzheimer-Erkrankung durchzuführen. Als Definition für einen rapiden Verlauf wurde der Verlust von ≥ 6 Punkten im MMST pro Jahr verwendet. Im Rahmen der Studie wurden von jedem Teilnehmenden eine Vielzahl an klinischen Daten bei Baseline gesammelt, die unter anderem Biomarker, neuropsychologische Testungen und die Abfrage von unterschiedlichsten Symptomen umfasste. Diese klinischen und paraklinischen Daten wurden im Anschluss zwischen den beiden Gruppen verglichen, um ein umfassenderes Bild der rapid progressiven Verläufe der Alzheimer-Erkrankung zu gewinnen und mögliche signifikante Unterschiede zu erfassen.

4.1 Studiendesign, Datenerhebung und -auswertung

4.1.1 Patient*innenkollektiv und Auswahlkriterien

Für den Einschluss der Patient*innen der rpAD-Studie wurden neben den in der Forschung gängigen NINCDS-ADRA-Kriterien zusätzlich die nach Dubois (Dubois et al. 2007) modifizierten Kriterien verwendet. Zudem wurde die A/T/N-Klassifikation nach Jack (Jack et al. 2016) (siehe 2.1.3) angewandt, die Auffälligkeiten in den Biomarkern oder der Bildgebung miteinbezieht. Durch die Anwendung der gewählten Kriterien und die sehr ausführliche klinische Untersuchung der Patient*innen lag eine hohe Wahrscheinlichkeit vor, dass die Patient*innen auch tatsächlich an Alzheimer erkrankt waren. Diese Annahme wird dadurch bestärkt, dass aktuelle Studien einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis spezifischer Liquormarker und der späteren Sicherung der Diagnose durch eine Autopsie nachweisen konnten (Mattsson-Carlgren et al. 2022; Morrison et al. 2022; Vromen et al. 2022). Die Bestätigung der Verdachtsdiagnose und der damit mögliche Ausschluss relevanter Komorbiditäten mittels postmortaler Autopsie war im Rahmen dieser Studie jedoch nicht möglich.

Die Studie beinhaltete 228 Patient*innen, von denen bei 67 ein rapider Verlauf diagnostiziert wurde. Ein Vorteil der hier vorgestellten rpAD-Studie ist die im Vergleich zu vielen anderen Studien höhere Diversität des an Alzheimer erkrankten Kollektivs. Patient*innen wurden sowohl aus der Demenzambulanz der UMG als auch aus dem Nationalen Referenzzentrum für Prionerkrankungen in Göttingen rekrutiert. Vorherige Studien rekrutierten entweder CJK-Verdachtsfälle (Schmidt et al. 2010; 2011; Abu-Rumeileh et al. 2018) oder Patient*innen aus Gedächtniskliniken (Carcaillon et al. 2007; Tosto G. et al. 2015; Tchalla et al. 2018) und erzeugten somit möglicherweise ein Selektionsbias mit einer Favorisierung von rapiden Verläufen (s. **Tabelle 16**).

Tabelle 16: Kerndaten einer Auswahl an rpAD-Studien

Publikation	Charakteristika/ Einschluss- kriterien (Anzahl n)	Definition rpAD (Prä- valenz)	Mittleres Alter bei Onset/ BL	Kernaussage
(Schmidt et al. 2010)	-klinisch v. a. CJK -Autopsie bestätigte AD-Erkrankung (32)	-	73	-Vielzahl neurologischer Symptome bei rpAD -Unterschiede in Biomarkern+ Genetik zwischen rpAD und AD
(Schmidt et al. 2012b)	-klinisch v. a. CJK -Autopsie bestätigte AD-Erkrankung (22-89)	-	74	-weitere Hinweise für Existenz von rpAD -rpAD kurze Überlebenszeit im Vergleich zu AD -rpAD imitiert CJK
(Abu-Rumeileh et al. 2018)	-klinisch v. a. CJK -Autopsie bestätigte AD-Erkrankung (27)	-	78	-besondere molekulare Signatur unterscheidet rpAD von AD -in frühen Stadien schwere Differenzierung zwischen rpAD und CJK
(Carcaillon et al. 2007)	-PAQUID-Kohorte -NINCDS-ADRA- Kriterien (245)	Verlust von ≥ 3 Punkten pro Jahr im MMST (33,9%)	79	-Verlust von ≥3 Punkten auf MMST geht mit erhöhter Sterblichkeitsrate einher
(Tosto G. et al. 2015)	-MMST ≥ 20 -60 – 90 Jahre -NINCDS-ADRA- Kriterien (153)	Verlust von ≥ 6 Punkten pro Jahr im MMST (24%)	70,8	-frühe Verschlechterung von exekutiven/ sprachlichen Funktionen ist ein Prädiktor für rpAD
(Tchalla et al. 2018)	-MMST ≥ 10 ≥ 65 Jahre -NINCDS-ADRA- Kriterien (521)	Verlust von ≥ 3 Punkten pro Jahr im MMST (40,9%)	80,8	-mit RCD assoziiert: MMST ≤ 20 bei BL; weibliches Geschlecht, psychotische Symptome, Unterernährung, Demenz in Familienanamnese

Wichtig zu erwähnen ist die ethnische Homogenität des Kollektivs, die somit v. a. Erkenntnisse über rPAD in der westeuropäischen Bevölkerung lieferte. Die Prävalenz von Alzheimer wird in den nächsten Jahrzehnten weltweit massiv steigen und v. a. Entwicklungsländer werden wahrscheinlich am stärksten vom Anstieg betroffen sein (Scheltens et al. 2016). Daher sollten zukünftige Studien bei der Rekrutierung von Patient*innen mögliche durch die Ethnie begründete Unterschiede berücksichtigen.

Die Verwendung von in der Wissenschaft etablierten Scores ermöglicht einen besseren Vergleich zwischen Studien und verminderten Effekte bei unterschiedlichen Anwendern. Neuropsychologische Tests können dabei helfen, kognitive Effekte einzuordnen und den Schweregrad der Beeinträchtigung sowie betroffene Bereiche zu identifizieren (Knopman et al. 2021). Der Großteil der Datenerhebung erfolgte daher mit standardisierten Fragebögen (ADL-Scores, UPDRS III und CERAD inklusive MMST), um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen.

Die Beschreibung der Krankheitsprogression erfordert immer auch eine Betrachtung der Messinstrumente. Der MMST z. B. ist nicht bei allen Demenzstadien gleich aussagekräftig. Die Verschlechterung bei rapiden Verläufen sollte mehr als fünf Punkte pro Jahr betragen, um eine klinische relevante Aussage treffen zu können, da der Rückgang nur dann über der zu erwartenden SD liegt (Brandt 2006). Der MMST ist jedoch ein weltweit verwendetes Instrument und überzeugt in seiner Anwendung im klinischen Alltag aufgrund seiner Einfachheit und Kürze (Soto M et al. 2008).

Nachteilig für den Vergleich der Daten war der Zeitpunkt bei Baseline. Dabei handelte es sich um ein im individuellen Krankheitsverlauf des Patienten willkürlich festgelegten Zeitpunkt. Patient*innen befanden sich bei Baseline somit in unterschiedlichen Stadien ihrer Erkrankung. Vergleichbarer wäre es, wenn von jedem Teilnehmenden Daten bei Symptombeginn oder zu einem klar definierten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs erhoben und diese miteinander verglichen worden wären. Dies ist im klinischen Alltag jedoch schwer realisierbar. Um diesen Einfluss zu minimieren, wurde bei signifikanten Ergebnissen in der univariaten Analyse im Anschluss eine multivariante Analyse durchgeführt, die nach Krankheitsdauer und Alter korrigierte und damit eine bessere Vergleichbarkeit der Daten ermöglichte. Allerdings ist es in der klinischen Praxis kaum möglich, den exakten Zeitpunkt des Symptombeginns rückwirkend zu bestimmen, sodass stets nur eine Schätzung erfolgen konnte. Dennoch bot die Durchführung der multiplen logistischen Regression zur Korrektur nach Symptombdauer und Alter bei BL den großen Vorteil der besseren Vergleichbarkeit der zum Zeitpunkt BL erhobenen Daten.

4.1.2 Statistik

Die Statistik umfasste neben einer deskriptiven Beschreibung des Kollektivs univariante sowie multivariante Analysen der Ergebnisse. Die multivarianten Analysen waren von Vorteil, da sie eine Beurteilung der Ergebnisse unabhängig von beeinflussenden Variablen

ermöglichten. Die Anhebung des Signifikanzniveaus auf $p < 0,2$ für die vorangestellte Testung potenzieller Confounder wie Bildung und Geschlecht verminderte die Wahrscheinlichkeit, dass sie fälschlicherweise als nicht relevant eingestuft wurden.

Für die Analyse der Liquormarker wurde bewusst ein Test für nicht parametrische Daten verwendet, da durch Transformation mögliche Gruppenunterschiede reduziert werden können. Dies kann sowohl als Nachteil als auch als Vorteil gesehen werden. Ebenso verhielt es sich mit dem Verzicht auf eine Korrektur für das multiple Testen, da von einer explorativen Natur der Studie ausgegangen wurde.

4.2 Prävalenz rpAD

4.2.1 Grundlegende Problematik

Rapid progressiv verlaufende Alzheimer-Demenz ist ein Phänomen, das bereits früh beschrieben worden ist (Mayeux et al. 1985). In den letzten 20 Jahren wurden zahlreiche Artikel veröffentlicht, die versucht haben, diesen Subtyp der Alzheimer-Demenz besser zu charakterisieren und Erkenntnisse über Risikofaktoren, mögliche zugrundeliegende Pathologien und klinische Ausprägungen zu gewinnen. Dennoch ist es weiterhin nur begrenzt möglich, die Ergebnisse miteinander zu vergleichen. Nachteilig ist vor allem, dass bis dato keine allgemein anerkannte Definition für rpAD existiert. Die verschiedenen Studien lieferten vermutlich schon deshalb oft widersprüchliche oder schwer einzuordnende Ergebnisse.

Zudem kann der rapide Verfall auch dynamisch (in Schüben) auftreten, sodass manche Betroffenen nur zeitweise eine Phase mit einem rapiden Verfall aufweisen. Dies erschwert eine Charakterisierung zusätzlich (Soto M et al. 2008). Grundsätzlich schienen aber alle Patient*innen, bei denen ein rapid progressiver Krankheitsverlauf auftrat, eine ähnlich schlechte Prognose in Bezug auf Sterblichkeit und Autonomieverlust aufzuweisen (Song et al. 2018).

Des Weiteren stützten die meisten Studien (inklusive der hier vorgelegten) ihre Ergebnisse und die damit verbundenen Schlussfolgerungen ausschließlich auf klinisch diagnostizierte Alzheimer-Fälle. Einige Studien haben mittlerweile gezeigt, dass die Anzahl an klinisch nicht nachweisbaren neuropathologischen Komorbiditäten bei 20% bis 40% liegen kann (Nance et al. 2019). Neueste Studien legen sogar nahe, dass die Anzahl an „reinen“ Alzheimer-Fällen unter 50% liegt (Beach und Malek-Ahmadi 2021; Shakir und Dugger 2022). So wurden die für eine Alzheimer-Demenz als typisch eingestuften Liquorprofile in über 25% der Fälle auch bei Patient*innen mit einer Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) nachgewiesen (Schoonenboom et al. 2012; van Steenoven et al. 2016).

DLB gehört zu den pathologischen Begleitdiagnosen, die am häufigsten bei Alzheimer-Patient*innen nachgewiesen werden konnten (Nance et al. 2019; Beach und Malek-Ahmadi

2021; Shakir und Dugger 2022). Diese Begleitpathologien können synergistische Effekte haben, die sich auch auf die Klinik der Patient*innen auswirken kann. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass der Verlauf mit ausgeprägten kognitiven Defiziten und einem aggressiveren Verlauf vergesellschaftet sein kann (Shakir und Dugger 2022).

Es gab aber auch Studien, die keine relevanten morphologischen Abweichungen oder unterschiedliche Verteilungsmuster in den Kernpathologien von Alzheimer nachweisen konnten (Schmidt et al. 2010; 2012b; Cohen et al. 2015; Abu-Rumeileh et al. 2018). Somit sollten zukünftige Studien, die rpAD untersuchen, all diese Punkte stärker beachten und z. B. vermehrt auf durch Autopsie abgesicherte Alzheimer-Fälle zurückgreifen.

4.2.2 Prävalenz rpAD in der untersuchten Kohorte

Die Prävalenz von rapid verlaufenden Alzheimer-Erkrankungen betrug in dieser Kohorte 29% (rpAD: $n = 67$, AD: $n = 161$). Dieser Wert liegt am oberen Ende der Spanne, der in der Literatur berichteten Prävalenzen für rpAD, die zwischen 10% und 30% lagen (Soto ME et al. 2008; Schmidt et al. 2011; Tosto G. et al. 2015; Canevelli et al. 2016). All diese Studien definierten einen rapiden Verlauf als Verlust von ≥ 6 Punkten im MMST pro Jahr.

Andere Studien, die von einem Verlust ≥ 4 Punkten im MMST pro 6 Monate ausgingen, berichteten von Prävalenzen zwischen 10% und 25% (Dumont et al. 2005; Soto ME et al. 2008; Ba et al. 2017).

In Studien, bei denen ein rapider Verlauf als ein Verlust von nur ≥ 3 Punkten im MMST pro Jahr definiert wurde, wurden Prävalenzen von 30% bis 50% berichtet (Carcaillon et al. 2007; Barbe et al. 2016; Song et al. 2018; Tchalla et al. 2018).

Trotz der berichteten Unterschiede in den beobachteten Prävalenzen, die unter anderem auch auf die unterschiedlichen Definitionen zurückzuführen sind, scheint ein durchaus bemerkenswert großer Anteil der Alzheimer-Erkrankten einen rapiden Verlauf zu erleben. Dies belegt, dass es sich bei diesem Subtyp der Alzheimer-Erkrankung nicht um seltene Einzelfälle handelt. Zudem verdeutlicht es die Relevanz für die klinische Forschung, da diese Subgruppe an Patient*innen auch Auswirkungen auf die Ergebnisse pharmakologischer Studien haben kann. Sie kann bspw. Studienergebnisse zur Effektivität neuer Medikamente beeinflussen (Canevelli et al. 2016).

4.3 Demographische Daten und kognitive Performance

4.3.1 Demographische Daten

Patient*innen der untersuchten rpAD-Gruppe erkrankten im Durchschnitt vier Jahre früher (rpAD = 68,4; AD = 72,6) als Patient*innen, die keinen rapiden Verlauf erlebten. Zudem waren sie im Durchschnitt bei Studieneintritt rd. sechs Jahre jünger (rpAD = 69,5; AD =

75,2). Patient*innen der rpAD-Gruppe hatten bei Studieneinschluss eine Erkrankungsdauer von 1,2 Jahren, wohingegen Patient*innen der AD-Gruppe bereits im Mittel seit 2,3 Jahre erkrankt waren.

Im Vergleich zu Beobachtungen an einigen anderen Kohorten in der Literatur waren Patient*innen dieser Studie bei Symptombeginn und bei Studieneintritt jünger, was jedoch unterschiedlichen Definitionen des Krankheitsbeginns geschuldet sein kann. Zudem könnten die geforderten Altersgrenzen (Barbe et al. 2016; Tchalla et al. 2018) oder die Mindestpunktzahl im MMST (Ba et al. 2017) als Einschlusskriterien einiger Studien die Altersverteilung der Teilnehmer*innen beeinflusst haben. Spekulativ könnten auch Unterschiede im jeweiligen Gesundheitssystem der Länder bzw. Unterschiede bei der Patientenrekrutierung mitverantwortlich für die Altersunterschiede sein. Die meisten Studien berichteten von einem Alter der Patient*innen mit schnell verlaufenden Alzheimer-Erkrankungen bei Symptombeginn zwischen 73 und 81 Jahren. Das Alter bei Patient*innen ohne eine rapide Progression lag zwischen 75 und 82 Jahren (Soto ME et al. 2008; Schmidt et al. 2010; Barbe et al. 2016; Ba et al. 2017; Barocco et al. 2017; Abu-Rumeileh et al. 2018; Tchalla et al. 2018; Nance et al. 2019). Tosto G. et al. (2015) beobachtete in seiner Kohorte von 153 Patient*innen mit einer milden Alzheimer-Erkrankung jedoch ähnliche Altersspannen wie in dieser Kohorte (Alter bei BL: rpAD = 70,8/ AD = 73,9; Alter bei Symptombeginn: rpAD = 68/ AD = 71,5 Jahre).

Das Lebensalter gilt generell als einer der wichtigsten Risikofaktoren für Demenzen (Knopman et al. 2021). Der Einfluss des Alters auf die Progression ist ein in der Literatur viel diskutierter Faktor. In der vorliegenden Studie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter bei BL und dem kognitiven Verfall. Bei Betrachtung des Erkrankungsalters konnte hingegen zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Eine mögliche Begründung könnte darin liegen, dass Patienten beider Gruppen in einem ähnlichen Alter erkranken, aber Patienten mit rapidem Verlauf aufgrund ihrer rasch progressiv zunehmenden Klinik sich früher ärztlich vorstellen. Dies führt dann zu dem signifikant jüngeren Alter der Patienten bei Baseline. Aber auch andere Studien assoziierten ein frühes Erkrankungsalter mit einem schnelleren kognitiven Verfall. Sie schlussfolgerten, dass ein jüngeres Alter bei Symptombeginn eine Differenzierung zwischen Patient*innen mit und ohne eine rasche Progression ermöglicht (Gauthier et al. 2006; Sona et al. 2013; Tosto G. et al. 2015; Canevelli et al. 2016; Abu-Rumeileh et al. 2018; Song et al. 2018; Pan et al. 2021; Shafiq et al. 2021). So soll ein früherer Krankheitsbeginn mit einer schwereren Pathologie einhergehen. Diese Patient*innen scheinen z. T. schneller Atrophien des Gehirns zu entwickeln sowie eine größere Belastung an neuritischen Plaques aufzuweisen (Gauthier et al. 2006; Canevelli et al. 2016). Es gab aber auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen einem früheren Krankheitsbeginn und einem rapideren kognitiven Verfall beobachten konnten (Chui et al. 1994; Jia et al. 2017; Nance et al. 2019). Loeffler (2021) kam in einem aktuellen Review zu dem Schluss, dass der Zusammenhang zwischen Alter bei Symptombeginn und der kognitiven Progression nicht

belegbar ist. Die hier vorgestellten Daten mit einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv zeigen jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem jüngeren Alter bei BL und einem rapiden Verlauf.

Auch bezogen auf andere demographische Daten wie Geschlecht oder Bildung gab es eine große Heterogenität in den vorhandenen Daten. Die Verteilung der Geschlechter in dieser Kohorte war annähernd ausgeglichen (Frauen 53%, Männer 47%). In der rpAD-Kohorte war der Anteil an Frauen mit 57% zwar leicht erhöht, es konnte aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Krankheitsprogression festgestellt werden. Andere Studien berichteten von einem Anteil an Patientinnen zwischen 42% und 70% (Carcaillon et al. 2007; Kester et al. 2009; Barbe et al. 2016; Canevelli et al. 2016; Fuller et al. 2020), was eher gegen einen erhöhten Anteil an Patientinnen an rpAD-Erkrankungen spricht.

Die allgemeine Prävalenz von Alzheimer-Erkrankungen scheint bei Frauen höher zu sein als bei Männern, aber auch das ist umstritten (Knopman et al. 2021; Loeffler 2021). Als mögliche Ursachen wurden die längere Lebensdauer der Frauen, grundlegende Unterschiede bei vaskulären Komorbiditäten und Unterschiede in Bezug auf die pathologischen Prozesse der Erkrankung genannt (Chui et al. 1994; Loeffler 2021).

Bezogen auf die Assoziation zwischen Geschlecht und Progression herrscht ebenfalls Uneinigkeit. Tchalla et al. (2018) berichtete über eine positive Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und einer rapiden Krankheitsprogression. Die meisten Studien konnten aber – wie die vorliegende Studie – keine Assoziation zwischen Geschlecht und rpAD feststellen (Chui et al. 1994; Soto M et al. 2008; Jia et al. 2017; Song et al. 2018; Pan et al. 2021). In einer aktuellen Übersichtsarbeit konnten sowohl einige Studien identifiziert werden, bei denen das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für rpAD genannt wurde, als auch Studien, in denen kein signifikanter Zusammenhang festgestellt wurde. Zudem gab es auch Studien, die das männliche Geschlecht mit einem schnelleren kognitiven Verfall assoziierten (Loeffler 2021).

Eine vergleichbare Heterogenität der Ergebnisse liegt auch bei Betrachtung von Bildung als möglicher Einflussgröße für einen rapid progressiven Verlauf vor. Das Bildungsniveau der hier untersuchten Kohorte war innerhalb der beiden Gruppen ähnlich verteilt und unterschied sich nicht signifikant. Der Großteil der Patient*innen war im Mittel acht Jahre zur Schule gegangen.

Dies stimmt mit den Beobachtungen anderer Studien in der Literatur überein, die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Bildungsniveau und dem kognitiven Ausgangsniveau feststellen konnten (Chui et al. 1994; Canevelli et al. 2016; Jia et al. 2017; Nance et al. 2019). Einige Studien haben aber auch einen Zusammenhang zwischen einem höheren Bildungsstand und einem schnelleren kognitiven Verfall beschrieben (Gauthier et al. 2006; Soto M et al. 2008; Sona et al. 2013; Song et al. 2018). Die meistgenannte Hypothese für diesen Zusammenhang ist die der sog. „kognitiven Reserve“. Diese besagt, dass

Patient*innen mit einem hohen Bildungsniveau über eine hohe „kognitive Reserve“ verfügen und erst weiter fortgeschrittene Alzheimer-Pathologien zu klinischen Symptomen führen. Sobald es aber zu einer klinischen Ausprägung der Erkrankung kommt, schreitet diese dann schneller voran, da die Patient*innen pathologisch bereits stärker betroffen sind.

In der vorliegenden Studie schien nur das Alter signifikant mit der kognitiven Verfallsrate zu korrelieren. Bezogen auf Bildung und Geschlecht konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Aufgrund der vorherrschenden Heterogenität in der Literatur ist es zum aktuellen Zeitpunkt kaum möglich, einzelne demographische Faktoren als konkrete Risikofaktoren für einen raschen kognitiven Verfall zu benennen. Die Heterogenität der Ergebnisse kann durch Unterschiede in Rekrutierungssettings, möglichen Begleitpathologien oder den verwendeten Definitionen begründet sein. Dies kann aber auch als ein weiterer Hinweis darauf verstanden werden, dass die Kenntnisse über diesen speziellen Subtyp der Demenzerkrankung noch unzureichend sind. Dies unterstreicht die Wichtigkeit weiterer Forschungen, um in Zukunft belastbarere Aussagen über die mögliche Rolle der demographischen Faktoren treffen zu können.

4.3.2 Kognitive Leistung

Hinsichtlich des kognitiven Ausgangsniveaus bei Studienbeginn unterschieden sich die beiden Gruppen dieser Studie stark voneinander. Patient*innen der AD-Gruppe erreichten im MMST bei BL im Mittel rd. 25 Punkte. Bei Patient*innen der rpAD-Gruppe waren es durchschnittlich nur 19 Punkte, was bereits als eine moderate Demenz klassifiziert wird. Eine Schwierigkeit für den Vergleich mit anderen Studien stellt die Entscheidung in dieser Studie dar, alle MMST-Werte zu berücksichtigen. Viele andere Studien rekrutierten lediglich Patient*innen, bei denen der MMST-Wert >10 Punkte betrug oder sogar nur welche mit milden Stadien (>20 Punkte). Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass die Gruppen anderer Studien sich nicht hinsichtlich des MMST-Scores bei Einschluss unterschieden (Chui et al. 1994; Scarmeas et al. 2004; Schmidt et al. 2011; Barbe et al. 2016; Canevelli et al. 2016; Tchalla et al. 2018; Nance et al. 2019).

Bezüglich des Einflusses des kognitiven Ausgangsniveaus auf den kognitiven Verfall ließ sich in der Literatur eine klare Tendenz erkennen. Die meisten Studien berichteten über ein erhöhtes Risiko für eine rasche Progression bei Patient*innen, die diesbezüglich niedrigere Ausgangswerte erzielten im Vergleich zu denen mit höheren Werten (Sona et al. 2012; Tosto G. et al. 2015; Canevelli et al. 2016; Jia et al. 2017; Tchalla et al. 2018; Pan et al. 2021). Diesen Studien zufolge repräsentierten die anfänglichen Ergebnisse zur kognitiven Funktion das Krankheitsstadium der Patient*innen. Somit schritten Patient*innen mit niedrigen Werten in diesen Tests schneller voran, da sie eine bereits stärker ausgeprägte Hirnpathologie aufwiesen (Loeffler 2021). Aber auch hier fanden sich Studien, die keinen Zusammenhang zwischen kognitivem Ausgangsniveau und kognitivem Verfall feststellen konnten (Burns et al. 1991b; Brodaty et al. 2011a; Sakurai et al. 2011; Nance et al. 2019).

Eine mögliche Erklärung für die Heterogenität der Ergebnisse unterschiedlicher Studien lieferten Song et al. (2018). Sie konnten eine mäßige (17–21 Punkte im MMST) kognitive Ausgangsleistung als einen signifikanten Risikofaktor für einen rapiden Verlauf identifizieren. Der Zusammenhang konnte jedoch bei einem MMST ≤ 16 nicht mehr festgestellt werden. Als mögliche Erklärung könnte daher eine geringere Empfindlichkeit des MMST in sehr frühen und späten Stadien der Alzheimer-Erkrankung genannt werden. Ebenso könnten mögliche „Bodeneffekte“ in schweren Stadien dafür verantwortlich sein, die verhindern, dass bei sehr niedrigen Werten eine konkrete Aussage getroffen werden kann und eine Differenzierung des Ausmaßes der Einschränkung erschwert wird. Zudem scheint auch die verwendete Definition für rpAD anhand von Punkten im MMST eine wesentliche Rolle bei der Aussagekraft von Ergebnissen zu spielen. So erlaubt ein Verlust von 6 Punkten im MMST pro Jahr – wie sie in der vorliegenden Studie verwendet wurde – klinisch relevante Aussagen zu treffen (s. Kapitel 4.1.1).

Zusammenfassend scheinen niedrigere kognitive Ausgangswerte mit einer schnelleren Krankheitsprogression einherzugehen. Die Effekte können aber unterschiedlich stark sein in Bezug auf verschiedene Punktzahlen im MMST. Dennoch scheint der MMST ein probates Werkzeug zu sein, das Ärzt*innen zumindest eine vorläufige Prognose erlaubt und in Zukunft vielleicht in Kombination mit anderen Markern oder Symptomen eine bessere Vorhersage des Krankheitsverlaufes ermöglicht.

4.4 Klinische Charakteristika

In der vorliegenden Studienkohorte gehörten Konzentrationsstörungen (85%), psychomotorischer Verlangsamung (63%), Apathie/Antriebsminderung (55%); Desorientiertheit/Verwirrtheit (58%), Wesensänderung (51%), Amnestische Aphasie/Wortfindungsstörungen (49%) und Dys-/Bradydiadochokinese (44%) zu den häufigsten klinischen Symptomen der Patient*innen mit rapid progressiv verlaufenden Alzheimer-Erkrankungen (s. **Abbildung 21**). In der AD-Gruppe unterschieden sich die zehn häufigsten Symptome von denen der rpAD-Gruppe. Zudem waren die Patient*innen der AD-Gruppe insgesamt klinisch weniger stark betroffen als die der rpAD-Gruppe (s. **Abbildung 22**). Interessanterweise führten Schmidt et al. (2010) an derselben Kohorte eine retrospektive Analyse von 32 neuropathologisch bestätigten Fällen von rpAD durch. Zu den damaligen häufigsten Symptomen der rpAD-Gruppe zählten Myoklonus (75%), Gangstörungen (66%), pos. Babinski (66%), Aphasie (66%), Steifheit (50%), Stürze (50%) und Halluzinationen (44%). Bei Betrachtung der Symptome zeigte sich die damalige Gruppe an Patient*innen klinisch stärker betroffen und v. a. motorische Symptomatiken standen im Vordergrund. Seit 2010 ist die Studienkohorte stetig gewachsen und die Rekrutierung erfolgte in den letzten Jahren v. a. aus der Demenzambulanz. Dies erklärt Unterschiede in den klinischen Befunden der beiden Gruppen. Die damalige Kohorte bestand v. a. aus ehemaligen CJK-Verdachtsdiagnosen. Die Kohorte der vorliegenden Arbeit umfasste

dagegen neben ehemaligen CJK-Verdachtsdiagnosen zusätzlich einen großen Anteil an neurologisch weniger stark betroffenen Patient*innen aus der Demenzambulanz.

Häufigsten 10 klinischen Symptome rpAD

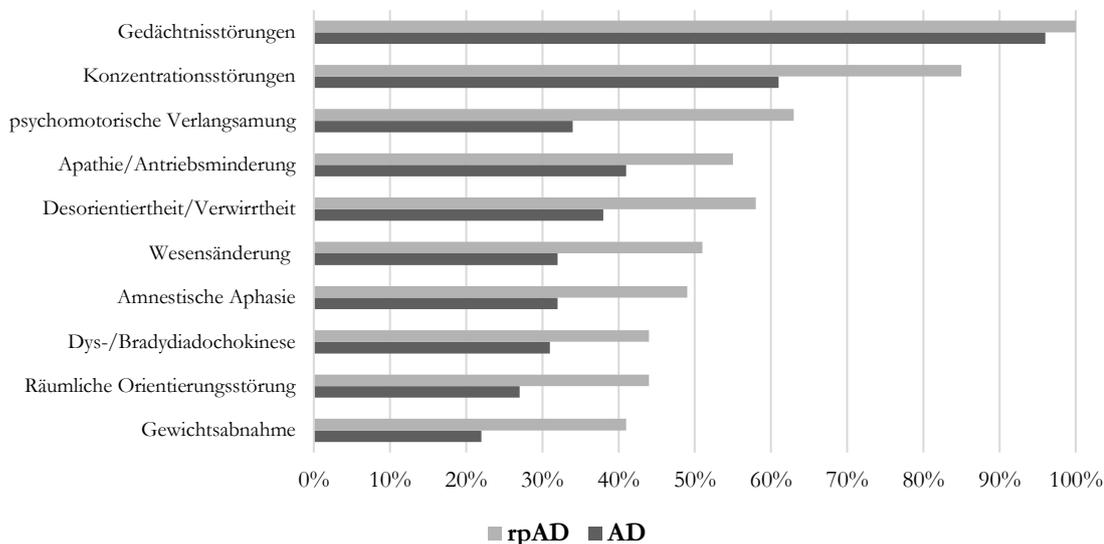


Abbildung 21: Vergleich der Prävalenz der zehn häufigsten rpAD-Symptome mit der AD-Gruppe

Häufigsten 10 klinischen Symptome AD

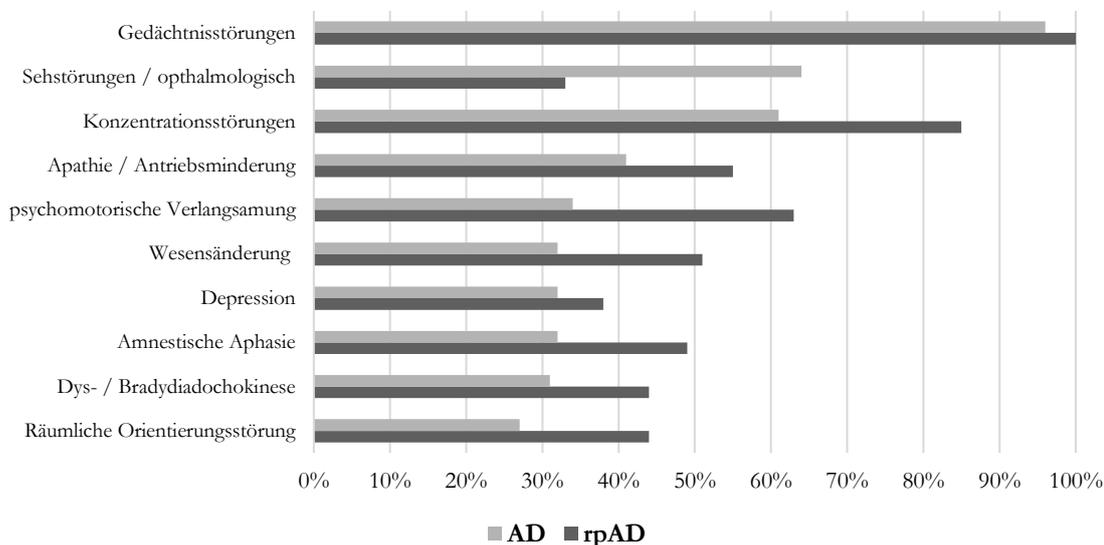


Abbildung 22: Vergleich der Prävalenz der zehn häufigsten AD-Symptome mit der rpAD-Gruppe

4.4.1 Psychiatrische Symptome

Kognitive Störungen sind das Kernmerkmal der Alzheimer-Erkrankung, aber auch neuropsychiatrische Symptome treten bei Alzheimer -Patient*innen häufig auf. Der Großteil der an Alzheimer erkrankten Patient*innen wird im Krankheitsverlauf neben der kognitiven Symptomatik auch psychiatrische Symptome entwickeln (Papageorgiou und Koros 2011;

Eratne et al. 2018; Gottesman und Stern 2019; Knopman et al. 2021). Neuropsychiatrische Symptome sind daher mittlerweile anerkannte Kernmerkmale der Alzheimer-Erkrankung und gelten nicht mehr nur als alleinige Risikofaktoren für ihre Entwicklung (Loeffler 2021). Die Prävalenz von neuropsychiatrischen Erkrankungen variiert aber innerhalb der Krankheitsstadien. Sie reicht von 12% bei leichten Krankheitsstadien zu >90% bei schweren Stadien (Tosto Giuseppe et al. 2015).

In der hier vorgestellten Kohorte wurden beide Gruppen auf das Vorhandensein neuropsychiatrischer Symptome untersucht und verglichen. Die Analyse erfolgte anhand von Symptomkomplexen (s. Kapitel 2.2.2). Die Symptomkomplexbildung erlaubte es, verschiedene Symptome statistisch miteinander zu vergleichen. Sie hatte aber auch den Nachteil, dass keine Aussage über einzelne Symptome getroffen werden konnte, da sie innerhalb des Komplexes nur als Gesamtheit betrachtet wurde. Um dennoch einen Überblick über die Prävalenz einzelner Symptome zu erhalten, wurde eine deskriptive Auflistung aller untersuchten Symptome erstellt (s. 6.1 und 6.2). Die Prävalenzen für die einzelnen Symptomkomplexe unterschieden sich in dieser Kohorte zwischen den Gruppen jedoch nicht signifikant voneinander (s. Kapitel 3.2.1).

Bei Betrachtung der Prävalenzen von BPSD in der Literatur wurde eine erhebliche Spannbreite an Ergebnissen gefunden. Halluzinationen und Wahnvorstellungen waren in der Literatur häufig untersuchte BPSD. Ihre Prävalenzen lagen je nach Studie zwischen 10% und 50% (Gauthier et al. 2006; Abu-Rumeileh et al. 2018; Gottesman und Stern 2019; Fuller et al. 2020). Auch Aggression/Agitation schienen häufig (Prävalenz >50%) mit Alzheimer-Demenz einherzugehen (Gottesman und Stern 2019). Folgende Prävalenzraten für neuropsychiatrische Symptome bei Alzheimer-Erkrankten wurden in einer aktuellen Metaanalyse ermittelt: Apathie (49%), Depression (42%), Aggression (40%), Angst (39%), Schlafstörungen (39%), Reizbarkeit (36%), Appetitstörungen (34%), abweichendes motorisches Verhalten (32%), Wahnvorstellungen (31%), Enthemmung (17%), Halluzinationen (16%) und Euphorie (7%) (Loeffler 2021). Zudem schien die Prävalenz einzelner Symptome stark von dem jeweiligen Demenzstadium abzuhängen. Bei leichten Demenzen waren Depressionen, Angstzustände und sozialer Rückzug dominant. In fortgeschrittenen Stadien konnten eher Symptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, emotionale Kontrollstörungen oder körperlich aggressive Verhaltensweisen beobachtet werden (Knopman et al. 2021). Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von psychiatrischen Symptomen und dem kognitiven Verfall von Patient*innen wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Kohorte unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant im Hinblick auf das Auftreten der neuropsychiatrischen Symptomkomplexe. Somit war kein Zusammenhang von Krankheitsverlauf und dem Vorliegen von BPSD nachweisbar. Dies stimmt mit den Befunden anderer Literaturergebnisse überein, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen Symptomen oder einzelnen Symptomen wie Depression und der kognitiven Progression feststellen konnten (Lopez et al. 1990; Porta-Etessam et al. 2011;

Canevelli et al. 2013; Nance et al. 2019). Auf der anderen Seite gab es aber auch eine Vielzahl an Studien, die eine positive Korrelation zwischen neuropsychiatrischen Symptomen und dem kognitiven Verfall beobachten konnten. Demnach könnten BPSD potentielle Risikofaktoren für den Schweregrad und die Progression der Alzheimer-Erkrankung sein (Fuller et al. 2020; Loeffler 2021). Aber auch das Krankheitsstadium, das nicht in allen Studien berücksichtigt wurde, kann einen Einfluss auf das vermehrte Auftreten von BPSD haben. Der Grad des Einflusses auf den Verlauf könnte jedoch auch symptomabhängig sein. So deuten laut einigen Studien v. a. Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Unruhe, Hyperaktivität, psychotische Symptome, Aggression und Apathie auf ein erhöhtes Risiko für einen kognitiven Abbau hin (Chui et al. 1994; Gauthier et al. 2006; Soto M et al. 2008; Schmidt et al. 2011; van der Linde et al. 2016; Song et al. 2018; Tchalla et al. 2018; Gottesman und Stern 2019).

Bezüglich der zugrundeliegenden Pathomechanismen von BPSD bei Alzheimer-Demenz gibt es verschiedene Hypothesen. So könnten auf der einen Seite pathologische Beteiligungen von Hirnstrukturen, wie eine verstärkte Atrophie des Temporal- und Parietallappens oder Pathologien in limbischen Regionen, das Auftreten von u. a. Halluzinationen und Wahnvorstellungen erklären (Nance et al. 2019; Fuller et al. 2020). Auf der anderen Seite könnten aber auch regionale Veränderungen im Hirnstoffwechsel, wie eine Verschiebung im biogenen Aminsystern und cholinerge (möglicherweise dopaminerge) kortikale Dysfunktionen, zum vermehrten Auftreten der Symptomatik beitragen (Chui et al. 1994; Gauthier et al. 2006; Nance et al. 2019). Zudem gibt es eine Vielzahl an weiteren Einflussfaktoren, wie Medikation (u. a. Neuroleptika) und relevante Komorbiditäten (v. a. DLB) bis hin zu sozialen Faktoren, die einen Beitrag zur Prävalenz von BPSD haben (Chui et al. 1994; Fuller et al. 2020).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch hier weitere Studien erforderlich sind, um einen möglichen Zusammenhang zwischen rapid progressiven Verläufen der Alzheimer-Erkrankung und dem Vorhandensein von BPSD zu klären. Es scheint aber in der Literatur eine Tendenz zu geben, dass Patient*innen, bei denen BPSD früh im Krankheitsverlauf auftreten, eine schnellere Progression erleben. Unabhängig davon, ob das zutrifft oder nicht, spielen neuropsychiatrische Symptome eine wichtige Rolle in der Therapie von Alzheimer-Patient*innen. Das Vorhandensein von BPSD ist zudem i. d. R. mit einer früheren Unterbringung in Pflegeheimen, einem erhöhten Sterberisiko, erhöhten Kosten und einer stärkeren Belastung aller Betroffenen verbunden (van der Linde et al. 2016; Loeffler 2021).

4.4.2 Fokal-neurologische Symptome

Ebenso wie psychiatrische und verhaltensbezogene Symptome gehören auch fokal-neurologische Symptome (allen voran EPS) zum Spektrum der Alzheimer-Erkrankung. Die Beteiligung des extrapyramidalen Systems ist bei der Alzheimer-Demenz häufig zu beobachten und tritt bei mehr als 50% aller Patient*innen mit AD auf (Burns et al. 1991a;

Funkenstein et al. 1993; Geschwind et al. 2007; Loeffler 2021). Auch hier hing die Prävalenz stark vom jeweiligen Krankheitsstadium ab. So wurde über Prävalenzen von 12% in leichten Stadien bis 92% in schweren Krankheitsstadien berichtet (Tosto Giuseppe et al. 2015). Die Symptomprävalenz nahm somit proportional zur Krankheitsprogression und dem kognitiven und funktionellen Verfall zu (Tsolaki et al. 2001). Zudem schienen sich die Symptome auch mit den jeweiligen Krankheitsstadien zu verändern. Gangstörungen traten v. a. in frühen Stadien vermehrt auf, wohingegen Aphasien, Myoklonien und Rigidity eher mit späteren Krankheitsstadien assoziiert waren (Schmidt et al. 2010). Bei der Betrachtung der Prävalenzen für einzelne Symptome fand sich eine beachtliche Heterogenität in den Ergebnissen. Für z. B. Myoklonien fanden sich Prävalenzen zwischen 5% und 75% in den jeweiligen Studien (Hauser et al. 1986; Burns et al. 1991a; Schmidt et al. 2010; Bature et al. 2017).

In der vorliegenden Studie wurden für den Vergleich der fokal-neurologischen Symptome, genauso wie bei den psychiatrischen Symptomen, Symptomkomplexe verwendet. Dies ermöglichte die Gruppierung einzelner Symptome und deren statistische Analyse. Aber auch hier war durch das Zusammenfassen der Einzelsymptome zu Symptomkomplexen keine Aussage über Einzelsymptome möglich, was möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Zwischen den beiden Gruppen konnte lediglich bei den pyramidalen Symptomen (rpAD: 7%, AD: 1%) ein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse festgestellt werden, der jedoch nach der Korrektur für die Confounder nicht mehr vorhanden war. Pyramidale Symptome wiesen in Gruppen, die sich aus CJK-Zentren rekrutierten, häufig eine hohe Prävalenz auf und wurden vermehrt mit rpAD in Verbindung gebracht (Schmidt et al. 2010; Abu-Rumeileh et al. 2018). In dieser Kohorte, die sowohl ehemalige CJK-Verdachtsfälle als auch Patient*innen aus der Demenzambulanz rekrutierte, konnte diese Beobachtung jedoch nicht bestätigt werden.

Zusätzlich wurde die vorliegende Kohorte bezüglich ihrer Punktwerte im UPDRS III verglichen. Dies ist eine klinisch validierte und standardisierte Bewertungsskala, die speziell für die Analyse von extrapyramidaler Symptomatik bei Parkinson geschaffen wurde (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease 2003). Bezogen auf den UPDRS III unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander. Die Gruppe der rapiden Verläufe erreichte bei BL im Mittel deutlich höhere Punktwerte (rpAD: 11; AD: 4) als die AD-Gruppe, was klinisch eine vermehrte extrapyramidale Symptomatik bedeutet. Dieser Unterschied war auch nach Korrektur nach Confounder weiterhin statistisch signifikant und bestätigt damit die Hypothese, dass bei rpAD extrapyramidale Symptome signifikant häufiger auftreten als bei AD. Beim Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur bestand die Schwierigkeit, dass kaum Studien vorliegen, die EPS bei rpAD anhand von Gesamtwerten im UPDRS III bewerteten. Die meisten Studien führten eine Analyse einzeln aufgeschlüsselter Strukturen durch. Tosto et al. (2016) untersuchte jedoch ebenfalls die Gesamtwerte im UPDRS III und fand in der Patient*innen-Subgruppe mit hoher EPS-Symptomatik ähnliche Punktwerte (Median = 12) wie in der

vorliegenden Studie, was die hier vorgelegten Ergebnisse weiter bekräftigt. Zudem führten Schmidt et al. (2013) an 87 Patienten aus der aktuellen rpAD-Kohorte eine Analyse durch und fanden in der Untergruppe (Anzahl: 44) mit einem schnellen Verlauf (≥ 5 Punkte im MMST) einen Durchschnitt von 12,6 Punkten im UPDRS III, was mit den Ergebnissen dieser Studie im Einklang steht.

Zwischen dem Vorhandensein von fokal-neurologischen Symptomen und dem Einfluss auf den Krankheitsverlauf wurde in der Literatur eine klare Tendenz beobachtet. Patient*innen mit EPS schienen insgesamt niedrigere kognitive und funktionelle Ausgangswerte bei BL zu haben (Burns et al. 1991a; Loeffler 2021). Ebenso konnten viele Studien einen deutlichen Zusammenhang zwischen fokal-neurologischen Symptomen und einem schnelleren kognitiven Verfall aufzeigen (Chui et al. 1994; Scarmeas et al. 2005; Tosto Giuseppe et al. 2015; Song et al. 2018; Loeffler 2021). Auch scheint ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von EPS und einem schnelleren funktionellen Verfall zu bestehen (Tsolaki et al. 2001; Scarmeas et al. 2005; Gauthier et al. 2006; Loeffler 2021). Das Vorliegen von fokal-neurologischen Symptomen führte somit bei den Betroffenen zu einem schlechteren Outcome und ging mit einer erhöhten Sterblichkeit und Institutionalisierung einher (Scarmeas et al. 2004). Aber auch hier finden sich abweichende Ergebnisse in anderen Studien, die keinen Zusammenhang zwischen neurologischen Fokalzeichen und einem schnelleren kognitiven Voranschreiten beobachten konnten (Drachman et al. 1990; Corey-Bloom et al. 1993; Caligiuri et al. 2001; Canevelli et al. 2016).

Bezüglich der zugrunde liegenden Pathomechanismen gibt es auch hier verschiedene Theorien. In Hinsicht auf das Auftreten von fokal-neurologischen Symptomen ist die Existenz von relevanten Co-Pathologien, allen voran die der DLB, eine wichtige Hypothese. Dafür sprechen signifikante Funde bei postmortal diagnostizierten Alzheimer-Patient*innen mit einer hohen EPS-Belastung, bei denen vermehrt Lewy-Körperchen neben der klassischen Alzheimer-Pathologie nachweisbar waren (Tosto et al. 2016). Aber auch die Einnahme von Medikamenten, allen voran Neuroleptika, könnte zu einer EPS-Symptomatik führen. Zudem können Anomalien der Serotonin- und Dopamin-Neurotransmission für die Entwicklung von EPS verantwortlich gemacht werden (Chui et al. 1994; Tsolaki et al. 2001; Loeffler 2021).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass fokal-neurologische Symptome (v. a. EPS) häufige Symptome im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung sind, die mit dem Voranschreiten der Erkrankung an Häufigkeit und Schwere zunehmen. Gerade in frühen Stadien kann ihr Vorhandensein jedoch mit einem schnelleren kognitiven und funktionellen Abbau verbunden sein (Loeffler 2021). In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen rpAD und EPS nachgewiesen werden, was diese Hypothese bekräftigt. Die genauen Zusammenhänge zwischen EPS und BPSD bei Alzheimer-Demenz sollten durch weitere Forschungen entschlüsselt werden, da deren Vorhandensein häufig eine schlechtere

Prognose bedingt. Durch die damit verbundene stärkere Belastung der Angehörigen und des Pflegepersonals ist eine Früherkennung besonders wichtig.

4.4.3 Funktionelle Beeinträchtigung

Bezogen auf die funktionelle Beeinträchtigung unterschieden sich die beiden Gruppen der vorliegenden Studie signifikant voneinander. Die rpAD-Gruppe erzielte durchweg niedrigere Punktwerte in beiden ADL-Scores (rpAD: B-ADL (44), I-ADL (5) und AD: B-ADL (46), I-ADL (7)), was eine stärkere funktionelle Beeinträchtigung der rpAD-Gruppe widerspiegelte. Diese Unterschiede waren sowohl in der univarianten als auch in der multivarianten Analyse statistisch signifikant.

In der einschlägigen Literatur gibt es nicht viele Studien, die Unterschiede in den ADL-Scores bei rapiden und nicht -rapiden Verläufen untersuchten. Schmidt et al. (2013) führten an derselben Kohorte neun Jahre zuvor eine ähnliche Untersuchung durch und fanden bei den Teilnehmer*innen in der Untergruppe der schnellen Verläufe sehr ähnliche Werte in den ADL-Scores (B-ADL: 43,1; I-ADL: 5,1). Dumont et al. (2005) und Soto ME et al. (2008) kamen ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen. Eine rasche kognitive Verschlechterung ging mit einer zunehmenden Abhängigkeit der Betroffenen einher, was sich in den Punktwerten in den ADL-Scores widerspiegelte. Der Verlust der funktionellen Selbständigkeit war somit eine wichtige Folge eines raschen kognitiven Abbaus. Somit existiert vermutlich eine starke Korrelation zwischen kognitivem und funktionellem Verfall. Aber auch hier fanden sich abweichende Ergebnisse. In einem aktuelleren Review konnte kein Zusammenhang zwischen der Rate der kognitiven Progression und den Punktwerten im ADL und damit dem funktionellen Verfall gefunden werden (Song et al. 2018).

Funktionelle Symptome, fokal-neurologische Symptome und psychiatrische und verhaltensbezogene Symptome sind wichtige Komponenten des Alzheimer-Spektrums. Ihre Auswirkung auf die Krankheitsprogression, allen voran den kognitiven Verfall, wird bis zum aktuellen Zeitpunkt immer noch kontrovers diskutiert. Es zeichnen sich allerdings Tendenzen ab, dass ihre Präsenz zu einem aggressiveren Krankheitsverlauf führt, der mit einer erhöhten Abhängigkeit und Sterblichkeit der Patient*innen einhergeht. In der vorliegenden Studie konnte die zu Beginn der Arbeit aufgestellte Hypothese, dass sich die Gruppen hinsichtlich klinischer Merkmale unterscheiden, zum Teil bestätigt werden. Es konnten signifikante Unterschiede im UPDRS III und damit vermehrte Ausprägung extrapyramidaler Symptome bei rpAD festgestellt werden. Zudem unterschieden sich die Gruppen signifikant in ihren Fähigkeiten, täglichen Alltagsaktivitäten nachzugehen. Weitere prospektive Studien sind vonnöten, um die Ergebnisse zu verifizieren und somit zu einem besseren Verständnis der klinischen Ausprägung von rpAD beizutragen.

4.5 Biomarker

Neben der Klinik gehören Biomarker zu einem wichtigen Methodenbaustein in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz. Das übergeordnete Ziel ist, dass die Biomarker-Klassifizierung zukünftig stärker dazu beitragen kann, ein umfassenderes Verständnis des Krankheitsverlaufes zu erhalten und Risikoprofile besser zu erkennen, die mit der Erkrankung und verschiedenen Progression assoziiert sind. Diese können dann im klinischen Alltag von großem Nutzen sein, aber auch bei der Entwicklung von Kriterien für die gezielte Aufnahme von Patient*innen in klinische Studien helfen. Es ist somit notwendig, dass Biomarker-Modelle etabliert werden, die die klinische Heterogenität des Krankheitsverlaufes berücksichtigen, um z. B. komplexe klinische Studien interpretieren zu können (Pleen und Townley 2022).

4.5.1 Liquormarker bei Baseline

Die Marker für Amyloid und Tau sind die wichtigsten Biomarker für die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung. Das am meisten anerkannte Anzeichen für eine Alzheimer-Erkrankung ist eine Abnahme der A β 1-42-Konzentration und ein Anstieg der Konzentration von P-Tau im Liquor (Knopman et al. 2021). Auch der Tau-Wert und die Verhältnisse der einzelnen Liquormarker zueinander könnten Hinweise auf die Erkrankung geben. So scheint die A β -ratio ein deutlich aussagekräftigerer Biomarker zu sein als A β 1-42 allein. Sie weist eine höhere Übereinstimmung mit Amyloid-PET-Ergebnissen auf und erhöht die Genauigkeit in der Diagnose der Alzheimer-Demenz.

Durch die Betrachtung des Verhältnisses werden interindividuelle Variabilität im A β -Stoffwechsel und der Einfluss relevanter Komorbiditäten verringert. Zudem scheint das Verhältnis das gesamte pathologische Spektrum der Alzheimer-Erkrankung besser widerzuspiegeln (Spies et al. 2010; Abu-Rumeileh et al. 2018; Baiardi et al. 2019; Hansson et al. 2019; Delaby et al. 2022; Pleen und Townley 2022). Die Verwendung der Liquor-Verhältnisse in der vorliegenden Studie konnte somit als klarer methodischer Vorteil gewertet werden, ebenso wie die Korrektur nach Krankheitsdauer und Alter bei Lumbalpunktion.

Bezogen auf das Liquorprofil bei rapid progressiv verlaufenden Alzheimer-Formen existieren unterschiedliche Hypothesen. Patient*innen mit rpAD scheinen sich aber in Hinblick auf das Biomarkerprofil von den klassischen Alzheimerprofilen zu unterscheiden (Abu-Rumeileh et al. 2017; Ba et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden Gruppen auf Unterschiede in den Amyloid-Markern (A β 1-42, A β -ratio), den Tau-Markern (Tau, P-Tau, Tau-Ratio) sowie den Tau-Amyloid-Verhältnissen (Tau/A β 1-42, P-Tau/A β 1-42) untersucht. Die Mediane der Amyloid-Marker zwischen den beiden Gruppen wiesen deutliche Unterschiede auf. A β 1-42 lag in der rpAD-Gruppe bei 500 (IQR = 274) und in der AD-Gruppe bei 614 (IQR = 338).

Insgesamt lagen die Werte deutlich über den in der Literatur berichteten Mittelwerten (rpAD: 135 ± 28 ; AD: 141 ± 42 (Ba et al. 2017)), was vermutlich auf Unterschiede in der Methodik der Bestimmung der Werte zurückzuführen ist. Der Unterschied bei der A β -ratio war zwischen den Gruppen ebenfalls signifikant. Patient*innen der rpAD-Gruppe wiesen eine niedrigere Ratio auf als Patient*innen der AD-Gruppe (rpAD: 0,54 (IQR = 0,23); AD 0,65 (IQR = 0,45)). Auch nach Korrektur in der multivarianten Analyse waren die Unterschiede in den Amyloid-Markern zwischen den beiden Gruppen weiterhin signifikant.

In der Literatur finden sich nur wenige Daten zu Unterschieden in den Amyloid-Spiegeln bei Patient*innen mit rpAD. Zudem fanden sich auch hier z. T. widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien stimmten mit den Befunden in dieser Kohorte überein und beobachteten bei rpAD eine verminderte Amyloid-Ratio oder insgesamt niedrigere Werte (Schmidt et al. 2011; Llorens et al. 2016; Delaby et al. 2022). Andere Studien hingegen konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Amyloid-Marker feststellen (Dorey et al. 2015; Abu-Rumeileh et al. 2017; Ba et al. 2017).

Bezogen auf die Tau-Marker konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Dies steht im Einklang mit anderen Studien in der Literatur, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen konnten (Llorens et al. 2016; Ba et al. 2017). Die Mediane der Tau-Werte unterscheiden sich leicht, aber nicht signifikant zwischen den Gruppen (rpAD: 629 (IQR = 562,3), AD: 476 (IQR = 338,5)). Beim Vergleich mit anderen Tau-Werten in der Literatur lagen sie innerhalb der berichteten Spannweite. Ba et al. (2017) berichteten in ihrer Kohorte über deutlich niedrigere Mediane (rpAD: 128 ± 56 ; AD: 127 ± 63). Abu-Rumeileh et al. (2018) fanden in ihrer Kohorte höhere Werte (Tau: 899 pg/ml). Die Diskrepanz könnte ebenfalls der Methodik bei der Bestimmung der Marker oder den jeweiligen Einschlusskriterien geschuldet sein. Ba et al. (2017) rekrutierten ausschließlich milde Alzheimer-Erkrankte und Abu-Rumeileh et al. (2018) machten eine ursprüngliche CJK-Verdachtsdiagnose zu einem Einschlusskriterium. Diese Beobachtungen führten zu der Hypothese in der Literatur, dass ein hoher Tau-Spiegel v. a. bei Krankheiten auftritt, die mit einer intensiven neuronalen Degeneration einhergehen (wie CJK). Tau spiegelt im gewissen Maß die Intensität an neuronaler und axonaler Degeneration wider. Hohe Werte deuten daher auf ein vermehrtes Absterben neuronaler Zellen hin (Kester et al. 2009; Sämgård et al. 2010). Dies legt auch die Vermutung nah, dass die Tau-Spiegel bei rpAD-Patient*innen im Mittel höher sind als die der AD-Patient*innen, da es aufgrund der raschen Progression zu einem vermehrten Zelluntergang kommt. Dieser Zusammenhang konnte auch in einigen Studien beobachtet werden (Schmidt et al. 2011; Abu-Rumeileh et al. 2018).

In der vorliegenden Studie wiesen rpAD-Patient*innen im Mittel zwar höhere Tau-Spiegel auf, allerdings war der Unterschied nicht signifikant zu denen der AD-Gruppe.

Bei Betrachtung der Mediane für P-Tau (rpAD: 85,5 (IQR = 54,55), AD: 77 (IQR = 37)) und für die P-Tau/Tau-ratio (rpAD: 0,16 (IQR = 0,1), AD: 0,17 (IQR = 0,08)) in der

vorliegenden Studie konnten hingegen kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Die Werte für P-Tau in dieser Kohorte lagen jedoch über den in der Literatur berichteten Werten (Abu-Rumeileh et al. 2018): 62 pg/ml; (Ba et al. 2017): rpAD: 45 pg/ml). P-Tau gilt als ein für die Alzheimer-Erkrankung spezifischer Biomarker, der die für die Alzheimer-Pathologie typische Bildung von neurofibrillären Knäueln abbildet. In der Literatur wurde die Hypothese aufgestellt, dass P-Tau eine kompensatorische oder sogar protektive Rolle einnimmt, indem es Neurone vor einem apoptotischen Zelltod bewahrt. Damit im direkten Zusammenhang steht die Hypothese, dass ein niedrigeres P-Tau/Tau-Verhältnis zu einem schnelleren Verlauf führen könnte, da es eine niedrige Rate an P-Tau anzeigt (Kester et al. 2009; Ba et al. 2017). Damit im Einklang fanden einige Studien ein erniedrigtes P-Tau/Tau-Verhältnis bei rpAD-Patient*innen (Ba et al. 2017; Abu-Rumeileh et al. 2018). In der vorliegenden Studie konnte aber kein signifikanter Unterschied bei den Tau-Markern und ihrem Verhältnis zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Die Betrachtung von Verhältnissen zeigte im Vergleich zur Betrachtung einzelner Biomarker eine bessere diagnostische Leistung (Llorens et al. 2016; Baiardi et al. 2019). Die Verhältnisse der Liquormarker zueinander eignen sich auch gut für die Differenzialdiagnose zwischen verschiedenen Demenzerkrankungen, u. a. zwischen CJK und rpAD (Abu-Rumeileh et al. 2018). Zudem scheinen sie vielversprechende präklinische Biomarker zu sein, die eine zukünftige Demenz bei noch kognitiv gesunden älteren Erwachsenen vorhersagen können (Fagan et al. 2007). Daher wurde in der vorliegenden Studie neben der Quantifizierung von einzelnen Liquormarkern auch ein Vergleich der Tau/Amyloid-Verhältnisse durchgeführt. Hier konnte bei beiden Verhältnissen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Tau/AB β -42 (rpAD: 1,32 (IQR = 1,07), AD: 0,75 (IQR = 0,77)) und P-Tau/AB β -42 (rpAD: 0,18 (IQR = 0,18), AD: 0,14 (IQR = 0,13))). Bezogen auf ihre prädiktive Vorhersage bei rpAD-Fällen fanden sich allerdings kaum Studien in der Literatur. Ba et al. (2017) konnten in ihrer Studie ebenfalls einen Trend zu höheren Werten im Tau/AB β -42-Verhältnis bei Betroffenen mit rapiden Verläufen beobachten.

Betrachtet man die longitudinale Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Liquormarker scheint v. a. der P-Tau-Wert im Liquor mit der Veränderung der globalen Kognition und damit mit der Erkrankungsschwere zu korrelieren. So scheint AB β -42 insbesondere in den präklinischen Stadien der Erkrankung kontinuierlich abzunehmen. Sobald es dann zum Übergang in die symptomatische Krankheitsphase kommt, bleiben die AB β -42-Spiegel weitestgehend konstant. Ab dieser Phase lässt sich v. a. ein Anstieg der Tau-Konzentrationen im CSF beobachten (Jack et al. 2010; Xiong et al. 2016; McGrowder et al. 2021).

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und Liquorprofilen konnte anhand der existierenden Literatur jedoch keine abschließende Aussage getroffen werden. Die vorliegenden Ergebnisse zu diesem Zusammenhang waren teilweise widersprüchlich (Ba et al. 2017). So wurde in mehreren Studien eine positive

Korrelation zwischen Clustern von Biomarkern und dem kognitiven, z. T. auch funktionellen Verfall, festgestellt. Demnach schienen Patient*innen mit extrem hohen Konzentrationen an Biomarkern im Liquor ein schnelleres Voranschreiten der kognitiven Defizite sowie eine höhere Sterblichkeit aufzuweisen (Wallin et al. 2010; Delmotte et al. 2021). Bezogen auf die einzelnen Marker wurden jedoch unterschiedliche Effekte beobachtet. So fanden einige Studien eine positive Korrelation zwischen hohen Tau- und P-Tau Werten und einem stärker ausgeprägten kognitiven Profil (van der Vlies et al. 2009a; Sämgård et al. 2010; Wallin et al. 2010; Song et al. 2018). Andere Studien berichteten von einem schnelleren kognitiven Rückgang bei Patient*innen mit einem niedrigen P-Tau/Tau-Verhältnis (Kester et al. 2009). Zudem beschrieben mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen rpAD und hohen Tau-Werten ohne einen proportional erhöhtem P-Tau Wert (Kester et al. 2009; Komarova und Thalhauser 2011; Schmidt et al. 2011; Ba et al. 2017; Abu-Rumeileh et al. 2018). Bei den Amyloid-Markern schienen ein niedriger A β 1-42 Wert sowie eine niedrigere A β -ratio in einem Zusammenhang mit einer schnelleren kognitiven und funktionellen Verschlechterung zu stehen (Kester et al. 2009; Ba et al. 2017; Delaby et al. 2022). Auch schien die Kombination aus hohem Tau und niedrigem A β 1-42, was sich in einem hohen Tau/A β 1-42-Verhältnis widerspiegelt, mit einem raschen kognitiven Abbau zu korrelieren (Fagan et al. 2007; Kester et al. 2009; Wallin et al. 2010; Abu-Rumeileh et al. 2018; Delmotte et al. 2021). Dennoch konnten andere Studien keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen und auch keinen Zusammenhang zwischen (einzelnen) Liquormarkern und dem kognitiven Verfall nachweisen (Cohen et al. 2015; Llorens et al. 2016; Ba et al. 2017; Llorens et al. 2017).

Wie beschrieben sind die bislang vorliegenden Ergebnisse der verschiedenen Studien sehr heterogen und zudem existieren in der Summe nicht viele Studien, die Liquormarker explizit in rpAD-Kohorten untersuchten. Ein Vorteil der vorliegenden Studie war deshalb die anschließende Korrektur von signifikanten Ergebnissen nach Krankheitsdauer und Alter bei Lumbalpunktion, da dadurch Unterschiede aufgrund des Krankheitsstadiums reduziert werden konnten. Zudem war die Betrachtung von Verhältnissen ein methodischer Vorteil, da sie zu präziseren Ergebnissen führte. Ein Nachteil war die erforderliche Änderung der Labormethode zur Bestimmung von A β 1-40 im Laufe der Studie, sodass Ergebnisse mit einem erstellten Faktor korrigiert werden mussten, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte. Zudem wurden Liquormarker nur zum Zeitpunkt Baseline erhoben und eine Beurteilung der Markerkonzentrationen im weiteren Verlauf war somit nicht möglich.

In Zukunft wird es vermutlich zu stärker individuell angepassten Behandlungen bei Alzheimer-Erkrankten kommen. Die Liquormarker-Analyse kann in dem Zusammenhang eine sinnvolle Methode sein, Patient*innen für verschiedene Therapien zu stratifizieren (Wallin et al. 2010). In dieser Studie konnten zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede bezogen auf die Amyloid-Werte (A β 1-42 und A β -ratio) sowie den Tau/Amyloid-Verhältnissen (Tau/A β 1-42 und P-Tau/A β 1-42) festgestellt werden. Daher konnte die Arbeitshypothese, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Biomarker

unterscheiden, bestätigt werden. Es bedarf aber auch in diesem Bereich weiterer klinischer Forschung, um die Bedeutung einzelner Marker besser zu verstehen und eine Stratifizierung anhand von Liquorprofilen zu ermöglichen. Dies ist erforderlich, um Verzerrungen der Ergebnisse von klinischen Studien zu vermeiden.

4.5.2 ApoE-Genotyp

Der ApoE-Genotyp spielt bislang eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz. Allerdings gilt ApoE4 als der wichtigste genetische Risikofaktor der sporadischen Alzheimer-Erkrankung (Ba et al. 2017; Song et al. 2018). Das Vorhandensein von mindestens einem ApoE4-Allel erhöht bereits nachweislich das Risiko einer Alzheimer-Demenz (Loeffler 2021). Genauer betrachtet scheint ApoE4 das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn zu verringern (Corder et al. 1993; Chai 2007). Jedoch ist die Rolle, die ApoE beim Fortschreiten der kognitiven und eventuell auch funktionellen Beeinträchtigung spielt, weiterhin umstritten (Kleiman et al. 2006; Ba et al. 2017; Jia et al. 2017).

Die Prävalenzen der Genotypen variierten von Studie zu Studie. In der rpAD-Kohorte von Ba et al. (2017) hatten 14,5% den Genotyp E4/E4 (in der vorliegenden Studie: 11%); 56,4% den Genotyp E3/E4 (in der vorliegenden Studie: 49%) und 0% den Genotyp E2/E4 (in der vorliegenden Studie: 2%). In der Gruppe der nicht-rpAD Verläufe fanden sich 20,6% mit dem Genotyp E4/E4 (in dieser Studie: 12%); 47,1% mit dem Genotyp E3/E4 (in dieser Studie: 38%) und 0% mit dem Genotyp E2/E4 (in dieser Studie: 4%). In der vorliegenden Studie hatten in der Gruppe der rpAD-Verläufe somit 60% der Patient*innen mindestens ein ApoE4-Allel und in der AD-Gruppe waren es 54% der Patient*innen. Dieser Unterschied war jedoch zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Auch bezogen auf das Vorliegen der anderen Genotypen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Die Assoziation zwischen ApoE-Genotyp und kognitivem Status ist in der Literatur umstritten. So fanden sich auf der einen Seite Studien, die einen signifikanten Einfluss des ApoE4-Genotypes auf die kognitive Progression bei Alzheimer-Demenz beobachteten (Craft et al. 1998; Martins et al. 2005; Lam et al. 2006; Cosentino et al. 2008; Ito et al. 2011; Zhou et al. 2014; Song et al. 2018). Hierzu passend standen die Befunde, dass das Vorhandensein von ApoE4 mit einer vermehrten Amyloidablagerung und einer schnelleren Atrophie v. a. des Hippocampus assoziiert war (Lehtovirta et al. 1995; Mori et al. 2002; Schuff et al. 2009; Grimmer et al. 2010). Andere Studien konnten dagegen keinen Zusammenhang zwischen der kognitiven Progression und dem ApoE-Genotyp nachweisen (Kurz et al. 1996; Murphy et al. 1997; Barnes et al. 2003; Kleiman et al. 2006; Bracco et al. 2007; Allan und Ebmeier 2011; Tschanz et al. 2011; Sona et al. 2013; Wang et al. 2015; Yoon et al. 2016; Ba et al. 2017; Ferrari et al. 2018; Nance et al. 2019; Loeffler 2021). Zusätzlich gab es Studien, die die ApoE4 Präsenz sogar mit einem verringerten Risiko für einen schnellen kognitiven Verlauf assoziierten. Sie beschrieben ein vermindertes Vorhandensein

von ApoE4 in rpAD-Kohorten (Frisoni et al. 1995; Stern et al. 1997; Hoyt et al. 2005; Giannattasio et al. 2008; Sluimer et al. 2008; van der Vlies et al. 2009b; Schmidt et al. 2011; Schmidt et al. 2012a; Cohen et al. 2015).

Der Einfluss von ApoE auf die Krankheitsprogression und allen voran dem kognitiven Verfall ist somit weiterhin nicht eindeutig zu klären. Ein möglicher Grund hierfür könnte der nicht lineare kognitive Abbau über die verschiedenen Krankheitsstadien sein. Diese Schwankungen erschwerten die Untersuchung von Faktoren, die möglicherweise mit dem Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung assoziiert waren (Loeffler 2021). Zudem gab es Hypothesen, dass ApoE-Genvariationen aufgrund von einer Heterogenität in Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) bei ApoE4 positiven Patient*innen zu unterschiedlichen Raten an kognitivem Verfall führen könnten (Belbin et al. 2007; Loeffler 2021). Auch wurde die Hypothese aufgestellt, dass der biologische Prozess, der zur Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung führt (bei der ApoE4 nachgewiesen ein wichtiger Risikofaktor ist), möglicherweise ein anderer ist als die Prozesse, die den klinischen Verlauf beeinflussen. So könnten im späteren Krankheitsverlauf alternative Mechanismen die Oberhand gewinnen, auf die ApoE4 keinen Einfluss mehr hat (Hoyt et al. 2005; Allan und Ebmeier 2011).

Zusammenfassend bedarf es auch auf diesem Gebiet weiterer Studien, die v. a. die pathologischen Prozesse und die Rolle von ApoE erforschen, die zu einer Krankheitsprogression der Alzheimer-Demenz führen. Erst dann kann möglicherweise eine abschließende Aussage über die Assoziation des ApoE-Genotyps mit der Krankheitsprogression getroffen werden.

4.5.3 Korrelation Biomarker und ApoE-Genotyp

Bei Stratifizierung der Biomarker nach vorliegendem Genotyp bzw. Vorliegen des E4-Allels wurden bei einigen Biomarkern Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. In der ersten Analyse zeigte sich der A β 1-42-Wert in der Gruppe ohne ApoE4-Allel sowie die Tau/A β 1-42-ratio in der Gruppe mit und ohne E4-Allel als statistisch signifikant. Nach Korrektur erlaubte allerdings nur noch die Tau/A β 1-42-ratio in der Gruppe mit E4-Allel eine Differenzierung zwischen rpAD und AD.

In der Literatur fand sich keine vergleichbare Studie, in der derartige Untersuchungen auch für rapide Verläufe durchgeführt wurden, was eine Einordnung der Ergebnisse erschwert. Einige Studien untersuchten den Einfluss vom ApoE4-Allel auf die Biomarkerwerte an Kohorten aus gesunden Teilnehmer*innen und solchen mit einer diagnostizierten Alzheimer-Demenz (Huey et al. 2006; Karch et al. 2016; Lautner et al. 2017). Im Vordergrund stand hier v. a. der Einfluss des ApoE4-Genotyps auf die Amyloid-Marker-Konzentration, insbesondere A β 1-42. Demnach hat ApoE einen Einfluss auf die A β -Aggregation sowie die Clearance und somit indirekt auch auf die gemessenen Konzentrationen (Liu et al. 2016). Obwohl ein möglicher Zusammenhang bisher für die

anderen Biomarker noch nicht endgültig nachgewiesen werden konnte, scheint die diagnostische Genauigkeit für Amyloid, aber auch für die Tau-Marker mit einer Stratifizierung nach Genotyp anzusteigen (Karch et al. 2016). Dies könnte auch in einer, bezogen auf den Risikofaktor ApoE-Genotyp, homogeneren Gruppenzusammensetzung begründet sein, die es erlaubt, Unterschiede besser zu detektieren.

Die in dieser Kohorte, zumindest im ersten Schritt signifikanten, Zusammenhänge wurden bereits in den vorherigen Analysen dieser Arbeit als probate Marker für die Differenzierung zwischen rpAD und AD beschrieben. Die Stratifizierung nach Genotyp deutet aber darauf hin, dass v. a. die Tau/A β 1-42-ratio die genauesten Prognosen bezüglich rapider Verläufe erlaubt, sofern die Kohorte aus Patient*innen besteht, bei denen mind. ein ApoE4-Allel vorliegt.

Bei den anderen Markern wurde keine Abhängigkeit der prognostischen Aussagekraft vom Genotyp festgestellt. Auch die Vermutung, dass durch die Stratifizierung nach Genotyp zusätzliche für eine Differenzierung hilfreiche Biomarker wie z. B. Tau-Marker hinzukommen, konnte durch die Analyse in dieser Kohorte nicht bestätigt werden. Dennoch erscheint die weitere Suche nach geeigneten Biomarkerprofilen, die etwaige vom Genotyp abhängige, pathophysiologische Mechanismen des Krankheitsverlaufs im Gehirn frühzeitig aufdecken können, vielversprechend zu sein (Karch et al. 2016).

4.6 Ausblick

Trotz der intensiveren Forschung im letzten Jahrzehnt zur rapid progressiv verlaufenden Form der Alzheimer-Demenz gibt es weiterhin nur unzureichende Erkenntnisse in Hinsicht auf die beteiligten Faktoren und ihre jeweilige Bedeutung. Es scheint dabei u. a. vielversprechend zu sein, gezielt nach genotypabhängigen Biomarkerprofilen zu suchen, die dabei helfen können, ein besseres Verständnis über genotypabhängige pathophysiologische Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung zu erlangen. Dies wäre ein weiterer wünschenswerter Schritt in Richtung einer stärker personalisierten Medizin (Karch et al. 2016).

Es herrscht derzeit jedoch noch eine große Heterogenität in den Ergebnissen, für die es unterschiedliche Erklärungsansätze gibt. Zum einen könnte die Heterogenität den tatsächlichen Unterschied in den zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozessen und damit den klinischen Krankheitsverlauf widerspiegeln. Zum anderen können methodische Ursachen, wie Unterschiede in der Studienpopulation, den Beobachtungszeiten oder der Ergebnismessung für die Heterogenität ursächlich sein. Auch können die Differenzen zumindest zum Teil auf Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen der Studienkohorten zurückzuführen sein. Und zuletzt könnten soziale Faktoren wie der wirtschaftliche Status, der Zugang zur Gesundheitsversorgung oder auch die individuelle Unterstützung ihren Teil zur Heterogenität beitragen (Soto M et al. 2008; Canevelli et al. 2016). Allen voran ist einer der Hauptgründe für die Heterogenität aber weiterhin das Fehlen einer anerkannten Definition für rpAD, die für ein zielgerichtetes Studiendesign und eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse essenziell wäre. Es wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass rpAD-Verläufe nicht nur ein großes Problem im klinischen Alltag, sondern auch für die klinische Forschung darstellen und es somit essenziell sein wird, diese besser zu verstehen und auch vorhersagen zu können. Daher muss es das vorrangige Ziel sein, baldmöglichst eine anerkannte Definition der rpAD zu etablieren, um die diesbezügliche Forschung besser bündeln zu können.

5 Zusammenfassung

Alzheimer ist die häufigste neurodegenerative Demenz und es wird weltweit eine Verdreifachung der Prävalenz in den nächsten Jahrzehnten erwartet.

Der individuelle Krankheitsverlauf bei Alzheimer-Demenz ist sehr heterogen. Bis zu einem Drittel der Patienten erlebt einen rapid progressiven Verlauf der Erkrankung. Die klinische Manifestation und mögliche Risikofaktoren sind zum aktuellen Zeitpunkt in der klinischen Forschung kontrovers diskutiert. Zudem gibt es bis dato keine anerkannte Definition dieses rapiden Subtyps.

Das Ziel dieser longitudinalen unizentrischen Studie war die Gewinnung neuer Erkenntnisse über den Subtyp der rapiden Verläufe, um perspektivisch eine Optimierung von Diagnostik und Therapie zu ermöglichen. Für diese Studie wurden Patient*innen mit einem Verlust von ≥ 6 Punkten im MMST innerhalb von einem Jahr als rapide Verläufe gewertet. Diese Gruppe wurde anschließend in Hinsicht auf die Ausprägung ausgewählter klinischer und diagnostischer Merkmale mit „klassischen“ Verlaufsformen verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit rapiden Verläufen bei Baseline im Durchschnitt signifikant jünger waren und schlechtere kognitive Ausgangswerte aufwiesen. Zudem zeigten diese Patient*innen eine stärkere funktionelle Beeinträchtigung und wiesen klinisch vermehrt eine extrapyramidale Symptomatik auf, was sich in höheren Punktwerten im UPDRS III ausdrückte. Zudem konnte gezeigt werden, dass ein verminderter A β 1-42 Wert, eine verringerte A β -ratio und erhöhte Tau/A β 1-42 sowie P-Tau/A β 1-42 Verhältnisse mit einem schnelleren kognitiven Verfall signifikant assoziiert waren.

Es ist weitere Forschung vonnöten, um diese möglichen Zusammenhänge weiter zu entschlüsseln und die Mechanismen auf zellulärer Ebene besser zu verstehen. Dies ermöglicht perspektivisch die Erkennung von Risikofaktoren und trägt zudem zu einer besseren Vorhersage bzw. Erkennung von klinischen Ausprägungen der rapid progressiven Verläufe bei. Das vorrangige Ziel sollte aber die Etablierung einer allgemein anerkannten Definition für den rapid progressiven Verlauf sein. Dies ist erforderlich, um die verschiedenen vorliegenden Studien besser vergleichen zu können und um neue Studien zielgerichteter zu konzipieren.

6 Anhang

6.1 Klinik gesamte Gruppe

Tabelle A. 1: Klinische Symptome gesamte Kohorte

Klinische Symptome	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptomausprägung (%)
Gedächtnisstörung	220/5/2	97%
Desorientiertheit/ Verwirrtheit	98/111/14	44%
Konzentrationsstörung	151/67/5	68%
Wesensänderung	84/121/17	38%
Psychomotorische Verlangsamung	94/114/13	43%
Wahnvorstellungen	10/206/6	5%
Halluzinationen akustisch	7/210/5	3%
Halluzinationen visuell	12/204/6	5%
Halluzinationen andere	1/217/4	0%
Depression	75/125/22	34%
Angst	48/163/10	22%
Aggression	40/174/8	18%
Affektlabilität	51/156/15	23%
Apathie, Antriebsminderung	100/115/8	45%
Fresssucht	5/210/0	2%
Appetitlosigkeit	22/192/8	10%
Gewichtszunahme	21/193/7	10%

Klinische Symptome	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptomausprägung (%)
Gewichtsabnahme	61/151/9	28%
Einschlafstörungen	31/181/10	14%
Durchschlafstörungen	41/174/7	18%
Tag/ Nachtumkehr	8/207/7	4%
Inkontinenz	30/184/7	14%
Enthemmung	5/208/9	2%
Witzelsucht	1/213/7	0%
Euphorie	2/213/6	1%
Perseveration	20/194/6	9%
Distanzlosigkeit	9/201/10	4%
Apraxie	46/166/7	21%
Räumliche Orientierungsstörung	71/136/14	32%
Sprach/Sprechstörung	75/144/3	34%
Motorische Aphasie	9/211/2	4%
Sensorische Aphasie	6/212/3	3%
Sensomotorische Aphasie	7/212/3	3%
Amnestische Aphasie	82/138/3	37%
Dysarthrie	13/207/2	6%
Bulbäre/ pseudobulbäre Sprache	4/214/4	2%

Klinische Symptome	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptomausprägung (%)
Sehstörung	130/82/10	59%
Kortikal	1/204/16	0%
Nichtkortikal	78/127/16	35%
Ophthalmologisch	122/86/14	55%
Gangataxie	18/193/7	8%
Standataxie	7/203/8	3%
Rumpfataxie	4/209/6	2%
Extremitätenataxie	5/208/6	2%
Dysmetrie	36/174/7	17%
Dys-/Bradydiadochokinese	76/136/8	35%
Rigor	27/187/7	12%
Zahnradphänomen	4/207/9	2%
Hypokinese	25/189/6	11%
Hyperkinese	2/209/7	1%
Ruhetremor	18/197/5	8%
Kleinschrittiger Gang	35/171/12	16%
Myoklonien	4/204/10	2%
Reflexdifferenzen	9/198/8	4%
Pyramidenbahnzeichen	1/204/10	0%

Klinische Symptome	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptomausprägung (%)
Sensibilitätsstörungen	43/169/8	20%
Dysästhesien	8/204/7	4%
Parästhesien	7/206/7	3%
Hypästhesien	39/173/8	18%
Hyperästhesie	1/213/6	0%
Hyperpathie	0/214/6	0%
Allodynie	1/213/6	0%
Epileptische Anfälle	9/207/4	4%
Generalisierte Anfälle	5/209/6	2%
Fokale Anfälle	3/211/6	1%
Vegetative Symptome	16/195/10	7%
Hyperhidrosis	11/197/11	5%
Orthostatische Dysregulation	13/196/11	6%
Tachykardie	5/202/12	2%
Bradykardie	3/204/12	1%
Hustenreiz	16/192/11	7%
Primitvreflexe	0/197/18	0%

Klinische Symptome	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptomausprägung (%)
Dysphagie	4/211/6	2%

6.2 Klinik rpAD und AD im Vergleich

Tabelle A. 2: Klinische Symptome rpAD und AD

Klinische Symptome	rpAD		AD	
	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)
Gedächtnisstörung	66/0/0	100%	154/5/2	96%
Desorientiertheit/ Verwirrtheit	38/21/6	58%	60/90/8	38%
Konzentrationsstörung	55/7/3	85%	96/60/2	61%
Wesensänderung	33/27/5	51%	51/94/12	32%
Psychomotorische Verlangsamung	40/18/6	63%	54/96/7	34%
Wahnvorstellungen	5/55/4	8%	5/151/2	3%
Halluzinationen akustisch	3/58/3	5%	4/152/2	3%
Halluzinationen visuell	3/56/5	5%	9/148/1	6%
Halluzinationen andere	1/60/3	2%	0/157/1	0%
Depression	24/34/6	38%	51/91/16	32%
Angst	16/42/5	25%	32/121/5	20%
Aggression	13/47/4	20%	27/127/4	17%

Klinische Symptome	rpAD		AD	
	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)
Affektlabilität	15/43/6	23%	36/113/9	23%
Apathie, Antriebsminderung	36/28/1	55%	64/87/7	41%
Fresssucht	1/60/3	2%	4/150/4	3%
Appetitlosigkeit	7/53/4	11%	15/139/4	9%
Gewichtszunahme	8/54/2	13%	13/139/5	8%
Gewichtsabnahme	26/34/4	41%	35/117/5	22%
Einschlafstörungen	7/53/4	11%	24/128/6	15%
Durchschlafstörungen	15/46/3	23%	26/128/4	16%
Tag/ Nachtumkehr	2/58/4	3%	6/149/3	4%
Inkontinenz	10/52/2	16%	20/132/5	13%
Enthemmung	2/58/4	3%	3/150/5	2%
Witzelsucht	1/60/3	2%	0/153/4	0%
Euphorie	1/59/3	2%	1/154/3	1%
Perseveration	8/53/3	13%	12/141/3	8%
Distanzlosigkeit	4/55/5	6%	5/146/5	3%
Apraxie	22/41/2	34%	24/125/5	16%
Räumliche Orientierungsstörung	28/31/5	44%	43/105/9	27%

Klinische Symptome	rpAD		AD	
	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)
Sprach/Sprechstörung	30/32/2	47%	45/112/1	28%
Motorische Aphasie	7/55/2	11%	2/156/0	1%
Sensorische Aphasie	4/57/3	6%	2/155/0	1%
Sensomotorische Aphasie	5/56/3	8%	2/156/0	1%
Amnestische Aphasie	32/31/2	49%	50/107/1	32%
Dysarthrie	9/53/2	14%	4/154/0	3%
Bulbäre/ pseudobulbäre Sprache	2/58/4	3%	2/156/0	1%
Sehstörung	21/39/4	33%	109/43/6	69%
Kortikal	0/58/6	0%	1/146/10	1%
Nichtkortikal	11/48/5	17%	67/79/11	43%
Ophthalmologisch	21/38/5	33%	101/48/9	64%
Gangataxie	6/53/3	10%	12/140/4	8%
Standataxie	4/54/4	6%	3/149/4	2%
Rumpfataxie	3/58/2	5%	1/151/4	1%
Extremitätenataxie	4/57/2	6%	1/151/4	1%

Klinische Symptome	rpAD		AD	
	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)
Dysmetrie	15/46/2	24%	21/128/5	14%
Dys-/Bradydiadochokinese	28/33/3	44%	48/103/5	31%
Rigor	11/50/3	17%	16/137/4	10%
Zahnradphänomen	2/57/5	3%	2/150/4	1%
Hypokinese	10/51/3	16%	15/138/3	10%
Hyperkinese	1/59/4	2%	1/150/3	1%
Ruhetremor	8/54/2	13%	10/143/3	6%
Kleinschrittiger Gang	9/46/7	15%	26/125/5	17%
Myoklonien	3/58/3	5%	1/146/7	1%
Reflexdifferenzen	3/59/2	5%	6/139/6	4%
Pyramidenbahnzeichen	1/59/4	2%	0/145/6	0%
Sensibilitätsstörungen	5/55/4	8%	38/114/4	24%
Dysästhesien	0/61/3	0%	8/143/4	5%
Parästhesien	1/60/3	2%	6/146/4	4%
Hypästhesien	4/56/4	6%	35/117/4	22%
Hyperästhesie	1/61/2	2%	0/152/4	0%
Hyperpathie	0/62/2	0%	0/152/4	0%

Klinische Symptome	rpAD		AD	
	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)	Anzahl n Ja/ nein/ unklar	Symptom- ausprägung (%)
Allodynie	1/61/2	2%	0/152/4	0%
Epileptische Anfälle	1/60/3	2%	8/147/1	5%
Generalisierte Anfälle	1/60/3	2%	4/149/3	3%
Fokale Anfälle	0/61/3	0%	3/150/3	2%
Vegetative Symptome	4/57/3	6%	12/138/7	8%
Hyperhidrosis	3/57/4	5%	8/140/7	5%
Orthostatische Dysregulation	4/57/3	6%	9/139/8	6%
Tachykardie	2/59/3	3%	3/143/9	2%
Bradykardie	1/60/3	2%	2/144/9	1%
Hustenreiz	6/55/3	9%	10/137/8	6%
Primitvreflexe	0/59/5	0%	0/138/13	0%
Dysphagie	1/62/1	2%	3/149/5	2%

6.3 Detaillierte Ergebnisse der logistischen Regressionen

Tabelle A. 3: Ergebnisse logistische Regression

	p-Wert	Odd's ratio (+ 95% Confidence Intervall)	AUC
Klinik- pyramidale Symptome			
Symptomatisch (WAHR)	0,08	0,13 (0,006 – 1,07)	0,7
Krankheitsdauer bei BL	0,0004	1,04 (1,02 – 1,06)	
Alter bei BL	0,16	1,02 (0,99 – 1,06)	
B-ADL			
B-ADL	<0,0001	1,18 (1,1 – 1,28)	0,79
Krankheitsdauer bei BL	0,0001	1,05 (1,02 – 1,07)	
Alter bei BL	0,003	1,06 (1,02 – 1,1)	
I-ADL			
I-ADL	<0,0001	1,45 (1,26 – 1,7)	0,79
Krankheitsdauer bei BL	<0,0001	1,05 (1,03 – 1,07)	
Alter bei BL	0,0008	1,07 (1,03 – 1,11)	
UPDRS III			
UPDRS III	<0,0001	0,89 (0,85 – 0,93)	0,8
Krankheitsdauer bei BL	0,0025	1,03 (1,01 – 1,06)	
Alter bei BL	0,0008	1,07	

	p-Wert	Odd's ratio (+ 95% Confidence Intervall)	AUC
		(1,03 – 1,12)	
Aß1-42			
Aß1-42	0,048	1,001 (1,00 – 1,002)	0,71
Krankheitsdauer bei LP	0,0005	1,038 (1,018 – 1,062)	
Alter bei LP	0,063	1,033 (0,998 – 1,07)	
Tau			
Tau	0,074	0,999 (0,998 – 1,00)	0,71
Krankheitsdauer bei LP	0,0006	1,039 (1,018 – 1,063)	
Alter bei LP	0,04	1,037 (1,002 – 1,073)	
Aß-ratio			
Aß-ratio	0,038	2,9 (1,13 – 8,73)	0,71
Krankheitsdauer	0,0017	1,03 (1,01 – 1,06)	
Alter bei LP	0,04	1,04 (1,002 – 1,08)	
Tau/Aß1-42- Ratio			
Tau/Aß1-42	0,0041	0,67 (0,5 – 0,87)	0,74
Krankheitsdauer	0,0005	1,04 (1,02 – 1,07)	
Alter bei LP	0,053	1,04 (1,02 – 1,066)	

	p-Wert	Odd's ratio (+ 95% Confidence Intervall)	AUC
P-Tau/AB1-42-Ratio			
P-Tau/AB1-42	0,0038	0,05 (0,007 – 0,37)	0,72
Krankheitsdauer	0,0008	1,04 (1,02 – 1,06)	
Alter bei LP	0,0498	1,04 (1,00 – 1,07)	
AB1-42_Allel E4- Nicht-Träger			
AB1-42	0,2075	1,001 (0,99 – 1,002)	0,79
Krankheitsdauer	0,0035	1,09 (1,04 – 1,16)	
Alter bei LP	0,0697	1,05 (0,99 – 1,12)	
Tau/AB1-42- Ratio_ Allel E4- Nicht-Träger			
Tau/AB1-42	0,0818	0,702 (0,45 – 1,036)	0,79
Krankheitsdauer	0,0039	1,09 (1,04 – 1,17)	
Alter bei LP	0,0516	1,06 (1,001 – 1,12)	
Tau/AB1-42- Ratio_ Allel E4-Träger			
Tau/AB1-42	0,0196	0,639 (0,427 – 0,918)	0,71
Krankheitsdauer	0,046	1,03 (1,003 – 1,054)	
Alter bei LP	0,313	1,03 (0,976 – 1,08)	

7 Literaturverzeichnis

Abu-Rumeileh S, Lattanzio F, Stanzani Maserati M, Rizzi R, Capellari S, Parchi P (2017): Diagnostic accuracy of a combined analysis of cerebrospinal fluid t-PrP, t-tau, p-tau, and A β 42 in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease from Alzheimer's Disease with emphasis on atypical disease variants. *J Alzheimers Dis* 55, 1471–1480

Abu-Rumeileh S, Capellari S, Parchi P (2018): Rapidly progressive Alzheimer's Disease: Contributions to clinical-pathological definition and diagnosis. *J Alzheimers Dis* 63, 887–897

Allan CL, Ebmeier KP (2011): The influence of ApoE4 on clinical progression of dementia: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 26, 520–526

Ba M, Li X, Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Rosa-Neto P, Gauthier S (2017): The prevalence and biomarkers' characteristic of rapidly progressive Alzheimer's disease from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative database. *Alzheimers Dement (N Y)* 3, 107–113

Baiardi S, Abu-Rumeileh S, Rossi M, Zenesini C, Bartoletti-Stella A, Polischi B, Capellari S, Parchi P (2019): Antemortem CSF A β 42/A β 40 ratio predicts Alzheimer's disease pathology better than A β 42 in rapidly progressive dementias. *Ann Clin Transl Neurol* 6, 263–273

Barbe C, Morrone I, Novella JL, Dramé M, Wolak-Thierry A, Aquino JP, Ankri J, Jolly D, Mahmoudi R (2016): Predictive factors of rapid cognitive decline in patients with Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 6, 549–558

Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA (2003): Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 60, 1777–1781

Barocco F, Spallazzi M, Concari L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P (2017): The progression of Alzheimer's Disease: Are fast decliners really fast? A four-year follow-up. *J Alzheimers Dis* 57, 775–786

Bature F, Guinn Ba, Pang D, Pappas Y (2017): Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open* 7, e015746

Baum L, Chen L, Ng HK, Pang CP (2000): Apolipoprotein E isoforms in Alzheimer's disease pathology and etiology. *Microsc Res Tech* 50, 278–281

Beach T, Malek-Ahmadi M (2021): Alzheimer's Disease neuropathological comorbidities are common in the younger-old. *J Alzheimers Dis* 79, 389–400

Belbin O, Dunn JI, Ling Y, Morgan L, Chappell S, Beaumont H, Warden D, Smith Da, Kalsheker N, Morgan K (2007): Regulatory region single nucleotide polymorphisms of

the apolipoprotein E gene and the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 16, 2199–2208

Beyreuther K, Masters CL (1991): Amyloid precursor protein (APP) and beta A4 amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor-product relationships in the derangement of neuronal function. *Brain Pathol* 1, 241–251

Bracco L, Piccini C, Baccini M, Bessi V, Biancucci F, Nacmias B, Bagnoli S, Sorbi S (2007): Pattern and progression of cognitive decline in Alzheimer's Disease: Role of premorbid intelligence and ApoE Genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24, 483–491

Brandt J (2006): Commentary on "aggressive course of disease in dementia". *Alzheimers Dement* 2, 218–219

Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ames D, Balshaw R (2011a): Patients in Australian Memory Clinics: baseline characteristics and predictors of decline at six months. *Int Psychogeriatr* 23, 1086–1096

Brodaty H, Breteler MM, Dekosky ST, Dorenlot P, Fratiglioni L, Hock C, Kenigsberg PA, Scheltens P, De Strooper B (2011b): The world of dementia beyond 2020. *J Am Geriatr Soc* 59, 923–927

Burns A, Jacoby R, Levy R (1991a): Neurological signs in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 20, 45–51

Burns A, Jacoby R, Levy R (1991b): Progression of cognitive impairment in Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc* 39, 39–45

Caligiuri MP, Peavy G, Galasko DR (2001): Extrapyrarnidal signs and cognitive abilities in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 16, 907–911

Canevelli M, Adali N, Cantet C, Andrieu S, Bruno G, Cesari M, Vellas B (2013): Impact of behavioral subsyndromes on cognitive decline in Alzheimer's disease: data from the ICTUS study. *J Neurol* 260, 1859–1865

Canevelli M, Kelaiditi E, del Campo N, Bruno G, Vellas B, Cesari M, Group I (2016): Predicting the rate of cognitive decline in Alzheimer Disease: Data from the ICTUS study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 30, 237–242

Carcaillon L, Pérès K, Péré JJ, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF (2007): Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: A major prognostic factor for survival in the community. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23, 439–445

Chai CK (2007): The Genetics of Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 22, 37–41

Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS (1994): Extrapyrarnidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's Disease. *Arch*

Neurol 51, 676–681

Cohen M, Kim C, Haldiman T, ElHag M, Mehndiratta P, Pichet T, Lissemore F, Shea M, Cohen Y, Chen W, et al. (2015): Rapidly progressive Alzheimer's disease features distinct structures of amyloid- β . *Brain* 138, 1009–1022

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993): Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. *Science* 261, 921–923

Corey-Bloom J, Galasko D, Hofstetter CR, Jackson JE, Thal LJ (1993): Clinical features distinguishing large cohorts with possible AD, probable AD, and mixed dementia. *J Am Geriatr Soc* 41, 31–37

Cosentino S, Scarmeas N, Helzner E, Glymour MM, Brandt J, Albert M, Blacker D, Stern Y (2008): APOE ϵ 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease. *Neurology* 70, 1842–1849

Craft S, Teri L, Edland SD, Kukull Wa, Schellenberg G, McCormick WC, Bowen JD, Larson EB (1998): Accelerated decline in apolipoprotein E-epsilon4 homozygotes with Alzheimer's disease. *Neurology* 51, 149–153

De Strooper B, Karran E (2016): The cellular phase of Alzheimer's Disease. *Cell* 164, 603–615

Degnan AJ, Levy LM (2014): Neuroimaging of rapidly progressive dementias, part 1: Neurodegenerative etiologies. *AJNR Am J Neuroradiol* 35, 418–423

Delaby C, Estellés T, Zhu N, Arranz J, Barroeta I, Carmona-Iragui M, Illán-Gala I, Santos-Santos MÁ, Altuna M, Sala I, et al. (2022): The A β 1–42/A β 1–40 ratio in CSF is more strongly associated to tau markers and clinical progression than A β 1–42 alone. *Alzheimers Res Ther* 14, 20

Delmotte K, Schaefferbeke J, Poesen K, Vandenberghe R (2021): Prognostic value of amyloid/tau/neurodegeneration (ATN) classification based on diagnostic cerebrospinal fluid samples for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 13, 84

Doody RS, Massman P, Dunn JK (2001): A method for estimating progression rates in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 58, 449–454

Dorey A, Tholance Y, Vighetto A, Perret-Liaudet A, Lachman I, Krolak-Salmon P, Wagner U, Struyfs H, De Deyn PP, El-Moualij B, et al. (2015): Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer Disease and Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Neurol* 72, 267–275

Drachman DA, O'Donnell BF, Lew RA, Swearer JM (1990): The prognosis in Alzheimer's Disease: „How far“ rather than „how fast“ best predicts the course. *Arch*

Neurol 47, 851–856

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, et al. (2007): Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6, 734–746

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, et al. (2014): Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13, 614–629

Dumont C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cantet C, Ousset PJ, Vellas B (2003): Baisse rapide du mini mental state examination: étude REAL.FR. *Rev Med Interne* 24, 345s–350s

Dumont C, Voisin T, Nourhashemi F, Andrieu S, Koning M, Vellas B (2005): Predictive factors for rapid loss on the mini-mental state examination in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 9, 163–167

Elahi FM, Miller BL (2017): A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol* 13, 457–476

Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC (2018): Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry* 26, 347–357

Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM (2007): Cerebrospinal fluid tau/ β -Amyloid₄₂ Ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 64, 343–349

Fahn S, Parkinson's Disease Foundation: Recent developments in Parkinson's disease. Raven Press, New York 1986

Ferrari C, Lombardi G, Polito C, Lucidi G, Bagnoli S, Piaceri I, Nacmias B, Berti V, Rizzuto D, Fratiglioni L, Sorbi S (2018): Alzheimer's Disease progression: Factors influencing cognitive decline. *J Alzheimers Dis* 61, 785–791

Finkel SI, Silva JC, Cohen G, Miller S, Sartorius N (1997): Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 8, 497–500

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

Förstl H, Burns A, Levy R, Cairns N, Luthert P, Lantos P (1992): Neurologic signs in Alzheimer's Disease: Results of a prospective clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol* 49, 1038–1042

- Franssen EH, Kluger A, Torossian CL, Reisberg B (1993): The neurologic syndrome of severe Alzheimer's Disease: Relationship to functional decline. *Arch Neurol* 50, 1029–1039
- Frisoni GB, Govoni S, Geroldi C, Bianchetti A, Calabresi L, Franceschini G, Trabucchi M (1995): Gene dose of the $\epsilon 4$ allele of apolipoprotein E and disease progression in sporadic late-onset alzheimer's disease. *Ann Neurol* 37, 596–604
- Fuller JT, Choudhury TK, Lowe DA, Balsis S, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020): Hallucinations and delusions signal Alzheimer's associated cognitive dysfunction more strongly compared to other neuropsychiatric symptoms. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 75, 1894–1904
- Funkenstein HH, Albert MS, Cook NR, West CG, Scherr PA, Chown MJ, Pilgrim D, Evans DA (1993): Extrapyramidal signs and other neurologic findings in clinically diagnosed Alzheimer's Disease: A community-based study. *Arch Neurol* 50, 51–56
- Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S (1997): An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11, 33–39
- Gale SA, Acar D, Daffner KR (2018): Dementia. *Am J Med* 131, 1161–1169
- Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, de Gracia Blanco M, Vilarrasa AB (2010): Grouping and trajectories of the neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's Disease, part I: Symptom clusters. *J Alzheimers Dis* 22, 1157–1167
- Gauthier S, Vellas B, Farlow M, Burn D (2006): Aggressive course of disease in dementia. *Alzheimers Dement* 2, 210–217
- Geschwind MD (2016): Rapidly progressive dementia. *Continuum (Minneap Minn)* 22, 510–537
- Geschwind MD, Haman A, Miller BL (2007): Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin* 25, 783–807
- Giannattasio C, Poleggi A, Puopolo M, Pocchiari M, Antuono P, Forno GD, Wekstein DR, Matera MG, Seripa D, Acciarri A, et al. (2008): Survival in Alzheimer's Disease Is shorter in women carrying heterozygosity at codon 129 of the PRNP Gene and no APOE $\epsilon 4$ allele. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25, 354–358
- Gottesman RT, Stern Y (2019): Behavioral and psychiatric symptoms of dementia and rate of decline in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol* 10, 1062
- Green CR, Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M, Davis KL (1993): Functional decline in Alzheimer's Disease: A longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 41, 654–661
- Grimmer T, Tholen S, Yousefi BH, Alexopoulos P, Förchler A, Förstl H, Henriksen G,

- Klunk WE, Mathis CA, Pernecky R, et al. (2010): Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E ϵ 4 genotype in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 68, 879–884
- Gulisano W, Maugeri D, Baltrons MA, Fà M, Amato A, Palmeri A, D'Adamio L, Grassi C, Devanand DP, Honig LS, et al. (2018): Role of Amyloid- β and Tau proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid cascade. *J Alzheimers Dis* 64, 611–631
- Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P (2019): Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther* 11, 34
- Hardy J, Allsop D (1991): Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 12, 383–388
- Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE (1986): Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 36, 1226–1230
- Hermann P, Zerr I (2022): Rapidly progressive dementias — aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 18, 363–376
- Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D (2017): Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology* 61, 143–187
- Hoyt BD, Massman PJ, Schatschneider C, Cooke N, Doody RS (2005): Individual growth curve analysis of APOE ϵ 4-associated cognitive decline in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 62, 454–459
- Huey ED, Mirza N, Putnam KT, Soares H, Csako G, Levy JA, Copenhaver B, Cohen RM, Sunderland T (2006): Stability of CSF beta-amyloid(1-42) and tau levels by APOE genotype in Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22, 48–53
- Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, Brinkmeyer J, Fischer S, Gaab N, Kaupmannsennecke C (2000): Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD). *Fortschr Neurol Psychiatr* 68, 413–422
- Ito K, Corrigan B, Zhao Q, French J, Miller R, Soares H, Katz E, Nicholas T, Billing B, Anziano R, Fullerton T (2011): Disease progression model for cognitive deterioration from Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative database. *Alzheimers Dement* 7, 151–160
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ (2010): Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9, 119–128

- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, et al. (2016): A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 87, 539–547
- Jia J, Gauthier S, Pallotta S, Ji Y, Wei W, Xiao S, Peng D, Guo Q, Wu L, Chen S, et al. (2017): Consensus-based recommendations for the management of rapid cognitive decline due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 13, 592–597
- Jorm AF, Scott R, Cullen JS, MacKinnon AJ (1991): Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med* 21, 785–790
- Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Crum BA, Giannini C, Petersen RC (2009): Rapidly Progressive Neurodegenerative Dementias. *Archives of Neurology* 66, 201–207
- Karch A, Llorens F, Schmitz M, Arora AS, Zafar S, Lange P, Schmidt C, Zerr I (2016): Stratification by Genetic and Demographic Characteristics Improves Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Rapidly Progressive Dementia. *JAD* 54, 1385–1393
- Katz S (1983): Assessing self-maintenance: Activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 31, 721–727
- Kehoe EG, McNulty JP, Mullins PG, Bokde ALW (2014): Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Biomark Med* 8, 1151–1169
- Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F (2000): DemTect: ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho* 26, 343–347
- Kester MI, van der Vlies AE, Blankenstein MA, Pijnenburg YAL, van Elk EJ, Scheltens P, van der Flier WM (2009): CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 73, 1353–1358
- Kim C, Haldiman T, Kang Sg, Hromadkova L, Han Zz, Chen W, Lissemore F, Lerner A, de Silva R, Cohen MI, et al. (2022): Distinct populations of highly potent TAU seed conformers in rapidly progressing Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 14, eabg0253
- Kleiman T, Zdanys K, Black B, Rightmer T, Grey M, Garman K, MacAvoy M, Gelernter J, van Dyck C (2006): Apolipoprotein E ϵ 4 allele is unrelated to cognitive or functional decline in Alzheimer's Disease: Retrospective and prospective analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22, 73–82
- Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT (2021): Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers* 7, 1–21
- Komarova NL, Thalhauser CJ (2011): High degree of heterogeneity in Alzheimer's

Disease progression patterns. *PLoS Comput Biol* 7, e1002251

Kurz A, Egensperger R, Haupt M, Lautenschlager N, Romero B, Graeber Mb, Müller U (1996): Apolipoprotein E epsilon 4 allele, cognitive decline, and deterioration of everyday performance in Alzheimer's disease. *Neurology* 47, 440–443

Lam LC, Tang NL, Ma S, Lui VW, Chan AS, Leung PY, Chiu HF (2006): Apolipoprotein epsilon-4 allele and the two-year progression of cognitive function in Chinese subjects with late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 21, 92–99

Lambert M, Barlow A, Chromy B, Edwards C, Freed R, Liosatos M, Morgan Te, Rozovsky I, Trommer B, Viola Kl, et al. (1998): Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 6448–6453

Lautner R, Insel PS, Skillbäck T, Olsson B, Landén M, Frisoni GB, Herukka S-K, Hampel H, Wallin A, Minthon L, et al. (2017): Preclinical effects of APOE ε4 on cerebrospinal fluid Aβ42 concentrations. *Alzheimers Res Ther* 9, 87

Lawton MP, Brody EM (1969): Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9, 179–186

Lehtovirta M, Laakso MP, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala EL, Partanen K, Ryyänänen M, Vainio P, Hartikainen P (1995): Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience* 67, 65–72

Liu Ying, Tan L, Wang HF, Liu Yong, Hao X-K, Tan CC, Jiang T, Liu B, Zhang DQ, Yu JT, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2016): Multiple effect of APOE genotype on clinical and neuroimaging biomarkers across Alzheimer's Disease spectrum. *Mol Neurobiol* 53, 4539–4547

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, et al. (2020): Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 396, 413–446

Lladó A, Froelich L, Khandker RK, Roset M, Black CM, Lara N, Chekani F, Ambegaonkar BM (2021): Assessing the progression of Alzheimer's Disease in real-world settings in three european countries. *J Alzheimers Dis* 80, 749–759

Llorens F, Schmitz M, Karch A, Cramm M, Lange P, Gherib K, Varges D, Schmidt C, Zerr I, Stoeck K (2016): Comparative analysis of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia. *Alzheimers Dement* 12, 577–589

Llorens F, Schmitz M, Knipper T, Schmidt C, Lange P, Fischer A, Hermann P, Zerr I (2017): Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's Disease show different but partially overlapping profile compared to Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci* 9,

289

Loeffler DA (2021): Modifiable, non-modifiable, and clinical factors associated with progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 80, 1–27

Lopez O, Boller F, Becker JT, Miller M, Reynolds CF (1990): Alzheimer's disease and depression: neuropsychological impairment and progression of the illness. *Am J Psychiatry* 147, 855–860

Mann UM, Mohr E, Chase TN (1989): Rapidly Prgressive Alzheimer's Disease. *Lancet* 334, 799

Martins C, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH (2005): APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: A nonlinear model. *Neurology* 65, 1888–1893

Mattsson-Carlgren N, Grinberg LT, Boxer A, Ossenkoppele R, Jonsson M, Seeley W, Ehrenberg A, Spina S, Janelidze S, Rojas-Martinex J, et al. (2022): Cerebrospinal fluid biomarkers in autopsy-confirmed Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurology* 98, e1137–e1150

Mayeux R, Stern Y, Spanton S (1985): Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: Evidence of subgroups. *Neurology* 35, 453–453

McGrowder DA, Miller F, Vaz K, Nwokocha C, Wilson-Clarke C, Anderson-Cross M, Brown J, Anderson-Jackson L, Williams L, Latore L, et al. (2021): Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's Disease: Current evidence and future perspectives. *Brain Sci* 11, 215

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984): Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939–939

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, et al. (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

Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M (2000): Longitudinal studies of cognitive, functional and behavioural change in patients with Alzheimer's disease. *Stat Med* 19, 1401–1409

Mori E, Lee K, Yasuda M, Hashimoto M, Kazui H, Hirono N, Matsui M (2002): Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E epsilon4 allele. *Ann Neurol* 51, 209–214

Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A (1988): Consortium to

establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 24, 641–652

Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, van Belle G, Fillenbaum G, Heyman A (1993): The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 2457–2465

Morrison MS, Aparicio HJ, Blennow K, Zetterberg H, Ashton NJ, Karikari TK, Tripodis Y, Martin B, Palmisano JN, Sugarman MA, et al. (2022): Antemortem plasma phosphorylated tau (181) predicts Alzheimer's disease neuropathology and regional tau at autopsy. *Brain* awac175

Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003): The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 18, 738–750

Murphy G, Taylor J, Kraemer HC, Yesavage J, Tinklenberg JR (1997): No association between apolipoprotein E epsilon 4 allele and rate of decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 154, 603–608

Nance C, Ritter A, Miller JB, Lapin B, Banks SJ (2019): The pathology of rapid cognitive decline in clinically diagnosed Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 70, 983–993

O'Hara R, Thompson JM, Kraemer HC, Fenn C, Taylor JL, Ross L, Yesavage JA, Bailey AM, Tinklenberg JR (2002): Which Alzheimer patients are at risk for rapid cognitive decline? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 15, 233–238

Pan CC, Chu CS, Chen CL, Chuang YC, Chen NC (2021): Factors affecting rapid cognitive decline in patients with Alzheimer's Disease: A longitudinal follow-up study. *Int J Environ Res Public Health* 18, 8576

Papageorgiou S, Koros C (2011): Rapidly Progressive Dementia – Clinical Aspects and Management. *European Neurological Review* 6, 238–45

Patterson C (2018): World Alzheimer report 2018. Alzheimer's Disease International, NEW FRONTIERS. <https://apo.org.au/node/260056>; abgerufen am 27.12.2021

Petersen RC (2018): How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)?: The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology* 91, 395–402

Petkova AT, Leapman RD, Guo Z, Yau WM, Mattson MP, Tycko R (2005): Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's β -Amyloid Fibrils. *Science* 307, 262–265

Pleen J, Townley R (2022): Alzheimer's disease clinical trial update 2019–2021. *J Neurol* 269, 1038–1051

- Porta-Etessam J, Tobaruela-González JL, Rabes-Berendes C (2011): Depression in patients with moderate Alzheimer Disease: A prospective observational cohort study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 25, 317–325
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013): The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9, 63-75.e2
- Qiang W, Yau WM, Lu JX, Collinge J, Tycko R (2017): Structural variation in amyloid- β fibrils from Alzheimer's disease clinical subtypes. *Nature* 541, 217–221
- Raber J, Huang Y, Ashford JW (2004): ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging* 25, 641–650
- Reiman EM, Jagust WJ (2012): Brain imaging in the study of Alzheimer's disease. *Neuroimage* 61, 505–516
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T (1982): The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139, 1136–1139
- Sakurai H, Hanyu H, Sato T, Kanetaka H, Shimizu S, Hirao K, Kikukawa M, Iwamoto T (2011): Vascular risk factors and progression in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 11, 211–214
- Sämgård K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londos E (2010): Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry* 25, 403–410
- Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Brandt J, Albert M, Marder K, Bell K, Honig LS, et al. (2004): Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology* 63, 975–982
- Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Wegesin D, Marder K, et al. (2005): Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology* 64, 1696–1703
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM (2016): Alzheimer's disease. *Lancet* 388, 505–517
- Schmeidler J, Mohs RC, Aryan M (1998): Relationship of disease severity to decline on specific cognitive and functional measures in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12, 146–151
- Schmidt C, Redyk K, Meissner B, Krack L, von Ahnen N, Roeber S, Kretschmar H, Zerr I (2010): Clinical features of rapidly progressive Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29, 371–378
- Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I (2011): Rapidly progressive

Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 68, 1124–1130

Schmidt C, Wolff M, von Ahnen N, Zerr I (2012a): Alzheimer's Disease: Genetic polymorphisms and rate of decline. *Dement Geriatr Cogn Disord* 33, 84–89

Schmidt C, Haik S, Satoh K, Rábano A, Martinez-Martin P, Roeber S, Brandel JP, Calero-Lara M, de Pedro-Cuesta J, Laplanche JL, et al. (2012b): Rapidly progressive Alzheimer's Disease: A multicenter update. *J Alzheimers Dis* 30, 751–756

Schmidt C, Karch A, Artjomova S, Hoeschel M, Zerr I (2013): Pre-progression rates in Alzheimer's disease revisited. *J Alzheimers Dis* 35, 451–454

Schoonenboom N, Reesink F, Verwey N, Kester M, Teunissen C, van de Ven P, Pijnenburg Y, Blankenstein M, Rozemuller A, Scheltens P, van der Flier W (2012): Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 78, 47–54

Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, Thompson PM, Jack CR, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009): MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain* 132, 1067–1077

Selkoe DJ (1991): The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 6, 487–498

Selkoe DJ, Hardy J (2016): The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8, 595–608

Shafiq M, Zafar S, Younas N, Noor A, Puig B, Altmeyden HC, Schmitz M, Matschke J, Ferrer I, Glatzel M, Zerr I (2021): Prion protein oligomers cause neuronal cytoskeletal damage in rapidly progressive Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 16, 11

Shakir M, Dugger B (2022): Advances in deep neuropathological phenotyping of Alzheimer Disease: Past, present, and future. *J Neuropathol Exp Neurol* 81, 2–15

Sluimer JD, Vrenken H, Blankenstein MA, Fox NC, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM (2008): Whole-brain atrophy rate in Alzheimer disease: Identifying fast progressors. *Neurology* 70, 1836–1841

Sona A, Zhang P, Ames D, Bush AI, Lautenschlager NT, Martins RN, Masters CL, Rowe CC, Szoek C, Taddei K, et al. (2012): Predictors of rapid cognitive decline in Alzheimer's disease: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of ageing. *Int Psychogeriatr* 24, 197–204

Sona A, Ellis KA, Ames D (2013): Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease: a literature review. *Int Rev Psychiatry* 25, 650–658

Song YN, Wang P, Xu W, Li JQ, Cao XP, Yu JT, Tan L (2018): Risk factors of rapid cognitive decline in Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment: A systematic

review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 66, 497–515

Soto M, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P, Dantoine T, Dartigues JF, Gillette-Guyonette S, Nourhashemi F, Ousset PJ, et al. (2008): Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *J Nutr Health Aging* 12, 703–713

Soto ME, Andrieu S, Cantet C, Reynish E, Ousset PJ, Arbus C, Gillette-Guyonnet S, Nourhashémi F, Vellas B (2008): Predictive value of rapid decline in Mini Mental State Examination in clinical practice for prognosis in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26, 109–116

Spies PE, Slats D, Sjogren JMC, Kremer BPH, Verhey FRJ, Rikkert MGMO, Verbeek MM (2010): The cerebrospinal fluid Amyloid β 42/40 Ratio in the differentiation of Alzheimers Disease from non-Alzheimers Dementia. *Curr Alzheimer Res* 7, 470–476

Stern Y, Brandt J, Albert M, Jacobs DM, Liu X, Bell K, Marder K, Sano M, Albert S, Castenada CDC, et al. (1997): The absence of an apolipoprotein ϵ 4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41, 615–620

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993): Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 1977–1981

Tchalla AE, Clément JP, Saulnier I, Beaumatin B, Lachal F, Gayot C, Bosetti A, Desormais I, Perrochon A, Preux PM, et al. (2018): Predictors of rapid cognitive decline in patients with mild-to-moderate Alzheimer Disease: A prospective cohort study with 12-month follow-up performed in Memory Clinics. *Dement Geriatr Cogn Disord* 45, 56–65

Tosto G., Gasparini M, Brickman AM, Letteri F, Renie' R, Piscopo P, Talarico G, Canevelli M, Confaloni A, Bruno G (2015): Neuropsychological predictors of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 132, 417–422

Tosto Giuseppe, Monsell SE, Hawes SE, Mayeux R (2015): Pattern of extrapyramidal signs in Alzheimer's disease. *J Neurol* 262, 2548–2556

Tosto G, Monsell SE, Hawes SE, Bruno G, Mayeux R (2016): Progression of extrapyramidal signs in Alzheimer's Disease: Clinical and neuropathological correlates. *J Alzheimers Dis* 49, 1085–1093

Tschanz JT, Corcoran CD, Schwartz S, Treiber K, Green RC, Norton MC, Mielke MM, Piercy K, Steinberg M, Rabins PV, et al. (2011): Progression of cognitive, functional and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer's Dementia The Cache County Dementia Progression Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 19, 532–42

Tsolaki M, Kokarida K, Iakovidou V, Stilopoulos E, Meimaris J, Kazis A (2001):

- Extrapyramidal symptoms and signs in Alzheimer's disease: Prevalence and correlation with the first symptom. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 16, 268–278
- van der Linde RM, Dening T, Stephan BCM, Prina AM, Evans E, Brayne C (2016): Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br J Psychiatry* 209, 366–377
- van der Vlies AE, Verwey NA, Bouwman FH, Blankenstein MA, Klein M, Scheltens P, van der Flier WM (2009a): CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease. *Neurology* 72, 1056–1061
- van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg YAL, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM (2009b): Most rapid cognitive decline in APOE ϵ 4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med* 39, 1907–1911
- van Steenoven I, Aarsland D, Weintraub D, Londos E, Blanc F, van der Flier WM, Teunissen CE, Mollenhauer B, Fladby T, Kramberger MG, et al. (2016): Cerebrospinal fluid Alzheimer's Disease biomarkers across the spectrum of Lewy Body Diseases: Results from a large multicenter cohort. *J Alzheimers Dis* 54, 287–295
- Vromen EM, de Boer SCM, Teunissen CE, Rozemuller A, Sieben A, Bjerke M, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Visser PJ, Bouwman FH, Engelborghs S, Tijms BM (2022): Biomarker A+T⁻: is this Alzheimer's disease or not? A combined CSF and pathology study. *Brain* awac158
- Wallace L, Walsh S, Brayne C (2021): The legacy of the 2013 G8 Dementia Summit: successes, challenges, and potential ways forward. *Lancet Healthy Longev* 2, e455–e457
- Wallin ÅK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O (2010): CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology* 74, 1531–1537
- Wang X, Lopez OL, Sweet RA, Becker JT, DeKosky ST, Barmada MM, Demirci FY, Kamboh MI (2015): Genetic determinants of disease progression in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 43, 649
- Weglage L: Eine Untersuchung von Biomarker-Profilen bei Patienten im Spektrum zwischen Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz. *Med. Diss. Göttingen* (in Vorbereitung)
- Whitwell JL (2018): Alzheimer's disease neuroimaging. *Curr Opin Neurol* 31, 396–404
- WHO, Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (2011a): Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). *Klinisch-diagnostische Leitlinien*; Huber, Bern.
- Xiong C, Jasielec MS, Weng H, Fagan AM, Benzinger TLS, Head D, Hassenstab J, Grant

E, Sutphen CL, Buckles V, et al. (2016): Longitudinal relationships among biomarkers for Alzheimer disease in the Adult Children Study. *Neurology* 86, 1499–1506

Yoon B, Shim YS, Park HK, Park SA, Choi SH, Yang DW (2016): Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 49, 85–91

Younas N, Zafar S, Shafiq M, Noor A, Siegert A, Arora AS, Galkin A, Zafar A, Schmitz M, Stadelmann C, et al. (2020): SFPQ and Tau: critical factors contributing to rapid progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 140, 317–339

Zhou Q, Peng D, Yuan X, Lv Z, Pang S, Jiang W, Yang C, Shi X, Pang G, Yang Y, et al. (2014): APOE and APOC1 gene polymorphisms are associated with cognitive impairment progression in Chinese patients with late-onset Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* 9, 653–60

Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau Professor Dr. Zerr für die Zurverfügungstellung des Themas und die fachliche Betreuung der Dissertation.

Ein besonderer Dank geht an Peter Hermann für die hilfreiche und konstruktive Beratung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei Frau Kathrin Dittmar für die Analyse der fehlenden Genotypen und bei Herrn Fabian Kück für die ausführliche statistische Beratung bedanken.

Ein großes Dankeschön geht auch an alle Mitarbeiter*innen der Prion-Gruppe sowie an alle Studienteilnehmer*innen, die durch ihre Teilnahme diese Dissertation überhaupt erst möglich gemacht haben.