
Aus der Universitätsklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
und dem deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
am Standort Magdeburg

*Beeinträchtigungen im unerwarteten Spätabruf nach 24 Stunden,
der Olfaktion und der subjektiven Schlafqualität als Korrelate
potentieller Vorstufen der Alzheimer-Demenz*

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Viktor Kunz

aus Balchasch (Kasachstan)

Magdeburg 2019

Bibliographische Beschreibung

Kunz, Viktor

Beeinträchtigungen im unerwarteten Spätabruf nach 24 Stunden, der Olfaktion und der subjektiven Schlafqualität als Korrelate potentieller Vorstufen der Alzheimer-Demenz – 2019, 68 Blatt, 7 Abbildungen, 17 Tabellen, 6 Anlagen.

Kurzreferat

In der vorliegenden Arbeit sollte anhand der Anzahl korrekt erinnerter Wörter in einem unerwarteten telefonischen Spätabruf einer Wortlistenaufgabe nach 24 Stunden (Spätabruf 2), verglichen mit denen eines frühen Abrufes (Spätabruf 1), sowie anhand eines Riechtests und eines Gesamtscores zur subjektiven Schlafqualität ein Beitrag zur besseren Abgrenzung subjektiv-kognitiv beeinträchtigter Patienten (*SCD*) zu Gesunden ohne kognitive Defizite geleistet werden. Alle Teilnehmer erhielten eine neuropsychologische Testung mittels *CERAD-Plus* Testbatterie, einen *Sniffin' Sticks*-Test und einen Fragebogen zur Selbstevaluation der subjektiven Schlafqualität. Die Probanden (n=113) wurden in eine Kontrollgruppe (KG, n=33) und Gruppen mit subjektiv erlebten kognitiven Defiziten (*SCD*, n=46) sowie milder kognitiver Beeinträchtigung (*MCI*, n=34) eingeteilt. Weder anhand des Spätabrufes 2 noch des Spätabrufes 1 konnte zwischen Gesunden und subjektiv-kognitiv beeinträchtigten Personen unterschieden werden. Keines der drei Testinstrumente war alleine in der Lage zwischen Gesunden und subjektiv-kognitiv eingeschränkten Probanden zu unterscheiden. Zur Detektion kognitiver Defizite erscheint der Spätabruf 2 dem Spätabruf 1 jedoch insgesamt überlegen zu sein. Es konnte außerdem eine positive Korrelation zwischen den Abrufleistungen im Spätabruf 2 und der Olfaktion gezeigt werden. Der Spätabruf 2 und der *Sniffin' Sticks*-Test sind gute Instrumente zur Abgrenzung von *MCI*-Patienten und Gesunden sowie zur Vorhersage des *Mini Mental State* Ergebnisses als Globalmaß kognitiver Funktionen. Ein lineares Regressionsmodell der Prädiktoren *Sniffin' Sticks*, Spätabruf 2 und *PSQI*-Gesamtscore kann kognitive Defizite sehr gut vorhersagen.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Notger Müller für die Vergabe der Doktorarbeit und die stets hervorragende Betreuung bedanken. Ebenfalls danken möchte ich Prof. Dr. med. Hans-Jochen Heinze für das konstruktive Erstgespräch sowie die freundliche Weitervermittlung.

Dr. rer. nat. Marlen Schmicker danke ich herzlich für die zahlreichen Hinweise und die mir entgegengebrachte Geduld bei der Auswertung und Fertigstellung der Arbeit.

Einen herzlichen Dank möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeiterinnen des DZNE sowie allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern an der Studie aussprechen.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg für die großzügige Förderung im Rahmen der leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM).

Meinen Eltern danke ich vielmals für ihre Motivation und moralische Unterstützung, meinen Großeltern für die Arbeitsmoral und Disziplin, die sie mir vermittelt haben und zuletzt meiner Partnerin Jenny Geißler für ihre aufmunternde und liebevolle Art. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung	I
Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einführung	1
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Gedächtnis	3
2.1.1 Aufbau und Funktionsweise	3
2.1.2 Physiologisches kognitives Altern	4
2.2 Das Alzheimer-Kontinuum.....	6
2.2.1 Die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD).....	6
2.2.2 Die leichte kognitive Störung (MCI).....	9
2.2.3 Die subjektive Gedächtnisstörung (SCD).....	11
2.3 Erfassung der Abnahme kognitiver Funktionen	14
2.3.1 Beeinträchtigungen des verbal-episodischen Gedächtnisses	14
2.3.2 Beeinträchtigungen der Schlafqualität	16
2.3.3 Beeinträchtigungen der Olfaktion.....	17
2.4 Eingrenzung der Thematik und Hypothesen.....	18
3. Methodischer Aufbau	20
3.1 Teilnehmer und Rekrutierung	20
3.2 Ausschlusskriterien und Gruppen	20
3.3 Design, Aufbau und Ablauf der Studie	22
3.4 Material	23
3.5 Methoden.....	23
3.5.1 Neuropsychologische Diagnostik	23
3.5.2 Der telefonische Wortlistenabruf nach 24 Stunden (Spätabruf 2)	27
3.6 Statistik.....	29
3.6.1 Verwendete Software	29
3.6.2 Statistische Analyseverfahren.....	29
4. Ergebnisse	33
4.1 Allgemein-deskriptive Statistik.....	33
4.2 Überprüfung der grundsätzlichen Eignung von Spätabruf 2 als neues Testinstrument.....	34
4.2.1 Korrelation zwischen Spätabruf 1 und Spätabruf 2	34
4.2.2 Subjektive Schlafqualität als unerwünschte Einflussgröße	35

4.3	Abrufleistungen.....	35
4.4	Olfaktion.....	37
4.5	Subjektive Schlafqualität.....	39
4.6	Zusammenhänge und multiple Regressionsanalyse	40
4.6.1	Korrelation zwischen Abrufleistungen und subjektiver Schlafqualität.....	40
4.6.2	Korrelation zwischen Abrufleistungen und olfaktorischen Funktionen.....	41
4.6.3	Multiple lineare Regression für die Vorhersage des <i>MMSE</i> -Scores durch die Prädiktoren <i>Sniffin' Sticks</i> , Spätabruf 1 und <i>PSQI</i> -Gesamtscore.....	41
4.6.4	Multiple lineare Regression für die Vorhersage des <i>MMSE</i> -Scores durch die Prädiktoren <i>Sniffin' Sticks</i> , Spätabruf 2 und <i>PSQI</i> -Gesamtscore.....	42
5.	Diskussion.....	44
5.1	Vergleichbarkeit der Gruppen.....	44
5.2	Eignung von Spätabruf 2 als neues Testinstrument	44
5.3	Abrufleistungen.....	45
5.4	Olfaktion.....	48
5.5	Subjektive Schlafqualität.....	49
5.6	Zusammenhänge und multiple Regressionsanalyse	51
6.	Zusammenfassung und Ausblick.....	55
7.	Literatur	57
8.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	67
8.1	Abbildungen	67
8.2	Tabellen.....	67
Anhang	69
	Anlage 1: Testinstrumente	69
	Anlage 2: Einverständniserklärung.....	75
	Anlage 3: Ergebnisse	76
Ehrenerklärung	78
Darstellung des Bildungsweges.....	79

Abkürzungsverzeichnis

[¹⁸ F]-FDG-PET	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
A673T	an die Aspartylprotease- β -Seite grenzende Mutation auf dem APP-Gen
AD	Alzheimer-Demenz
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
ApoE	Apolipoprotein E
APP	<i>Amyloid-Precursor-Protein-Gen</i> (Amyloid-Vorläufer-Protein)
A β ₁₋₄₂	Amyloid- β ₁₋₄₂ -Protein
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CVLT	<i>California Verbal Learning Test</i>
DGSM	Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DZNE	Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen
EOAD	<i>Early Onset Alzheimer's Disease</i> (frühe Form der Alzheimer-Demenz)
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
HVLT	<i>Hopkins Verbal Learning Tests</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IWG-2	<i>International Working Group-2</i> (internationale Arbeitsgruppe zur Definition diagnostischer Kriterien der Alzheimer-Demenz)
LOAD	<i>Late Onset Alzheimer's Disease</i> (späte Form der Alzheimer-Demenz)
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i> (leichte kognitive Störung)
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i> (Mini Mental Status Test)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTL	medialer Temporallappen
η^2	<i>eta-square</i> (eta-Quadrat, Effektstärkemaß einer ANOVA)
NIA-AA	<i>National Institute on Aging- Alzheimer's Association</i>
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p	<i>probability</i> (Signifikanzwert der Wahrscheinlichkeit)

PSEN 1, 2	Präsenilin 1, 2
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (Fragebogen zur subjektiven Schlafqualität)
r	Korrelationskoeffizient der Pearson-Korrelation
SCD	<i>Subjective Cognitive Decline</i> (subjektive Gedächtnisstörung)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TMT-A/B	<i>Trail Making Test</i> (Zahlenverbindungstest, Version A/B)
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> (Riechtest, entwickelt an der <i>University of Pennsylvania</i>)
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

1. Einführung

Der rasante Anstieg an Demenzerkrankungen stellt eine immense medizinische und nicht zuletzt auch gesellschaftliche Herausforderung dar (Reitz & Mayeux 2014). Weltweit sollen derzeit ca. 48 Millionen Menschen von Demenzerkrankungen betroffen sein (He et al. 2016). Diese Anzahl könnte sich bis zum Jahr 2050 verdoppeln (He et al. 2016) oder sogar vervierfachen (Prince et al. 2013). Andererseits verursachen die mit Demenzerkrankungen verbundenen Kosten jährlich einen beträchtlichen volkswirtschaftlichen Schaden. Laut aktueller Prognosen werden die weltweit für Demenzerkrankungen aufgewendeten finanziellen Mittel im Jahr 2018 die Marke von einer Billion US-Dollar überschreiten (Prince et al. 2016). Die Alzheimer-Demenz (AD) stellt dabei mit 60-80 % den größten Anteil an Demenzerkrankungen dar (Alzheimer's Association 2016). In den USA wird derzeit von 5.4 Millionen AD-Patienten ausgegangen (Alzheimer's Association 2016), in Deutschland sind schätzungsweise 700.000 Patienten davon betroffen (Deuschl & Maier 2016). Jedoch ist es ein weit verbreiteter Irrglaube, dass Demenzerkrankungen wie die AD vor allem ein Problem der sogenannten Industrienationen sind. Tatsächlich ist das Gegenteil der Fall (Prince et al. 2013), was Abbildung 1 verdeutlicht:

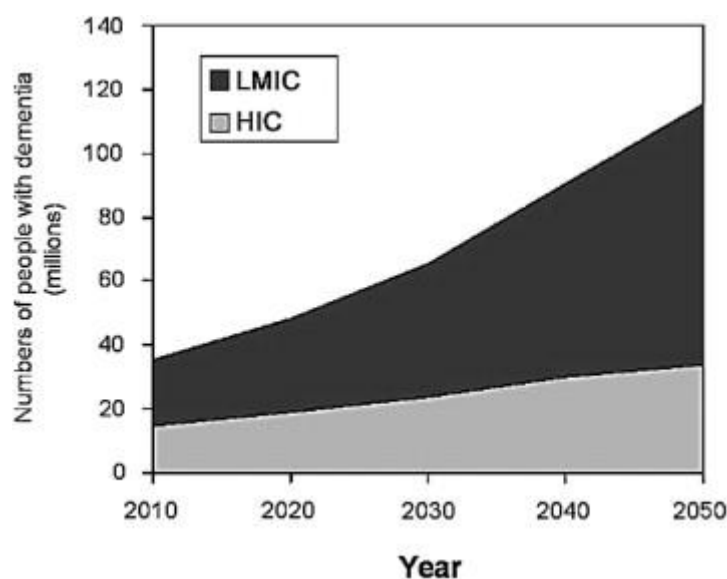


Abbildung 1 (Prince et al. 2013): Prognose über Demenzpatienten für Nationen mit hohen (HIC) und niedrigen bis mittleren (LMIC) Einkommen.

1. Einführung

Es handelt sich bei der AD und anderen Demenzerkrankungen also um ein globales Problem, das weitreichende gesellschaftliche und ökonomische Folgen für zukünftige Generationen haben wird, sollten die erhofften Erfolge auf den Gebieten der Therapie und Prävention, vor allem bezogen auf die AD, ausbleiben (Prince et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit wird in diesem Kontext ein Überblick über derzeitige wissenschaftliche Erkenntnisse hinsichtlich der AD, unter besonderer Berücksichtigung der (Früh)-Diagnostik, gegeben. Diese ist von großer Bedeutung, da gute diagnostische Instrumente zur Früherkennung bisher fehlen und einen wichtigen Beitrag zur zukünftig potentiell verfügbaren, rechtzeitigen Therapie dieser Patienten leisten könnten. Die nachfolgenden Kapitel beleuchten das Gedächtnis als die am ausgeprägtesten von der Erkrankung betroffene Domäne, die AD mit ihren potentiellen Frühstadien sowie diagnostische Möglichkeiten der Objektivierung kognitiver Degeneration. So soll in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich überprüft werden, ob bestimmte diagnostische Werkzeuge als korrelierende Marker der Neurodegeneration zwischen den potentiellen klinischen Vorstufen der AD unterscheiden können. Gerade vor dem Hintergrund bereits verfügbarer, jedoch vergleichsweise umständlicher und nicht zuletzt teurer Instrumente der Früherkennung, wie beispielsweise der [¹⁸F]-FDG-PET, soll auf diese Art ein Beitrag zur Früherkennung geleistet werden.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Gedächtnis

2.1.1 Aufbau und Funktionsweise

Unter dem Begriff Gedächtnis versteht man weder ein einheitliches System, noch einen bestimmten Speicherort von Informationen (Tulving et al. 1999), sondern vielmehr die Fähigkeit eines Individuums neue Informationen jeglicher Art aufzunehmen (Enkodierung), zu speichern (Konsolidierung) und zu reproduzieren (Abruf).

Das Gedächtnis kann einerseits nach zeitlichen Gesichtspunkten klassifiziert werden. Nach Atkinson und Shiffrin wird grob zwischen einem sensorischen Speicher, einem Kurzzeitspeicher und einem Langzeitspeicher unterschieden (Atkinson & Shiffrin 1968). Auf eine nähere Beschreibung des sensorischen Speichers und Kurzzeitspeichers soll aufgrund mangelnder Relevanz für die vorliegende Studie verzichtet und stattdessen näher auf den Langzeitspeicher eingegangen werden. Dieser Langzeitspeicher, synonym als Langzeitgedächtnis bezeichnet, kann wiederum nach inhaltlichen Gesichtspunkten in ein deklaratives und ein non-deklaratives System unterteilt werden (Squire & Zola 1996). Das non-deklarative System beinhaltet im Allgemeinen implizite, d.h. unbewusst zur Verfügung stehende Informationen (Squire and Zola 1996). Das deklarative System dagegen beherbergt explizite, also bewusst verfügbare und verbalisierbare Informationen und wird weiter in das episodische und das semantische Gedächtnis unterteilt (Tulving 1972).

Das semantische Gedächtnis enthält dabei klassisches Faktenwissen, wie beispielsweise Kenntnisse über die technischen Daten eines Motors oder die Namen der Kontinente, während das episodische Gedächtnis Informationen speichert, die, bezogen auf einen bestimmten zeitlich-räumlichen Kontext, erworben wurden und diesem wieder zugeordnet werden können (Tulving 1985). Dem deklarativen Gedächtnis kann, im Gegensatz zum non-deklarativen System, unter anderem der Hippocampus als wichtiges neuroanatomisches Korrelat für die Enkodierung zugeordnet werden (Squire & Zola 1996).

2. Theoretischer Hintergrund

Abbildung 2.1 gibt eine Übersicht über die für die vorliegende Arbeit relevanten Domänen des Langzeitgedächtnisses:

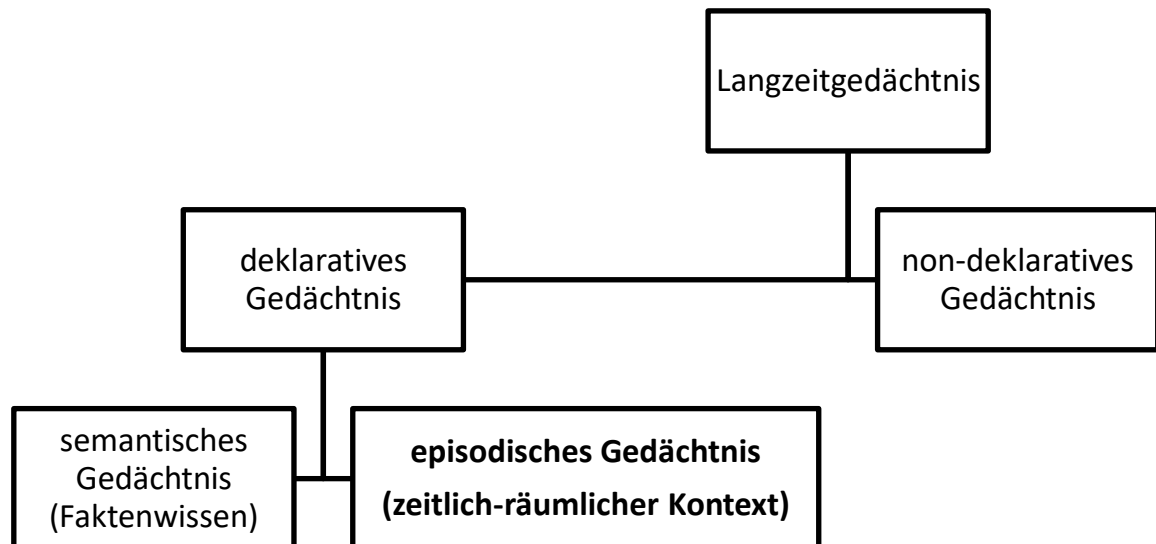


Abbildung 2: Systematik des Langzeitgedächtnisses (nach Squire & Zola 1996)

Während der genaue Ort der Speicherung deklarativer Langzeitinformationen im Neokortex weiterhin nicht gänzlich verstanden wurde, ist jedoch bekannt, dass das Einspeichern von Informationen in das Langzeitgedächtnis nur durch wiederholte Kommunikation des „Zwischenspeichers“ Hippocampus (McClelland et al. 1995) und neokortikaler Netzwerke ermöglicht wird und die definitive Konsolidierung der neu gelernten Informationen ins Langzeitgedächtnis im Schlaf stattfindet (Frankland & Bontempi 2005).

Vor dem Hintergrund, dass in der vorliegenden Studie vornehmlich Patienten untersucht wurden, die sich im fortgeschrittenen Lebensalter befinden, ist es daher sinnvoll zunächst einen Blick auf altersphysiologische Veränderungen der Gedächtnisleistung zu werfen, um den Unterschied zu pathologischen Veränderungen kognitiver Leistungen besser verstehen zu können. Das nachfolgende Kapitel soll daher altersphysiologische Veränderungen näher beleuchten.

2.1.2 Physiologisches kognitives Altern

Es ist allgemein hin bekannt, dass die Leistungsfähigkeit einiger kognitiver Funktionen im Rahmen des physiologischen Alterns kontinuierlich abnimmt. Dies wird als physiologisches

2. Theoretischer Hintergrund

kognitives Altern bezeichnet. In der Vergangenheit wurde versucht, neurobiologische Korrelate dieser Prozesse zu identifizieren. So wurden beispielsweise die Abnahme der Dicke der Myelinschicht (Andrews-Hanna et al. 2007) oder eine genvermittelt veränderte Balance zwischen inhibitorischer und exzitatorischer Neurotransmission (Loerch et al. 2008) als Mitverursacher postuliert, ohne jedoch einen neurobiologischen „Generalfaktor“ des kognitiven Alterns identifizieren zu können. Eine generell gleichmäßige Verschlechterung trifft jedoch weder für alle kognitiven Domänen, noch für die gesamte Intelligenz eines Individuums zu.

Bezüglich der Intelligenz muss zunächst grundsätzlich zwischen fluider und kristalliner Intelligenz unterschieden werden (Horn & Cattell 1967). Kristalline Intelligenz repräsentiert dabei das Wissen und die Fähigkeiten, die ein Leben lang gelernt und angewendet wurden und bleibt bis ins hohe Lebensalter erhalten (Horn and Cattell 1967). Fluide Intelligenz jedoch, zu der alle kognitiven Funktionen zählen, die nicht auf Vorwissen basieren oder von gesammelter Lebenserfahrung profitieren, nimmt mit steigendem Lebensalter tatsächlich kontinuierlich ab (Horn and Cattell 1967). Wie bereits zuvor erwähnt, sind einige kognitive Domänen stärker von negativen Alterungseffekten betroffen als andere. Neuroanatomisch gesehen zeigen sich die stärksten Alterungseffekte in Form einer Atrophie besonders im präfronto-striatalen System (Raz et al. 2005). Diese Hirnregionen haben maßgeblichen Anteil an der Bildung eines Kontextes, der für den korrekten Ablauf von weiteren Gedächtnisabläufen sorgt (Henkel et al. 1998). Außerdem sind vor allem Defizite im episodischen Gedächtnis sowohl beim normalen kognitiven Altern, als auch bei der frühen Manifestation einer Alzheimer-Demenz eines der prominentesten Merkmale (Elias et al. 2000) und daher bei der Beurteilung beider Szenarien von besonderem Interesse (Small et al. 2003). Andererseits lassen sich für die zuvor beschriebene Assoziation zwischen episodischen Gedächtnisfunktionen und dem medio-temporalen System, allen voran dem Hippocampus, ebenfalls Alterungseffekte in Form einer Atrophie dieser Hirnregionen beobachten (Raz et al. 2005). In der vorliegenden Studie wurde daher unter anderem überprüft, wie sich Beeinträchtigungen des verbal-episodischen Gedächtnisses bei Patientengruppen, die ein erhöhtes Inzidenzrisiko für eine AD aufweisen, innerhalb dieser Kollektive unterscheiden, worauf jedoch in den jeweiligen Kapiteln detaillierter eingegangen werden soll. Das nachfolgende Kapitel soll zunächst einen Überblick über die AD, sowie über die mit ihr assoziierten Risikogruppen geben, um ein besseres Verständnis der Unterschiede zwischen diesen und kognitiv normal alternden Individuen zu ermöglichen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.2 Das Alzheimer-Kontinuum

Heutzutage versteht man die Demenz vom Alzheimer-Typ als sogenannte Kontinuum-Erkrankung (Sperling et al. 2011). Man nimmt dabei an, dass der klinischen Manifestation der AD ein Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnten vorausgeht, in dem klinisch manifeste Vorstufen mit bereits stattfindenden neurodegenerativen Prozessen, wie z.B. *mild cognitive impairment (MCI)*, auf das im Folgekapitel näher eingegangen wird, vorliegen. (Sperling et al. 2011). Abbildung 3 veranschaulicht diese Hypothese:

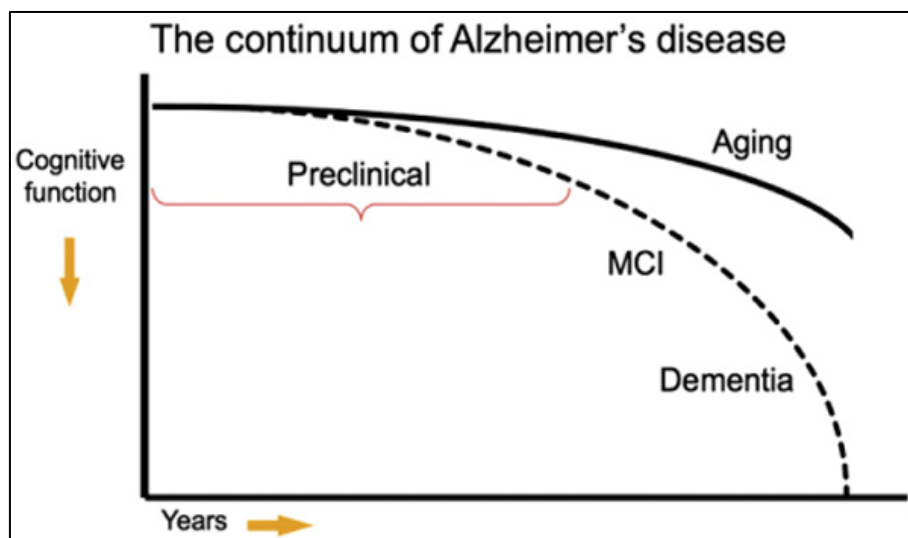


Abbildung 3: Die Abnahme kognitiver Fähigkeiten in Abhängigkeit von der Zunahme an Lebensjahren während des physiologischen kognitiven Alterns und des Alzheimer-Kontinuums (Sperling et al. 2011).

2.2.1 Die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD)

Die AD markiert den Endpunkt des Alzheimer-Kontinuums und ist mit einem Anteil von zwischen 60-80% für den Großteil aller Demenzerkrankungen verantwortlich (Qiu et al. 2009). Es handelt es sich nach ICD-10-Definition um eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen, die meist schleichend beginnt und sich langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren entwickelt. Klinisch lassen sich zwei Verlaufsformen innerhalb der Erkrankung unterscheiden, die sich entweder vor (*Early Onset Alzheimer's Dementia, EOAD*) oder nach dem 65. Lebensjahr (*Late Onset Alzheimer's Dementia, LOAD*) manifestieren.

2. Theoretischer Hintergrund

Die *EOAD*, die teilweise auch familiär, d.h. durch autosomal-dominante Vererbungsmuster bedingt sein kann, sich klinisch ausgeprägter präsentiert und im Verlauf schneller voranschreitet, umfasst lediglich <5% der Fälle (Cummings 1997). Die Mutationen, die bei dieser familiären Form der Erkrankung eine Rolle spielen, betreffen die Gene *PSEN1*, *PSEN2* und *APP* (St George-Hyslop et al. 1992). Die gemeinsame Endstrecke dieser Mutationen ist die verstärkte Produktion und verminderte Beseitigung des Amyloid- β_{1-42} -Peptides ($A\beta_{1-42}$), dessen extrazelluläre Ablagerung eine wichtige Rolle in der Pathogenese der AD einnimmt (Selkoe 1991, Hardy & Selkoe 2002, Bloom 2014). Diese Hypothese wird durch neue Erkenntnisse über eine scheinbar protektiv wirkende Genmutation auf dem *APP*-Gen unterstützt. So identifizierte die Arbeitsgruppe um Jonsson die an die Aspartylprotease- β -Seite grenzende Mutation *A673T* auf dem *APP*-Gen, welche bei älteren Trägern ohne manifeste AD eine geringere Inzidenzrate an Erkrankungen zeigt und gleichzeitig auch vor der Abnahme kognitiver Leistungen schützen soll (Jonsson et al. 2012).

Die *LOAD* wird vor allem mit der sporadisch-polygen auftretenden Form der Erkrankung assoziiert, welche ca. 95-98% der Fälle ausmachen soll (St George-Hyslop 2000). Für diese Form der Erkrankung sind bestimmte genetische Prädispositionen von Bedeutung. So ist die Anwesenheit des $\epsilon 4$ -Allels des ApoE-Gens, welches wiederum mit einer ineffektiven Beseitigung von $A\beta_{1-42}$ vergesellschaftet zu sein scheint (Mawuenyega et al. 2010), der wichtigste genetische Risikofaktor für die Entwicklung einer *LOAD* (Wildsmith et al. 2013). In diesem Zusammenhang muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die bloße Anwesenheit dieses Risikoallels nicht ursächlich für die Entstehung einer AD ist und derzeit keine Bestimmung im Rahmen der Demenz-Diagnostik empfohlen wird (Deuschl & Maier 2016). Die Akkumulation von $A\beta_{1-42}$ spielt, anders als bei der familiären Form, bei der Entstehung der sporadisch-polygenen Form der AD keine zentrale Rolle (Sperling et al. 2014). Zwar geht die mehrheitliche Lehrmeinung aktuell von einem Modell der Pathogenese aus, nach welchem der Akkumulation des extrazellulären $A\beta_{1-42}$ die weiteren neurodegenerativen Prozesse wie die Bildung intrazellulärer Neurofibrillen, bestehend aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein, synaptische Dysfunktion und die Atrophie umschriebener Hirnareale, z.B. des medialen Temporallappens (MTL), nachgeschaltet sind (Jack et al. 2013a, Sperling et al. 2014). Weiterhin kontrovers diskutiert wird hingegen, ob diese neurodegenerativen Prozesse mit dem Voranschreiten der Erkrankung zunehmend Amyloid-unabhängig werden (Hyman 2011), womöglich sogar unabhängig voneinander beginnen (Jack et al. 2013b), oder ob und inwiefern sie sich gegenseitig in ihrer Neurotoxizität beeinflussen (Sperling et al. 2014). So postulieren einige Autoren gar den

2. Theoretischer Hintergrund

Hirnstamm und subkortikale Nuclei, wie beispielsweise den Nucleus Coeruleus, als früheste betroffene Hirnregionen, welche wiederum mit einer Tau-Pathologie assoziiert zu sein scheinen, und deren Veränderungen bereits Jahrzehnte vor dem Auftreten der ersten A β -Plaques vorhanden sein sollen (Braak et al. 2011, Stratmann et al. 2016). Dieser Dissens zeigt letztlich auf, dass die Pathophysiologie und viel mehr noch die Ätiologie der Erkrankung bisher nicht zufriedenstellend verstanden worden sind. Zudem lassen die Einflüsse des Alters, anderer zerebraler Erkrankungen und weiterer, vor allem kardiovaskulärer, Risikofaktoren auf die Neurotoxizität von A β_{1-42} ein multifaktorielles Entstehen der *LOAD* vermuten (Arvanitakis et al. 2004, Yaffe et al. 2009). Das derzeit am weitesten akzeptierte Modell der Pathogenese zeigt Abbildung 4:

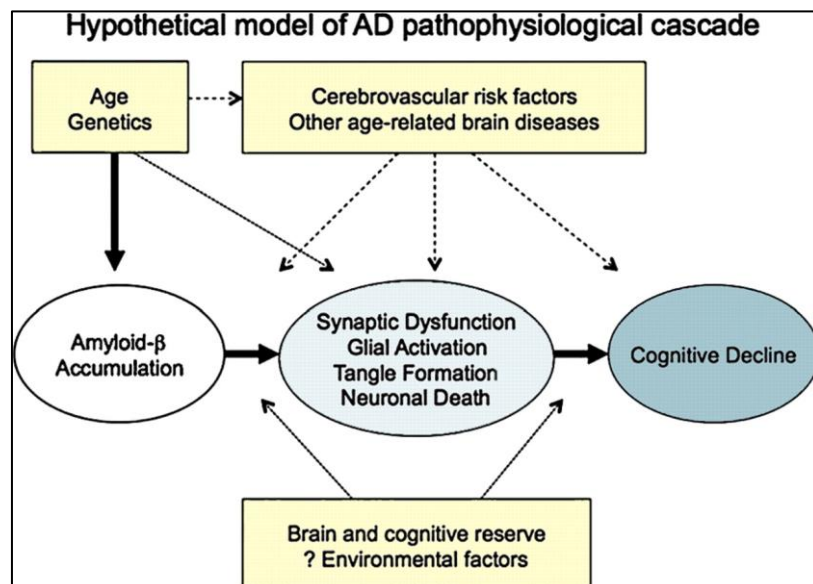


Abbildung 4: Hypothetisches Modell der Alzheimer-Pathogenese. Risikofaktoren wie Alter, Genetik und andere, zum Beispiel zerebrovaskuläre Risikofaktoren sollen die die A β -Akkumulation sowie den neuronalen Zelltod direkt beeinflussen, was zu kognitiver Degeneration führen soll. Die Rolle der kognitiven Reserve und anderer Umweltfaktoren ist nicht vollständig geklärt (Sperry et al. 2011).

Für die AD existieren derzeit drei wichtige Klassifikationssysteme, die die Erkrankung unter Berücksichtigung verschiedener Gesichtspunkte einteilen. So legt die Klassifikation nach *ICD-10* ihren Schwerpunkt vor allem auf die klinische Symptomatik, während die Kriterien des *NIA-AA* (McKhann et al. 2011) und die *IWG-2*-Kriterien (Dubois et al. 2014) umfangreichere Forschungskriterien darstellen, die zusätzlich Biomarker und Verfahren der Bildgebung, wie beispielsweise die [^{18}F]-FDG-PET, miteinbeziehen und die Erkrankung somit detaillierter abbilden. Die *NIA-AA*-Kriterien (McKhann et al. 2011) fordern hierbei,

2. Theoretischer Hintergrund

ähnlich wie die *ICD-10*-Kriterien, zunächst das allgemeine Vorliegen einer Demenz, klassifizieren die Demenz vom Alzheimer-Typ unter klinischen Gesichtspunkten und ermöglichen im Anschluss eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der Erkrankung, indem sie diese mit Biomarkern und Bildgebung verknüpfen.

Die *IWG-2*-Kriterien (Dubois et al. 2016) unterscheiden sich nicht grundlegend von denen des *NIA-AA*, schließen jedoch das *MCI* als Prodromalstadium der Alzheimer-Demenz in die Klassifikation mit ein. Letztendlich kann die definitive Diagnose einer AD weiterhin ausschließlich neurohistologisch und post-mortem gestellt werden, wenngleich in jüngerer Vergangenheit bemerkenswerte Fortschritte auf dem Gebiet der Früherkennung durch Biomarker und Bildgebung zu verzeichnen waren. Vergangene Studien über krankheitsmodulierende Therapieformen, die durch den Einsatz humanisierter, monoklonaler Antikörper vor allem auf die Beseitigung von $A\beta_{1-42}$ abzielten und im Demenzstadium der Erkrankung durchgeführt wurden, erbrachten hingegen enttäuschende Ergebnisse (Salloway et al. 2009, Siemers et al. 2016), was deren Zulassung für das Demenzstadium der Erkrankung vorerst in weite Ferne rückt. Vielversprechender ist in diesem Zusammenhang die Anwendung von Impfstoffen, die der extrazellulären Ablagerung des $A\beta_{1-42}$ -Peptids im Sinne der Primärprävention entgegenwirken sollen und Gegenstand aktueller Forschung sind (Lambracht-Washington & Rosenberg 2013). Somit verbleiben derzeit die beiden, symptomatisch wirksamen, Substanzgruppen der Acetylcholinesterase-Hemmer, wie z.B. Donepezil, und der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin als die einzig etablierten pharmakologischen Therapieoptionen für die AD. Seit 2014 sind diese beiden Substanzklassen in den USA auch als Kombinationspräparat (Howard et al. 2012) für die Therapie bei mittleren bis schweren Demenzstadien zugelassen. Die Tatsache, dass die zugrundeliegende Alzheimerpathologie von keiner derzeit bekannten Therapie positiv, im Sinne einer Umkehr oder Stabilisierung der kognitiven Degeneration, beeinflusst werden konnte, lenkte den Fokus der klinischen Forschung in jüngerer Vergangenheit auf frühere Abschnitte des postulierten Alzheimer-Kontinuums. Hierdurch versprach man sich vor allem positive Effekte auf die Abnahme kognitiver Leistungen, worauf unter anderem in den beiden folgenden Kapiteln näher eingegangen wird.

2.2.2 Die leichte kognitive Störung (*MCI*)

1982 führte die Arbeitsgruppe um Reisberg zum ersten Mal den Begriff des *mild cognitive impairment (MCI)*, zu Deutsch leichte kognitive Störung, ein (Reisberg et al. 1982). Dies

2. Theoretischer Hintergrund

geschah vor allem, um das Stadium zu definieren, in dem sich der pathologische Verlust kognitiver Fähigkeiten in Richtung Demenz, von der altersphysiologischen Abnahme kognitiver Leistungen unterscheidet (Reisberg et al. 1982). Seitdem wurden die Definitionskriterien für das *MCI* mehrfach überarbeitet und erweitert, zuletzt vom *NIA-AA* (Albert et al. 2011). Diese stellen, ähnlich wie für die Alzheimer-Demenz (McKhann et al. 2011), aktuelle Forschungskriterien für das *MCI*-Stadium im Kontext der AD dar und umfassen einerseits die klinischen Definitionskriterien, welche im Jahr 2004 von der Arbeitsgruppe um Winblad et al. erstmalig in Stockholm postuliert wurden (Winblad et al. 2004):

- Anamnestisch oder fremdanamnestisch berichtete kognitive Defizite
- Keine klinisch manifeste Demenz
- Keine normale kognitive Funktion
- Verschlechterung einer kognitiven Domäne im Verlauf
- Erhaltene allgemeine Funktionsfähigkeit, aber evtl. Schwierigkeiten in der Bewältigung komplexer Aktivitäten des täglichen Lebens

Andererseits beziehen sie ebenfalls Liquormarker der Alzheimerpathologie und Verfahren der Bildgebung in ihre Kriterien mit ein, was eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden AD erlauben soll (Albert et al. 2011). Ein klinisch manifestes *MCI* in Kombination mit positiven Liquormarkern und typischen Befunden in der Bildgebung wird daher heutzutage als hochwahrscheinliches Risikosetting für den Übergang zur AD angesehen (Albert et al. 2011). Tabelle 1 fasst diese Kriterien zusammen:

Tabelle 1: *MCI-Kriterien des NIA-AA (Albert et al. 2011)*

<i>MCI:</i>	<ul style="list-style-type: none">– Sorgen über kognitive Verschlechterung berichtet vom Patienten, Informanten oder resultierend aus ärztlicher Einschätzung.– Objektivierbares Defizit in einer oder mehrerer kognitiver Domänen, typischerweise das Gedächtnis umfassend, nachgewiesen durch kognitive Testung oder "Bedside"-Testung verschiedener kognitiver Domänen– Erhalt der Unabhängigkeit im täglichen Leben– Keine Demenz
<i>MCI im Kontext der AD:</i>	<ul style="list-style-type: none">– Ätiologie des <i>MCI</i> vereinbar mit einer AD– Ausschluss anderer Ursachen der kognitiven Einbußen– Beobachtung und Darstellung kognitiver Defizite auf Basis von Verlaufsdokumentation– Erhebung des genetischen Status, falls relevant

2. Theoretischer Hintergrund

Es gilt allerdings zu beachten, dass Patienten im *MCI*-Stadium nicht zwangsläufig in eine AD konvertieren. So handelt es sich beim *MCI* vornehmlich um ein Syndrom, welches durch sehr heterogene Ursachen bedingt sein kann und bei manchen Patienten sogar reversibel ist (Deuschl & Maier 2016). Die Kriterien des *NIA-AA* (Albert et al. 2011) dienen daher nicht zuletzt dazu, eine präzisere Eingrenzung des *MCI* im Kontext zur AD zu ermöglichen.

Ähnlich wie bei den bereits genannten klinischen Studien, die im Stadium einer manifesten AD durchgeführt wurden, konnten solche auch im *MCI*-Stadium für keinen der untersuchten Wirkstoffe positive Effekte auf die Abnahme kognitiver Leistungen oder die Verzögerung der Inzidenz einer AD belegen (Petersen et al. 2005, Feldman et al. 2007, Winblad et al. 2008, Doody et al. 2009). So existiert derzeit keine Empfehlung für ein therapeutisches (Cooper et al. 2013) oder interventionelles (Deuschl & Maier 2016) Vorgehen im *MCI*-Stadium. Experten auf dem Gebiet der klinischen Alzheimer-Forschung schlagen deswegen vor, potenziell krankheitsmodulierende Therapieformen, im Sinne der Sekundärprävention, bereits im *MCI*-Stadium oder noch früher einzusetzen (Sperling et al. 2014). Im nächsten Kapitel wird daher eine Risikogruppe beleuchtet, die von einigen Autoren als klinischer Startpunkt des Alzheimer-Kontinuums postuliert wird und in Zukunft möglicherweise von großem Interesse für therapeutische Interventionen sein könnte (Cheng et al. 2017).

2.2.3 Die subjektive Gedächtnisstörung (*SCD*)

In den letzten Jahren erfolgte aufgrund der zuvor genannten Erkenntnisse die Erweiterung des Alzheimer-Kontinuums auf ein vor-*MCI*-Stadium. Dieses Stadium ist bei den meisten Betroffenen vornehmlich durch subjektiv empfundene kognitive Defizite, die vor allem mit einer Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses assoziiert sind (Peter et al. 2014), gekennzeichnet. Allerdings werden dabei die Kriterien eines *MCI* (Winblad et al. 2004, Albert et al. 2011) nicht erfüllt, da beispielsweise die subjektiv empfundenen Gedächtniseinbußen vermutlich zu subtil sind, um von der derzeit angewandten neuropsychologischen Standarddiagnostik erfasst werden zu können.

Diese Erweiterung des Alzheimer-Kontinuums rechtfertigt sich dabei einerseits durch Erkenntnisse aus Langzeitbeobachtungen (Geerlings et al. 1999, Jessen et al. 2010, Kryscio et al. 2014, Tsutsumimoto et al. 2017), sowie Metaanalysen (Mitchell et al. 2014), die zeigen konnten, dass Patienten mit einer subjektiv erlebten Verschlechterung ihrer Gedächtnisleistungen im Verlauf signifikant häufiger eine AD entwickeln. Man schlussfolgerte daher, dass das Vorliegen dieser subjektiv erlebten Defizite als Risikofaktor

2. Theoretischer Hintergrund

für die spätere Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer-Typ angesehen werden muss (Geerlings et al. 1999). Andererseits wird sie durch bereits beschriebene Erkenntnisse aus randomisierten, placebokontrollierten Interventionsstudien gestützt, bei denen weder für Alzheimer-Patienten (Siemers et al. 2016), noch für *MCI*-Patienten (Crane & Doody 2009) ein positiver Effekt auf die Abnahme kognitiver Leistungen nachgewiesen werden konnte. So wird postuliert, dass die ursächlichen pathophysiologischen Prozesse in einem zeitlich noch früheren Abschnitt, in welchem wahrscheinlich noch keine irreversiblen neuronalen Schäden vorliegen, beeinflusst werden müssen, was die Notwendigkeit dieser Ausdehnung bezüglich therapeutischer Optionen widerspiegelt (Cheng et al. 2017). In der Vergangenheit wurden hierfür diverse Begrifflichkeiten eingeführt, dabei jedoch keine einheitliche Terminologie oder klar definierte Kriterien für diese Risikogruppe verwendet. Die Arbeitsgruppe um Jessen setzte sich daher das Ziel eine einheitliche Terminologie zu etablieren und Definitionskriterien zu erarbeiten, die zu einer Verbesserung der Methodik und der Vergleichbarkeit künftiger Studien und deren Ergebnissen führen sollen (Jessen et al. 2014). Durch diese wurde der Begriff *subjective cognitive decline (SCD)* als neuer Standard festgelegt. Die Ursachen für subjektive Gedächtnisdefizite können jedoch, ähnlich dem *MCI*, durch diverse Alzheimer-unabhängige Prozesse ausgelöst werden. Es ist deshalb keinesfalls sicher, dass subjektiven Gedächtniseinbußen in jedem Falle auch eine Alzheimerpathologie zu Grunde liegt (Cheng et al. 2017). So konnte *SCD* unter anderem auch mit Depressionen, sowie Angst- und Persönlichkeitsstörungen assoziiert werden (Slavin et al. 2010). Subjektiv empfundene kognitive Defizite sollten daher zwar als Risikofaktor angesehen, dabei jedoch nicht automatisch mit dem Prodromalstadium einer Alzheimer-Demenz gleichgesetzt werden (Cheng et al. 2017). Um die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Alzheimerpathologie bei gleichzeitig vorhandenem *SCD* zu erhöhen, schlug die Arbeitsgruppe um Jessen daher zusätzlich die sogenannten *SCD-Plus-Merkmale* (Jessen et al. 2014) vor. Tabelle 2 fasst die *SCD* und *SCD-Plus* Kriterien nach Jessen et al (2014) zusammen:

2. Theoretischer Hintergrund

Tabelle 2: *SCD- und SCD-Plus Kriterien (Jessen et al. 2014)*

SCD:	<ul style="list-style-type: none">– Eine, verglichen mit früher, selbsterlebte und konstante Abnahme der eigenen Gedächtnisleistungen, welche nicht durch ein unmittelbar zurückliegendes Ereignis erklärt werden kann.– Normale alters-, geschlechts- und bildungsbereinigte Leistungen in standardisierten kognitiven Testungen, welche für die Diagnose einer <i>MCI</i> oder <i>AD</i> verwendet werden.– Beide Kriterien müssen gleichzeitig vorhanden sein
SCD-Plus:	<ul style="list-style-type: none">– Subjektive Abnahme der Gedächtnisleistung statt anderer kognitiver Domänen– Einsetzen innerhalb der letzten fünf Jahre– Alter beim Einsetzen der <i>SCD</i> > 60 Jahre– Sorgen bezüglich der <i>SCD</i>– Gefühl von schlechterer kognitiver Leistung als Gleichaltrige
<i>Falls verfügbar</i>	<ul style="list-style-type: none">– Bestätigung der Abnahme kognitiver Leistungen durch Angehörige bzw. Dritte– Vorhandensein des APOE ε4 Genotyps– Vorhandensein typischer Biomarker im Liquor

Diese Merkmale begrüßen ebenfalls das Vorhandensein von Liquormarkern und typischer Bildgebungsbefunde. Einige Autoren postulieren *SCD* als wahrscheinlichen klinischen Startpunkt des Alzheimer-Kontinuums (Jessen et al. 2014), weswegen diesen Patienten in Zukunft erhöhte Aufmerksamkeit durch therapeutisch-interventionelle Studien entgegengebracht werden sollte (Jessen et al. 2014, Sperling et al. 2014, Cheng et al. 2017). Obwohl mittlerweile gezeigt werden konnte, dass der Abbau kognitiver Leistungen Jahre vor dem Übergang in ein *MCI*-Stadium beginnt (Howieson et al. 2008) und bestimmte Patienten mit *SCD* einer Risikogruppe angehören, gibt es jedoch nach wie vor keine neuropsychologischen Tests, die in der Lage sind diese von gesunden Individuen abzugrenzen (Witt et al. 2012). Kombinationen solcher neuropsychologischen Tests, wie beispielsweise die *CERAD-Plus* Testbatterie (Mirra et al. 1991), sind im Stadium des *MCI* und der *AD* gut etabliert und werden somit auch für Risikopatienten innerhalb der *SCD*-Gruppe dringend benötigt, zumal diese weder zeit-, noch kostenintensiv sind. So hat beispielsweise die [¹⁸F]-FDG-PET von allen bildgebenden Verfahren zwar die höchste Sensitivität und Spezifität und leistet in unklaren Fällen einen wichtigen Beitrag zur Differenzialdiagnose einer Demenz (Bloudek et al. 2011), ist dabei jedoch sehr zeit- und kostenintensiv und wird, nicht zuletzt wegen ihrer Strahlenbelastung, aktuell nicht für die Routinediagnostik empfohlen (Deuschl &

2. Theoretischer Hintergrund

Maier 2016). Somit besteht hinsichtlich der Objektivierbarkeit bestimmter *SCD*- und *MCI*-Patienten mittels neuropsychologischer Tests eine „diagnostische Lücke“ (Witt et al. 2012). Neuropsychologische Werkzeuge, die sensitiver in der Erkennung der subjektiven und potentiell vorhandenen subtilen kognitiven Beeinträchtigungen wären, würden einen wichtigen Beitrag zur besseren Identifizierung einer Risikogruppe innerhalb des *SCD* und *MCI* leisten (Cheng et al. 2017). Der Nachweis solch subtiler, jedoch messbarer, Beeinträchtigungen könnte außerdem einen wichtigen Beitrag für die Indikation einer, in Zukunft möglicherweise verfügbaren, therapeutischen Intervention leisten. Zwar kann bereits jetzt eine vorhandene Alzheimerpathologie durch das gemeinsame Vorhandensein von Biomarkern wie einem erniedrigten $A\beta_{1-42}$ im Liquor und einer durch eine [^{18}F]FDG-PET nachweisbare Tau-Pathie des Neokortex nachgewiesen werden (Dubois et al. 2016). Nicht alle biomarkerpositiven Individuen werden im Verlauf jedoch auch eine AD entwickeln (Delaère et al. 1993). Subjektive und subtile Gedächtniseinbußen kämen somit als klinisch weit verbreitetes Erstsymptom durchaus als Argument für eine zukünftig möglicherweise indizierte Sekundärprävention in Betracht. Im folgenden Kapitel werden drei diagnostische Werkzeuge näher beleuchtet, die bereits mit der Erfassung kognitiver Degeneration assoziiert werden konnten und in der vorliegenden Studie Anwendung fanden.

2.3 Erfassung der Abnahme kognitiver Funktionen

2.3.1 Beeinträchtigungen des verbal-episodischen Gedächtnisses

Die Entwicklung von Tests zur Schließung dieser „diagnostischen Lücke“ erscheint, besonders im Hinblick auf das Vorhandensein einer langsamen und beständigen Abnahme kognitiver Fähigkeiten innerhalb der frühen Abschnitte des Alzheimer-Kontinuums (Howieson et al. 2008), ebenso realistisch wie notwendig. Das Potential, das kognitive Marker für die Früherkennung der Erkrankung bereithalten, sollte deshalb keinesfalls aus den Augen verloren werden (Sperling et al. 2011). Innerhalb der Gruppe solcher kognitiver Marker haben sich Aufgaben, welche Beeinträchtigungen des verbal-episodischen Gedächtnisses überprüfen, als gut für die Vorhersage kognitiver Degeneration geeignete Instrumente erwiesen (Belleville et al. 2014). Die Langzeitbeobachtung der Arbeitsgruppe um Perri aus dem Jahr 2007 ist hierbei besonders erwähnenswert. Durch sie konnte gezeigt werden, dass *MCI*-Patienten, die im Verlauf eine AD entwickelten, speziell bei

2. Theoretischer Hintergrund

Wortlistenaufgaben mit verzögertem freiem Abruf des Gelernten, Defizite aufwiesen, was bei *MCI*-Patienten ohne Konversion in eine AD nicht der Fall war (Perri et al. 2007). Solche Wortlistenaufgaben konnten in der Vergangenheit mehrfach als sehr gute prognostische Marker für die Inzidenz der Erkrankung identifiziert und reproduziert werden (Tierney et al. 1996, Lehrner et al. 2005, Rabin et al. 2009). Von diesem Aufgabentypus stehen wiederum diverse Varianten wie beispielsweise der *California Verbal Learning Test*, *CVLT* (Delis et al. 1988), der Verbale Lern und Merkfähigkeitstest, *VLMT* (Helmstaedter & Durwen 1990), oder der *Hopkins Verbal Learning Test*, *HVLT* (Brandt 1991), zur Verfügung. Letzterer ist ebenfalls für die Anwendung via Telefon geeignet, die gegenüber dem aktuellen Goldstandard in der Demenzdiagnostik in Form einer ausgedehnten neuropsychologischen Testbatterie (Herr & Ankri 2013), mehrere Vorteile bietet, da dieser einen erhöhten Aufwand an Zeit und speziell ausgebildetem Personal erfordert. Ein telefonisch angewandter und einfach durchführbarer Test in Form einer Wortlistenaufgabe könnte daher zumindest eine wertvolle Ergänzung zur Standarddiagnostik kognitiver Defizite darstellen (Kliegel et al. 2007). Außerdem reduzieren telefonische Interviews den, teilweise erheblichen, Aufwand für multimorbide, immobile Patienten (Pachana et al. 2006). Im Jahr 2012 führte die Arbeitsgruppe um Witt einen unerwarteten, verzögerten Abruf des *VLMT*, entweder nach einer oder vier Wochen, via Telefon durch (Witt et al. 2012). Dabei konnte für 71 Epilepsiepatienten mit subjektiven kognitiven Defiziten gezeigt werden, dass deren Abrufleistungen nach vier Wochen gut mit deren subjektiv erlebten Defiziten korrelierte (Witt et al. 2012). Dieses Patientenkollektiv beinhaltet jedoch nicht unbedingt jene Risikogruppe, von der man vermutet sich auf dem Alzheimer-Kontinuum zu befinden, da nicht differenziert werden kann, ob die subjektiv erlebten kognitiven Defizite der Grunderkrankung selbst oder einer möglicherweise gleichzeitig vorhandenen Alzheimerpathologie geschuldet sind. Interessanterweise konnten schwächere Leistungen in einer Wortlistenaufgabe mit verzögertem, freiem Abruf sogar mit dem Vorhandensein Alzheimer-typischer Liquormarker assoziiert werden (Kandel et al. 2015). So konnte für *MCI*-Patienten gezeigt werden, dass Defizite in diesem Aufgabenteil das Vorhandensein Alzheimer-typischer Liquormarker genauso zuverlässig vorhersagen konnten wie eine ebenfalls durchgeführte [¹⁸F]-FDG-PET (Kandel et al. 2015). Diese Ergebnisse lassen daher einen Zusammenhang zwischen subtilen kognitiven Defiziten des verbal-episodischen Gedächtnisses und dem Vorhandensein Alzheimer-typischer Pathophysiologie vermuten. Basierend auf den bereits genannten Erkenntnissen wurden in der vorliegenden Studie unter anderem die Abrufleistungen einer

2. Theoretischer Hintergrund

Wortlistenlernaufgabe von *SCD*- und *MCI*-Patienten untersucht, was näher in Kapitel 2.4 erläutert werden soll.

2.3.2 Beeinträchtigungen der Schlafqualität

Schlafstörungen, deren Prävalenz bei AD-Patienten laut neueren Zahlen bei ungefähr 39% liegen soll (Zhao et al. 2016), haben in den letzten Jahren im Kontext der Alzheimerforschung enorm an wissenschaftlicher Aufmerksamkeit gewonnen. Pathologische Veränderungen des Schlafes, die häufig synonym als beeinträchtigte Schlafqualität bezeichnet werden, treten bereits früh im Rahmen der AD auf (Braak & Braak 1991) und scheinen nicht nur ein Begleitsymptom der Erkrankung zu sein. Vielmehr geht man hierbei aktuell von einer gegenseitigen Beeinflussung zwischen beeinträchtigter Schlafqualität und der Alzheimerpathogenese (Ju et al. 2013) auf molekularer Ebene aus (Kang et al. 2009, Huang et al. 2012, Roh et al. 2012). Die Arbeitsgruppe um Roh zeigte beispielsweise in einem Maus-Modell, dass die Anwesenheit von $A\beta_{1-42}$ -Plaques für einen gestörten zirkadianen Rhythmus sorgte, der sich nach der Entfernung von $A\beta_{1-42}$ mittels aktiver Immunisierung wieder normalisierte (Roh et al. 2012). Daraus schlussfolgerten man, dass $A\beta$ Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus nehmen muss (Roh et al. 2012). Bei Menschen konnte wiederum ein Einfluss von Schlafentzug auf den $A\beta_{1-42}$ -Spiegel von der Arbeitsgruppe um Ooms belegt werden. Dabei zeigten gesunde Männer zwischen 40-60 Jahren, die sonst keine Beeinträchtigung des Schlafverhaltens aufwiesen, nach einer Nacht des völligen Schlafentzuges das Fehlen des ansonsten physiologischen Abfalls des morgendlichen $A\beta_{1-42}$ -Spiegels im Liquor, weswegen sie Schlafmangel mit einem erhöhten $A\beta$ -Spiegel und somit einem erhöhten Alzheimer-Risiko assoziierten (Ooms et al. 2014). In diesem Zusammenhang erscheint die Hypothese, dass eine der wichtigsten der zahlreichen Aufgaben des Schlafes, die eines „Hausmeisters“ zur „Instandhaltung und Reinigung“ des Nervensystems sein könnte und daher evolutionsbedingt in jeder Spezies vorhanden sein muss, nicht abwegig (Xie et al. 2013).

Die Schlafqualität kann entweder objektiv anhand apparativer Methoden wie der Polysomnographie, oder subjektiv anhand standardisierter Fragebögen gemessen werden. Für die vorliegende Studie sind Letztere, genauer der *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* (Buysse et al. 1989) und die Abend-Morgen-Protokolle der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (Hoffmann et al. 1997) von Bedeutung, auf die

2. Theoretischer Hintergrund

jedoch in Kapitel 3.5.1 näher eingegangen werden soll. Auch für *MCI*-Patienten konnte so durch Polysomnographie, als auch den *PSQI* eine signifikante Beeinträchtigung der Schlafqualität belegt werden (Hita-Yanez et al. 2013). Insgesamt sollte beeinträchtigte Schlafqualität mindestens als Risikofaktor für die Entwicklung einer AD angesehen werden. Schließlich konnte auch bei älteren Patienten ohne manifestes *MCI* oder AD eine subjektiv empfundene Beeinträchtigung der Schlafqualität mit einer gleichzeitig erhöhten A β -Ablagerung, anhand bildgebender Verfahren, gezeigt werden (Spira et al. 2013). Diese Studie war zu diesem Zeitpunkt die erste, die einen Zusammenhang zwischen subjektiv schlecht empfundenem Schlaf und einer vorliegenden molekularen Alzheimerpathologie zeigen konnte. Weitere Studien konnten dies, zumindest für Teilaspekte der Schlafqualität, bestätigen (Brown et al. 2016, Branger et al. 2016). Da zudem bekannt ist, dass Schlafstörungen, ähnlich der Alzheimer-typischen Neuropathologie, bereits Jahre vor der klinischen Manifestation der Erkrankung auftreten (Jelicic et al. 2002, Lim et al. 2013, Hahn et al. 2014), könnte beeinträchtigte Schlafqualität in Zukunft als prognostischer Marker des Abbaus kognitiver Leistungen in Betracht gezogen werden (Holth et al. 2017). Vor diesem Hintergrund ist die Tatsache, dass neuerdings auch subjektiv erlebte Gedächtnisdefizite mit objektiv (Lauriola et al. 2016) und subjektiv beeinträchtigter Schlafqualität (Kang et al. 2015) assoziiert werden konnten, von besonderer Bedeutung, da im Rahmen der vorliegenden Arbeit ebenfalls ein möglicher Zusammenhang zwischen schlechter subjektiver Schlafqualität und der Funktion des verbal-episodischen Gedächtnisses untersucht wurde.

2.3.3 Beeinträchtigungen der Olfaktion

Riechstörungen werden im Allgemeinen als Dysosmien bezeichnet und in qualitative sowie quantitative Dysosmien eingeteilt. Riechstörungen haben in der Allgemeinbevölkerung eine durchaus hohe Prävalenz. So sollen ungefähr 5% der Bevölkerung unter einer Anosmie, also dem Fehlen des Geruchssinnes, leiden (Bramerson et al. 2004).

Eine Verschlechterung des Geruchssinnes (Olfaktion) ist im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen ein seit Langem bekanntes Phänomen, welches vor allem bei der AD als eines der frühesten Symptome beobachtet wird (Serby et al. 1991, Christen-Zaech et al. 2003). Die postulierte Erklärung dieses Phänomens ist, dass sich die zugrundeliegende Neuropathologie der Erkrankung früh im entorhinalen Kortex, in welchem auch die olfaktorischen Neurone beheimatet sind, manifestiert (Braak & Braak 1991, Kovacs et al. 2001). Mittlerweile ist zudem bekannt, dass eine Beeinträchtigung der Olfaktion mit einem erhöhten Risiko des

2. Theoretischer Hintergrund

Eintrittes in das Alzheimer-Kontinuum assoziiert ist. Dies konnte sowohl bei *MCI*-Patienten anhand signifikant erhöhter Konversionsraten in eine AD (Devanand et al. 2000, Conti et al. 2013, Roberts et al. 2016), als auch bei Patienten ohne messbare kognitive Defizite, die im Verlauf in ein *MCI*-Stadium übergangen (Wilson et al. 2007, Schubert et al. 2008, Wilson et al. 2009), gezeigt werden. Besonders erwähnenswert ist dabei die Studie der Arbeitsgruppe um Wilson aus dem Jahr 2009 in der 471 Probanden ohne manifestes *MCI* oder AD jährlich durch einen Riechtest untersucht und deren Gehirne post-mortem autopsiert wurden (Wilson et al. 2009). Das Resultat war unter anderem eine deutliche Assoziation zwischen einem beeinträchtigten Geruchssinn und dem Ausprägungsgrad der Alzheimer-typischen Neuropathologie (Wilson et al. 2009).

Bezüglich des Alzheimer-Kontinuums sind dabei vor allem die Hyp- und Anosmie, welche mit einer verminderten bzw. gänzlich fehlenden Identifizierung von Gerüchen einhergehen, von Bedeutung. Durch Metaanalysen konnte hierfür gezeigt werden, dass eine Hyp- bzw. Anosmie sowohl bei AD-Patienten (Rahayel et al. 2012), als auch bei *MCI*-Patienten (Roalf et al. 2017), die wichtigsten Beeinträchtigungen darstellen, d.h. sich statistisch gesehen robust verhalten und am besten mit dem Vorhandensein der jeweiligen Diagnose einer AD oder eines *MCI* korrelieren. Zur Objektivierung einer gestörten Olfaktion stehen verschiedene Screening-Tests zur Verfügung, von denen der *University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)* (Doty et al. 1984) den Goldstandard im angloamerikanischen Raum darstellt. Dieser ist in einer 10-, 20-, 30- oder 40-Item-Version erhältlich und erlaubt zusätzlich Aussagen über die Schwere einer vorliegenden AD (Velayudhan et al. 2013). Im deutschsprachigen Raum ist der *Sniffin' Sticks*-Test (Hummel et al. 1997) ein gut etablierter und weit verbreiteter Screening-Riechtest, der ebenfalls in Kurz- und Langversionen zur Verfügung steht. In der vorliegenden Studie wurde auf den *Sniffin' Sticks*-Test zurückgegriffen, welcher ausführlich in Kapitel 3.5.1 erläutert wird.

Letztendlich ist die isolierte Anwendung eines Riechtestes jedoch nach wie vor nicht für die Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz etabliert und die Kombination mehrerer neuropsychologischer Tests, mit dem Ziel die Konversion in eine AD vorherzusagen, der einzelnen Anwendung eines solchen stets überlegen (Devanand et al. 2008).

2.4 Eingrenzung der Thematik und Hypothesen

In der vorliegenden Studie soll , basierend auf den bereits genannten Erkenntnissen, ein Beitrag zur besseren neuropsychologischen Objektivierung des *SCD* geleistet und somit

2. Theoretischer Hintergrund

gleichzeitig zu einer besseren Abgrenzung zwischen Gesunden, *SCD*- und *MCI*-Patienten beigetragen werden. In diesem Zusammenhang wäre eine konstante Abnahme der Funktionen des verbal-episodischen Gedächtnisses, der Olfaktion, sowie eine zunehmende Verschlechterung der subjektiven Schlafqualität zu erwarten. Die Überprüfung erfolgte anhand einer Testung auf das Vorhandensein von subtilen Defiziten des verbal-episodischen Gedächtnisses, von Beeinträchtigungen der Olfaktion und anhand der Evaluation der subjektiven Schlafqualität mittels eines standardisierten Fragebogens. Folgende Hypothesen wurden in diesem Zusammenhang für die vorliegende Studie aufgestellt:

1. *SCD-/MCI*-Patienten zeigen im Spätabruf 2 (unerwarteter telefonischer Abruf einer Wortlistenaufgabe nach 24 Stunden), verglichen mit der Kontrollgruppe, signifikant schlechtere Abrufleistungen als im Spätabruf 1, womit dieser Test in der Lage ist subtile Defizite des verbal-episodischen Gedächtnisses zu erfassen (Abrufleistungen).
2. *SCD-/MCI*-Patienten erkennen im *Sniffin' Sticks*-Test signifikant weniger korrekte Gerüche als die Kontrollgruppe, womit Defizite der Olfaktion auf das Vorliegen pathologischer Veränderungen entsprechender neuroanatomischer Korrelate und somit auch Alzheimer-relevanter Prozesse hindeuten können (Olfaktion).
3. *SCD-/MCI*-Patienten zeigen, gemessen an der Höhe des *PSQI*-Gesamtscores, eine signifikant schlechtere subjektive Schlafqualität als die Kontrollgruppe, was bei diesen Patienten auf das Vorliegen einer beginnenden kognitiven Degeneration hinweisen könnte (Subjektive Schlafqualität).
4. Bei *SCD-/MCI*-Patienten besteht eine negative Korrelation zwischen beeinträchtigter subjektiver Schlafqualität mit den Abrufleistungen im Spätabruf 2, jedoch nicht mit denen im Spätabruf 1 (Korrelation zwischen Abrufleistungen und subjektiver Schlafqualität).
5. Bei *SCD-/MCI*-Patienten besteht eine positive Korrelation zwischen olfaktorischen Defiziten mit den Abrufleistungen im Spätabruf 2, jedoch nicht mit denen im Spätabruf 1 (Korrelation zwischen Abrufleistungen und Olfaktion).
6. Ein Modell, bestehend aus den Prädiktoren Spätabruf 2, *Sniffin' Sticks* und *PSQI*-Gesamtscore sagt den *MMSE*-Score mit einer höheren Güte voraus als ein Modell mit den Prädiktoren Spätabruf 1, *Sniffin' Sticks* und *PSQI*-Gesamtscore, womit Spätabruf 2 einen besseren Prädiktor und Testparameter subtiler kognitiver Defizite des verbal-episodischen Gedächtnisses darstellen könnte (Multiple lineare Regression zur Vorhersage des *MMSE*-Scores).

3. Methodischer Aufbau

3.1 Teilnehmer und Rekrutierung

Für die vorliegende Studie wurden ausschließlich Kontrollprobanden und Patienten aus der gemeinsamen Gedächtnissprechstunde der Universitätsklinik für Neurologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) eingeschlossen.

Die Rekrutierung von Teilnehmern für die Patientengruppe, welche sich entweder erstmalig vorstellten, oder sich zum Zeitpunkt der Messungen bereits in dauerhafter Behandlung befanden, erfolgte im Rahmen des Sprechstundenbetriebes.

Die Rekrutierung der Kontrollprobanden erfolgte telefonisch aus gemeinsamen Probandenregistern des DZNE und der Universitätsklinik für Neurologie.

3.2 Ausschlusskriterien und Gruppen

Das Alter aller Studienteilnehmer, die in die statistische Analyse einbezogen wurden, liegt zwischen 60-85 Jahren. Eine bereits diagnostizierte Depression sowie ein Ergebnis > 11 Punkte in der geriatrischen Depressionsskala (*geriatric depression scale, GDS*) (Yesavage et al., 1973) führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Auswertung, da Depressionen ebenfalls als Verursacher subjektiver Gedächtnisstörungen, ohne Kontext zum Alzheimer-Kontinuum, bekannt sind (Slavin et al. 2010). Für die vorliegende Studie wurden vier Gruppen gebildet, welche im Folgenden genauer definiert und beschrieben werden:

Gruppe 1: Kontrollgruppe

Probanden für die Kontrollgruppe wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen, wenn sie bisher noch keine Gedächtnissprechstunde oder ähnliche Spezialambulanzen aufgrund eines subjektiv empfundenen Nachlassens ihrer kognitiven Leistungen aufgesucht hatten. Bei der

3. Methodischer Aufbau

telefonischen Rekrutierung wurden die Probanden auch explizit nach subjektiv empfundenen Einbußen ihres Gedächtnisses befragt, wobei diese nicht vorliegen durften. Zusätzlich mussten sie in einer *Mini Mental State* Untersuchung (*MMSE*) ein Ergebnis von ≥ 27 Punkten erreichen, ein niedrigeres Ergebnis führte zum Ausschluss aus der Studie. Auf Wunsch der Probanden erfolgte die Anbindung an die Gedächtnissprechstunde des DZNE. Die restlichen Testergebnisse mussten ebenfalls denen der gesunden Population entsprechen.

Gruppe 2: SCD

Teilnehmer mit der Diagnose *SCD* mussten für den Einschluss in die vorliegende Studie in der neuropsychologischen Testung die gleichen Ergebnisse wie die Gruppe der gesunden Probanden erreichen, gleichzeitig mussten jedoch subjektive Defizite im Bereich der kognitiven Leistungen vorliegen. Die *MMSE-Scores* zur Diagnosestellung für *SCD* wurden angelehnt an Winblad interpretiert, bildeten jedoch nicht die einzige berücksichtigte Größe. Dabei spielte es keine Rolle, ob diese sich erstmalig, oder wiederholt in einer Gedächtnissprechstunde vorgestellt haben.

Gruppe 3: MCI

Für diese Gruppe wurden alle Patienten mit der Diagnose *MCI*, die von den in der Gedächtnissprechstunde tätigen Ärzten gestellt werden musste, einbezogen. Die Diagnosestellung richtet sich einerseits nach den bereits beschriebenen, revidierten Definitionskriterien des *MCI* (Winblad et al. 2004). Außerdem wurden für die *MCI*-Gruppe ausschließlich Patienten mit einem *MMSE*-Ergebnis ≥ 24 Punkte berücksichtigt, da die Übergänge zur leichtgradigen Demenz ohnehin fließend sind und ein geringeres Ergebnis durchaus einer leichtgradigen Demenz entsprechen könnte. Die Ausschlusskriterien sind zusammenfassend in Tabelle 3 aufgeführt:

3. Methodischer Aufbau

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

Gruppe	Ausschlusskriterien
Alle	<i>GDS</i> : > 11
KG	<i>MMSE</i> : < 27; Subjektive Gedächtnisstörung: vorhanden
SCD	<i>MMSE</i> : < 25; Subjektive Gedächtnisstörung: nicht vorhanden
MCI	<i>MMSE</i> : < 25; Winblad-Kriterien: nicht erfüllt ; Demenz-Kriterien: erfüllt

3.3 Design, Aufbau und Ablauf der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische Querschnittsstudie. Eine klinische Querschnittsstudie ist per definitionem eine Studie, bei der eine einmalige Messung zuvor definierter Parameter erfolgt, welche für die Beantwortung der Hypothesen von Relevanz sind. Anhand der oben genannten Kriterien wurden die Studienteilnehmer in drei Gruppen eingeteilt. Die Akquise einer Kontrollgruppe war in diesem Zusammenhang notwendig, um Normwerte zu generieren, da diese für einen unerwarteten Abruf einer Wortlistenaufgabe nach 24 Stunden für gesunde Probanden bislang nicht vorlagen. Der Aufbau und Ablauf der vorliegenden Studie gestalteten sich folgendermaßen:

Zu Beginn erfolgte ein ausführliches Aufklärungsgespräch durch eine Medizinisch-technische Assistentin der Gedächtnissprechstunde. In diesem wurde die Einwilligung der potentiellen Teilnehmer eingeholt, ob sie an der vorliegenden Studie teilnehmen möchten und bereit wären, am nächsten Tag, und zwar exakt 24 Stunden nach Beginn der Messung, für ein fünf- bis zehnminütiges Telefonat zur Verfügung zu stehen, in welchem sie verschiedene Fragen zum Schlaf der vergangenen Nacht beantworten sollten. Die Erfragung dieser Informationen diente jedoch nur als Vorwand, um das telefonische Interview durchzuführen, dessen Hauptziel es war, die gelernte Wortlistenaufgabe des Vortages erneut abzufragen. Auf diesen Umstand wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen. Nachdem die Einwilligung eingeholt wurde, erhielten die Patienten einen frankierten und an die Gedächtnissprechstunde adressierten Briefumschlag. In diesem befanden sich der *PSQI* (Buysse et al. 1989), das Abend-/Morgenprotokoll der *DGSM* (Hoffmann et al. 1997) zur subjektiven Erfassung der Schlafqualität, sowie eine Patienteninformation. Die Teilnehmer bzw. deren Angehörige wurden gebeten die Fragebögen vollständig auszufüllen und an die Gedächtnissprechstunde

3. Methodischer Aufbau

zurück zu senden. Nach eingeholter Einwilligung erfolgte die neuropsychologische Testung mittels des Uhrentests, der *CERAD-Plus* Testbatterie (Morris et al. 1989), des *GDS-Fragebogens* (Yesavage et al. 1982) und des Screening-Riechtests *Sniffin' Sticks* (Hummel et al. 1997). Dieser erste Arbeitsschritt nahm zwischen 30 und 45 Minuten in Anspruch. Die wichtigsten Eckdaten (Klarnamen, Geburtsdaten, Telefonnummern und Zeitpunkt des Beginns einer Testung) wurden im Anschluss notiert. Anhand dieser Uhrzeit wurde der genaue Zeitpunkt des telefonischen Interviews festgelegt. Probanden aus der Kontrollgruppe wurden außerhalb der Sprechstundenzeiten, ansonsten jedoch unter den exakt gleichen Bedingungen und Räumlichkeiten wie die Gruppen *SCD* und *MCI* getestet. Die Kontrollprobanden erhielten hierfür eine pauschale Aufwandsentschädigung in Höhe von 20,00 €.

Falls ein Proband telefonisch nicht zu erreichen war, wurden innerhalb der nächsten Stunde drei weitere Versuche im Abstand von 20 Minuten unternommen. Nach drei erfolglosen Versuchen wurde das telefonische Interview abgebrochen und die Daten nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

Üblicherweise erfolgte die Rücksendung des *PSQI* innerhalb von 3-5 Werktagen nach dem Telefonat, sodass anschließend dessen Auswertung erfolgen konnte. Dieser dritte und letzte Arbeitsschritt entspricht dem Ende der Akquise eines Datensatzes.

3.4 Material

Die neuropsychologische Diagnostik erfolgte vorwiegend schriftlich anhand des Uhrentestes, der *CERAD-Plus* Testbatterie (Morris et al. 1989) und der Geriatrischen Depressionsskala (Yesavage et al. 1982). Hierfür wurden lediglich eine Stoppuhr, Schreibgerät und die ausgedruckte *CERAD-Plus* Testbatterie benötigt.

Der *Sniffin' Sticks*-Test (Hummel et al. 1997) wurde mit Hilfe des Testkits *Screening 12*[®] der Firma Burghart Messtechnik GmbH durchgeführt.

3.5 Methoden

3.5.1 Neuropsychologische Diagnostik

Jeder Teilnehmer erhielt den gleichen diagnostischen Algorithmus der neuropsychologischen Testung. Diejenigen Einzeltests und Instrumente, welche entweder aus methodischen, oder

3. Methodischer Aufbau

statistisch-analytischen Gründen für die vorliegende Studie von Bedeutung sind, werden näher beleuchtet. Die anderen Testinstrumente sollen der Vollständigkeit halber erwähnt, aber aufgrund mangelnder Relevanz für die vorliegende Arbeit nicht ausführlicher erklärt werden. Tabelle 4 spiegelt den Ablauf der neuropsychologischen Testung wider:

Tabelle 4: *Testinstrumente und deren Reihenfolge innerhalb einer CERAD-Plus Testung*

1. Uhrentest (Shulman et al. 1986)

2. **CERAD-Plus-Testbatterie** (Morris et al. 1989)
 - 2.1 Verbale Flüssigkeit „Tiere“ (Isaacs and Kennie 1973)
 - 2.2 Modifizierter *Boston Naming Test* (Kaplan et al. 1983)
 - 2.3 *Mini Mental State Test* (Folstein et al. 1975)**
 - 2.4 Wortliste Lernen (Atkinson and Shiffrin 1971, Rosen et al. 1984)**
 - 2.5 Figuren Zeichnen (Rosen et al. 1984)
 - 2.6 Wortliste Abrufen (Atkinson and Shiffrin 1971, Rosen et al. 1984)**
 - 2.7 Wortliste Wiedererkennen „Diskriminabilität“ (Mohs et al. 1986)
 - 2.8 Figuren Abrufen (Rosen et al. 1984)
 - 2.9 *Trail Making Test A und B* (Reitan & Wolfson 1993, Spreen & Strauss 1998)
 - 2.10 Phonematische Flüssigkeit „S-Wörter“ (Spreen & Benton 1977)

- 3. *Geriatric Depression Scale* (Yesavage et al. 1982)**

- 4. *Sniffin' Sticks* (Hummel et al. 1997)**

Mini Mental State Examination, MMSE (Folstein et al. 1975)

Die *MMSE* stellt einen schnell und einfach durchführbaren Screening-Test der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit dar, der auch außerhalb der neuropsychologischen Diagnostik breite Anwendung findet. Sie besteht aus mehreren Einzelaufgaben, mit denen die zeitliche und örtliche Orientierung, das Kurzzeitgedächtnis, die Konzentration, die Sprache und exekutive Funktionen überprüft werden. Die Höchstpunktzahl beträgt 30 Punkte. Die *MMSE* (Folstein et al. 1975) erlaubt außerdem eine differentialdiagnostisch bessere Abgrenzung zwischen *MCI*- und Alzheimer-Patienten (Umidi et al. 2009). Die *MMSE* (Folstein et al. 1975) kann dem Anhangsverzeichnis entnommen werden.

3. Methodischer Aufbau

Wortlistenaufgabe (Atkinson & Shiffrin 1971, Rosen et al. 1984)

Wortliste Lernen

Dem Studienteilnehmer wird eine Liste aus zehn Wörtern vorgelegt, von der jedes einzelne laut vorgelesen und eingepägt werden soll. Direkt im Anschluss sollen die neu eingepäigten Wörter dann wiedergegeben werden. Daraufhin folgen zwei weitere Durchgänge, bei denen sich nun die Reihenfolge der Begriffe unterscheidet. Für jeden Durchgang können so maximal 10 Punkte erzielt werden. Die Reihenfolge der erinnerten Wörter spielt bei der Bewertung jedoch keine Rolle. Intrusionen, d.h. Wörter, die in diesem Zusammenhang genannt werden, dabei aber nicht den Begriffen aus der Aufgabe entsprechen, müssen ebenfalls notiert und bei der ärztlichen Interpretation berücksichtigt werden, resultieren jedoch nicht in Minuspunkten.

Wortliste Abrufen

Die zuvor in drei Durchgängen gelernten und abgerufenen Begriffe werden, nachdem die Figuren abgezeichnet wurden, ein viertes Mal wiedergegeben. Dies sollte im Normalfall ungefähr zwei bis fünf Minuten nach den ersten, insgesamt drei Lerndurchgängen, erfolgen. Wichtig ist, dass dabei eine gewisse Mindestzeitspanne von ein paar Minuten eingehalten wird, da diese Aufgabe die Leistungsfähigkeit des episodischen Gedächtnisses überprüft, welches bekanntlich erst ab einer Dauer von wenigen Minuten neu gespeicherte Informationen enkodieren und abrufen kann.

Spätabruf 1

Dieser Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Worte, die bezogen auf den dritten

$$\text{Spätabruf 1 (\%)} = \frac{\text{Abruf Wortliste Richtige (nach 3 Durchgängen)}}{\text{Wortliste Richtige (3. Durchgang)}} \times 100$$

n. Der Wert errechnet sich
anhand der Formel.

3. Methodischer Aufbau

Geriatric Depression Scale, GDS (Yesavage et al. 1982)

Hierbei handelt es sich um einen Fragenbogen, dessen 15 Fragen entweder mit „JA“ oder „NEIN“ beantwortet werden sollen. Dieses Testinstrument findet nicht zuletzt aufgrund der schnellen und einfachen Durchführbarkeit weltweit breite Anwendung in der klinischen Praxis. Ein Ergebnis von > 5 Punkten rechtfertigt die weitere Abklärung einer Depression, ein Cut-off Wert von > 11 Punkten spricht für das Vorhandensein einer manifesten Depression und führte, wie zuvor erwähnt, zum Ausschluss aus der Studie.

Sniffin' Sticks-Test (Hummel et al. 1997)

Mit Hilfe dieses Screening-Riechtestes kann im klinischen Alltag einfach, schnell und kostengünstig zwischen einer Normosmie und gestörter Olfaktion unterschieden werden (Hummel et al. 1997). In der neuropsychologischen Diagnostik findet dieser Test ebenfalls Anwendung. Wie bereits erwähnt, konnte gezeigt werden, dass ein vermindertes Riechvermögen mit einem erhöhten Alzheimer-Risiko assoziiert ist (Devanand et al. 2015). Außerdem konnte die Arbeitsgruppe um Roalf in ihrer Metaanalyse belegen, dass der *Sniffin' Sticks*-Test den anderen drei verwendeten Screening-Riechtests ebenbürtig ist (Roalf et al. 2017). Dieser besteht aus 12 Filzstiften, die mit den Gerüchen Pfefferminze, Fisch, Kaffee, Banane, Orange, Rose, Zitrone, Ananas, Zimt, Nelken, Leder und Lakritz gefüllt sind. Vor Beginn des Riechtestes musste der Proband zunächst angeben, ob sein Riechvermögen in letzter Zeit subjektiv besser, schlechter oder konstant war, ob ein Nikotinabusus vorlag und ob kurz vor Beginn der Untersuchung geraucht wurde. Weitere Ursachen für ein vermindertes Riechvermögen, wie z.B. ein akuter Infekt der oberen Atemwege wurden dabei ebenfalls berücksichtigt und vermerkt. Anschließend wurden, in einem möglichst gleichbleibenden Abstand zum Naseneingang, der Testperson nacheinander alle Riechstifte angeboten. Diese musste sich dabei jedes Mal nach dem *forced-multiple-choice*-Prinzip zwischen vier Antwortmöglichkeiten für den korrekten Geruch entscheiden. Die Anzahl der korrekt erkannten Gerüche wurde zu einem Gesamtergebnis addiert und auf ein Nomogramm eingetragen, was eine Einordnung des Riechvermögens im Sinne einer Hyposmie/Anosmie, in Abhängigkeit des Alters, erlaubte. Patienten mit einer Hyposmie, welche jedoch ebenfalls durch Störfaktoren, wie beispielsweise einem Infekt der oberen Atemwege erklärt werden konnte, wurden von der statistischen Analyse der entsprechenden Fragestellung ausgeschlossen.

3. Methodischer Aufbau

Erfassung der subjektiven Schlafqualität

Abend-Morgen-Protokoll (Hoffmann et al. 1997)

Das Schlaftagebuch bzw. Abend-/Morgenprotokoll der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) ist vor allem im deutschsprachigen Raum ein häufig verwendetes Instrument zur Dokumentierung und Beurteilung des eigenen Schlafverhaltens, welches zuverlässig zwischen Normo- und Insomnikern unterscheiden kann (Hoffmann et al. 1997). Im Rahmen dieser Studie wurden Auszüge des Abend-/Morgenprotokolls sowohl als Vorwand für den unerwarteten telefonischen Spätabruf, als auch zur Evaluation des Schlafes verwendet, worauf im nächsten Kapitel näher eingegangen wird.

Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI (Buysse et al. 1989)

Der *Pittsburgh Sleep Quality Index* erfasst das Schlafverhalten, genauer die subjektiv empfundene Qualität des Schlafes der zurückliegenden vier Wochen. Die Beantwortung der Fragen erfolgt sowohl frei, als auch über das *multiple-choice*-Prinzip. Er umfasst sieben Komponenten: subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesschläfrigkeit. Diese sieben Komponenten, von denen jede ein (Teil)-Ergebnis zwischen 0-3 Punkten annehmen kann, wobei die Punktzahl „0“ keinen Beschwerden und die Punktzahl „3“ großen Beschwerden entspricht, werden bei der anschließenden Auswertung addiert. Daraus ergeben sich Gesamtwerte zwischen 0-21 Punkten. Dementsprechend bedeutet eine Gesamtpunktzahl von 0, dass es „keine Probleme“ gibt und eine Gesamtpunktzahl von 21, dass „große Probleme in allen Bereichen“ vorhanden sind. Der Cut-off Wert liegt bei 5 Punkten, weswegen jedes Ergebnis ≥ 5 Punkte als *poor sleeper* bezeichnet und als pathologisch gewertet wird. Ein beispielhafter *PSQI* kann dem Anhangsverzeichnis entnommen werden.

3.5.2 Der telefonische Wortlistenabruf nach 24 Stunden (Spätabruf 2)

Der Spätabruf 2 erfolgte telefonisch und möglichst exakt 24 Stunden nach Beginn der neuropsychologischen Testung. Die Studienteilnehmer wurden gebeten sich zu dieser Zeit in einer ruhigen Umgebung aufzuhalten, um einer Verfälschung der Ergebnisse durch äußere

3. Methodischer Aufbau

Störfaktoren vorzubeugen. Das Interview bestand aus zwei Aufgabenteilen. Zu Beginn wurden Auszüge des Abend-Morgen-Protokolls (Hoffmann et al. 1997) abgefragt. Danach erfolgte der eigentliche Spätabruf, bei dem erneut die Wortlistenaufgabe aus der CERAD-Plus-Testbatterie (Morris et al. 1989) abgefragt wurde, welche die Probanden im Rahmen der neuropsychologischen Testung am Vortag lernen mussten. Es zeigte sich, dass die Auszüge des Abend-Morgen-Protokolls (Hoffmann et al. 1997) ein guter Vorwand für die Ermöglichung des telefonischen Interviews und somit zur unerwarteten Abfrage der Wortlistenaufgabe waren. Nachfolgend ist ein beispielhaftes Interview, wie es bei allen Studienteilnehmern durchgeführt wurde, dargestellt:

Eröffnung des Gespräches:

„Guten Morgen/Tag Herr/Frau _____, mein Name ist _____ aus der Demenzsprechstunde der Universitätsklinik Magdeburg. Sie haben gestern eingewilligt an unserer neuen Studie über Demenz und Schlafqualität teilzunehmen und nun rufe ich Sie, wie gestern besprochen, für die Befragung an. Sobald Sie bereit sind, können wir gerne beginnen. Ich werde Sie nun etwas zum Schlaf der vergangenen Nacht fragen.“

Teil 1: Auszug der Fragen des Abend-/Morgenprotokolls (Hoffmann et al. 1997)

1. *“Wann sind Sie gestern Nacht zu Bett gegangen?“*
2. *“Haben Sie daraufhin sofort das Licht gelöscht oder z.B. noch gelesen?“*
3. *“Wie viel Zeit haben Sie schätzungsweise zum Einschlafen benötigt?“*
4. *“Waren Sie nachts wach?“*
5. *“Wie oft waren Sie nachts wach?“*
6. *“Wie lange insgesamt waren Sie nachts wach?“*
7. *“Wann sind Sie heute Morgen endgültig aufgewacht?“*
8. *“Wann sind Sie heute Morgen endgültig aufgestanden?“*

Teil 2: unerwarteter Spätabruf der Wortlistenaufgabe

„Sie haben gestern außerdem eine Wortliste, bestehend aus zehn Wörtern, auswendig gelernt. Anschließend wurden Sie diese Wörter mehrmals abgefragt. Wie viele dieser Wörter fallen Ihnen davon noch ein?“

Die durchschnittliche Dauer eines Telefonates betrug zwischen fünf und zehn Minuten. Um die Leistungen im Spätabruf nicht nur in Rohwerten auszudrücken, sondern um diese auch ins Verhältnis zu den Abrufleistungen des Vortages zu setzen, wurde anschließend die neue Größe „Spätabruf 2“ in Anlehnung an die etablierte Formel „Spätabruf 1“ berechnet:

3. Methodischer Aufbau

3.6 Statistik

$$\text{Spätabruf 2 (\%)} = \frac{\text{Spätabruf Wortliste Richtige (nach 24 h)}}{\text{Wortliste Lernen 3. Durchgang (Vortag)}} \times 100$$

3.6.1 Verwendete Software

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS Statistics der Firma IBM (Version 23.0.0.).

Alle Graphen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2016 sowie SPSS Statistics (Version 23.0.0) erstellt.

Die Effektstärken wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes G*Power (Faul et al. 2007) berechnet.

3.6.2 Statistische Analyseverfahren

Überprüfung der Verteilung

Die Überprüfung der Verteilung erfolgte stets mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Testes, da dieser, im Gegensatz zum Kolmogorov-Smirnov-Test, Abweichungen von der Normalverteilung korrekter, bzw. mit einer größeren statistischen Power, bestimmen kann (Razali & Wah 2011).

Überprüfung der grundsätzlichen Eignung von Spätabruf 2 als neues Testinstrument

Zur Prüfung der grundsätzlichen Eignung des Spätabrufes 2 als Testparameter subtiler kognitiver Defizite des verbal-episodischen Gedächtnisses, wurde eine möglicherweise vorliegende lineare Korrelation zwischen Spätabruf 1 und Spätabruf 2 überprüft. Um zu untersuchen, ob die Abrufleistungen im Spätabruf 2, verglichen mit denen aus Spätabruf 1 durch die subjektive Schlafqualität als unerwünschte Kovariate beeinflusst werden, d.h. Patienten mit einer schlechten subjektiven Schlafqualität automatisch einen schlechteren Spätabruf 2 produzieren, wurde die Differenz $\Delta_{\text{Spätabruf}}$ aus den Spätabrufen 1 und 2 berechnet

3. Methodischer Aufbau

und die Patienten in 2 Gruppen, im Sinne einer Split-half-Analyse aufgeteilt. Eine Gruppe beinhaltete alle Patienten mit einem *PSQI*-Gesamtscore ≤ 5 (*good sleeper*), die andere alle Patienten mit einem *PSQI*-Gesamtscore > 5 (*poor sleeper*). Die Überprüfung auf statistisch signifikante Mittelwertsunterschiede erfolgte mittels t-Test für zwei unabhängige Stichproben.

Überprüfung von Mittelwertunterschieden

Bei der Überprüfung auf statistisch signifikante Unterschiede wurden jeweils Mittelwertsvergleiche von > 2 Gruppen durchgeführt, weswegen eine einfaktorielle *ANOVA* berechnet wurde. Für die Berechnung einer einfaktoriellen *ANOVA* müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Die Unabhängigkeit der Messungen muss gewährleistet sein (gewährleistet)
- Die abhängigen Variablen müssen mindestens intervallskaliert sein (hier metrisches Skalenniveau)
- Die unabhängige Variable muss kategorial skaliert und die einzelnen Gruppen unabhängig voneinander sein (gewährleistet)
- Die abhängigen Variablen sind ungefähr normalverteilt (überprüft mit dem Shapiro-Wilk Test)
- Es dürfen keine Ausreißer vorhanden sein (überprüft mit dem Boxplot)
- Die Varianzen innerhalb jeder Gruppe sollten ungefähr gleich sein (=Homoskedastizität, überprüft mit dem Levene-Test)

Die Voraussetzung der Normalverteilung wurde bei einzelnen Gruppen verletzt, weswegen zum Vergleich der Ergebnisse das non-parametrische Äquivalent der einfaktoriellen *ANOVA*, der Kruskal-Wallis-Test, berechnet wurde. Es zeigte sich, dass sich die parametrischen und non-parametrischen Tests in ihren Ergebnissen dennoch nicht unterschieden, weswegen die Ergebnisse der metrischen Tests (einfaktorielle *ANOVA*) interpretiert wurden. Diese besitzen eine höhere statistische Power als non-parametrische Verfahren.

Bei gegebener Homoskedastizität, welche mit Hilfe des Levene-Testes überprüft wurde, erfolgte die Interpretation der Ergebnisse anhand der Ausgabe für die reguläre *ANOVA* für den gesamten Test, sowie mit Hilfe des jeweiligen post-hoc Testes für die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Falls die Voraussetzung der Homoskedastizität verletzt wurde (Heterokedastizität), erfolgte die Interpretation der Ergebnisse anhand der hierfür robusteren Welch-*ANOVA* für den gesamten Test, sowie des Games-Howell post-hoc Testes für Gruppenunterschiede.

3. Methodischer Aufbau

Berechnung von Effektstärken

Für die vorliegende Arbeit wurden Effektstärkenberechnungen durchgeführt, damit die praktische Bedeutsamkeit eines Ergebnisses eingeordnet werden konnte. Die Tatsache, dass jedes Ergebnis ab einer bestimmten Stichprobengröße signifikant wird, dabei jedoch gleichzeitig einen kleinen Effekt aufweisen kann, macht deren Berechnung sinnvoll und wird berechtigterweise vermehrt für das Berichten wissenschaftlicher Ergebnisse gefordert. Umgekehrt können so auch größere Effekte bei nichtsignifikanten Ergebnissen einen gewissen Trend anzeigen und beispielsweise auf eine zu kleine Stichprobe zurückzuführen sein, wodurch ein solches Ergebnis eine andere Interpretation erfahren würde. Effektstärken wurden sowohl für die gesamten Tests, als auch zwischen den einzelnen Gruppen berechnet. Die Berechnung der Effektstärke partielles η^2 eines gesamten Mittelwertvergleiches, erfolgte aus der berechneten Quadratsumme (QS) der ANOVA anhand folgender Formel:

$$\eta^2 = \frac{QS_{zwischen}}{QS_{gesamt}}$$

Die Berechnung der Effektstärken d_{Cohen} (Cohen 1988) zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mit Hilfe der jeweiligen Gruppengrößen, Mittelwerte und Standardabweichungen anhand des Statistikprogrammes G*Power (Faul et al. 2007), da deren Berechnung mit SPSS nicht möglich ist.

Untersuchung der Zusammenhänge zwischen PSQI, Sniffin' Sticks und den Abrufleistungen

Analog zu der Überprüfung von Gruppenunterschieden wurden auch für die Überprüfung der Zusammenhänge (Korrelationen) sowohl die metrische Pearson-Korrelation, als auch die non-parametrische Spearman-Korrelation berechnet und anschließend beide Ergebnisse verglichen. Folgende Voraussetzungen müssen für die Pearson-Korrelation gegeben sein:

- Das Skalenniveau der untersuchten Variablen ist mindestens intervallskaliert (gewährleistet)
- Es muss Linearität zwischen den untersuchten Variablen bestehen (überprüft mit dem Scatterplot)
- Es dürfen keine Ausreißer vorhanden sein (überprüft mit dem Boxplot)

3. Methodischer Aufbau

Auch für die metrische sowie non-parametrische Korrelation zeigten sich keine Unterschiede, sodass in der vorliegenden Studie die Ergebnisse der metrischen Korrelation interpretiert wurden.

Im nächsten Schritt wurde schließlich der Einfluss dieser drei Variablen auf den *MMSE-Score* anhand einer multiplen linearen Regression berechnet, um zu überprüfen mit welcher Güte die Varianz anhand dieser drei Prädiktoren erklärt werden kann und um diejenigen Variablen mit der größten Vorhersagekraft zu identifizieren. Hierfür wurde zunächst analysiert, ob der *MMSE-Score* einen direkten Zusammenhang (Pearson-Korrelation) mit den jeweiligen Gruppen bzw. Diagnosen besitzt, um sicherzustellen, dass die Wahl des *MMSE-Scores* als abhängige Variable korrekt ist. Zur Berechnung einer multiplen linearen Regression müssen sechs Voraussetzungen gewährleistet sein:

- Normalverteilung der Residuen (überprüft mit dem Shapiro-Wilk Test)
- Es muss Linearität zwischen den untersuchten Variablen bestehen (überprüft mit dem Scatterplot)
- Es dürfen keine Ausreißer vorhanden sein (überprüft mit dem Boxplot)
- Die Residuen müssen unabhängig voneinander sein (gewährleistet)
- Es darf keine Multikollinearität zwischen den untersuchten Variablen bestehen (überprüft mit dem Varianzinflationskoeffizienten)
- Die Varianzen der Residuen sollten ungefähr gleich sein (=Homoskedastizität, überprüft mit dem Levene-Test)

4. Ergebnisse

4.1 Allgemein-deskriptive Statistik

Aus der Grundgesamtheit von 138 Teilnehmern mussten 25 Teilnehmer ausgeschlossen werden. Bei sechs Teilnehmern wurde eine AD diagnostiziert, drei litten nach *GDS* unter einer Depression, bei vier Patienten wurde die Diagnose Morbus Parkinson gestellt, ein Patient litt an einer strukturellen Epilepsie und ein weiterer an einer transienten globalen Amnesie. Bei einem Teilnehmer verlief die Diagnose unbekannt. Neun Teilnehmer waren entweder jünger als 60 oder älter als 85 Jahre. Nachfolgend sind in Tabelle 5 ausgewählte deskriptive Parameter zur Beschreibung der Stichprobe abgebildet:

Tabelle 5: Allgemein-deskriptive Statistik zur verwendeten Stichprobe

Variable	KG	SCD	MCI	Gesamt
Häufigkeiten				
Teilnehmer absolut	33	46	34	113
Teilnehmer %	29.2	40.7	30.1	100
Geschlecht				
weiblich absolut	19	26	17	62
weiblich %	57.6	56.5	50.0	54.9

Tabelle 6 fasst die wichtigsten deskriptiven Parameter, sowie die Überprüfung auf Gruppenunterschiede mittels einfaktorieller *ANOVA* für die Variablen „Alter“ und „Bildungsjahre“ zusammen. Die Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test für beide Variablen nicht gegeben (p jeweils < 0.05).

4. Ergebnisse

Tabelle 6: Allgemein-deskriptive Statistik und ANOVA für „Alter“ und „Bildungsjahre“

Variable	Gruppe	Mittelwert	SD	F-Wert	p-Wert
Alter	<i>KG</i>	70.0	4.2	F (2, 71.32) = 1.948	n.s.
	<i>SCD</i>	70.9	6.4		
	<i>MCI</i>	72.5	5.9		
	<i>Gesamt</i>	71.1	5.7		
Bildungsjahre	<i>KG</i>	13.9	1.7	F (2, 88) = .624	n.s.
	<i>SCD</i>	13.6	2.4		
	<i>MCI</i>	13.3	1.8		
	<i>Gesamt</i>	13.6	2.4		

4.2 Überprüfung der grundsätzlichen Eignung von Spätabruf 2 als neues Testinstrument

4.2.1 Korrelation zwischen Spätabruf 1 und Spätabruf 2

Für die Kontrollgruppe ergab sich eine signifikant positive lineare Korrelation zwischen Spätabruf 1 und Spätabruf 2: $r_{KG} = .38$, $p_{KG} = .029$. Für *MCI* und *SCD* zeigte sich jeweils eine nicht signifikante positive Korrelation zwischen Spätabruf 1 und Spätabruf 2: $r_{SCD} = .13$, $p_{SCD} = .93$; $r_{MCI} = .361$, $p_{MCI} = .05$. Tabelle 7 fasst die metrischen Korrelationskoeffizienten und p-Werte dieser Fragestellung zusammen:

Tabelle 7: Korrelation zwischen Spätabruf 1 und Spätabruf 2

Spätabruf 1/ Spätabruf 2		KG	SCD	MCI
Pearson	<i>r</i>	.38	.13	.36
Signifikanz	<i>p</i>	.029	.93	.05

4. Ergebnisse

4.2.2 Subjektive Schlafqualität als unerwünschte Einflussgröße

Zur Bildung der Differenz $\Delta_{\text{Spätabruf}}$ fehlten die Daten von 9 Teilnehmern. Fünf Teilnehmer gehörten zur *SCD*-Gruppe (drei männlich, durchschnittliches Alter 73.3 Jahre), vier Teilnehmer zur *MCI*-Gruppe (drei weiblich, durchschnittliches Alter 67.5 Jahre). Tabelle 8 zeigt die übrigen deskriptiven Parameter für $\Delta_{\text{Spätabruf}}$:

Tabelle 8: Deskriptive Statistik für $\Delta_{\text{Spätabruf}}$

	n	fehlend	SD	Mittelwert	Median
$\Delta_{\text{Spätabruf}}$	104	9	.349	-.341	-.29

Im t-Test für zwei unabhängige Stichproben konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Differenz $\Delta_{\text{Spätabruf}}$ der Abrufleistungen aus Spätabruf 1 und Spätabruf 2 bei Patienten mit guter (*PSQI*-Gesamtscore ≤ 5) und schlechter subjektiver Schlafqualität (*PSQI*-Gesamtscore > 5) gezeigt werden: (95%-CI[-.08, .21]), $t(77.79) = .87$, $p = .39$.

4.3 Abrufleistungen

Zunächst erfolgte die Überprüfung auf statistisch signifikante Unterschiede für die Variable Spätabruf 1. Die Überprüfung der Verteilung ergab für die Kontrollgruppe und *SCD* normalverteilte Daten (Shapiro-Wilk-Test jeweils, $p > .05$), für *MCI* zeigte sich eine non-parametrische Verteilung (Shapiro-Wilk-Test, $p < .001$). Die Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test nicht gegeben ($p > .05$).

Die Abrufleistungen im Spätabruf 1 unterschieden sich innerhalb der Gruppen statistisch signifikant mit dem folgenden Ergebnis für die Welch-ANOVA: $F(2, 67.41) = 8.12$, $p = .001$, $\eta^2 = 15$.

Der Games-Howell post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Abrufleistungen der Kontrollgruppe und *MCI* (22.26, 95%-CI [7.9, 36.6], $p < .001$) sowie *SCD* und *MCI* (20.22, 95%-CI [5.69, 34.75], $p = .004$). Die ausführlichen Ergebnisse des Games-Howell post-hoc Tests sind dem Anhang beigefügt. Folgende Effektstärken, die in Tabelle 9 zusammengefasst werden, wurden für die Leistungen im unerwarteten telefonischen Spätabruf der Wortlistenaufgabe berechnet:

4. Ergebnisse

Tabelle 9: Effektstärken der Abrufleistungen im Spätabruf 1

<i>KG</i>	<i>SCD</i>	$d_{\text{Cohen}} = .11$
<i>KG</i>	<i>MCI</i>	$d_{\text{Cohen}} = .91$
<i>SCD</i>	<i>MCI</i>	$d_{\text{Cohen}} = .80$
Welch-ANOVA		$\eta^2 = .15$

Zwölf Datensätze fehlten für die statistische Überprüfung auf Unterschiede für Spätabruf 2, da diese Probanden entweder telefonisch nicht erreicht werden konnten, sich zum Zeitpunkt des Telefonats in einer ungeeigneten Umgebung befanden, oder den Anweisungen während des Telefonates nicht folgen konnten. Somit wurden für diese Fragestellung insgesamt 101 Datensätze ausgewertet.

Die Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test gegeben ($p < .05$). Die Leistungen im Spätabruf 2 unterschieden sich innerhalb der Gruppen statistisch signifikant mit dem folgenden Ergebnis: **$F(2, 101) = 8.12, p = .001, \eta^2 = .14$** .

Der Tukey-Kramer post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Abrufleistungen der Kontrollgruppe und *MCI* (**$32.64, 95\text{-CI} [13.31, 51.97], p < .001$**) sowie *SCD* und *MCI* (**$19.20, 95\text{-CI} [.97, 37.61], p = .039$**). Die ausführlichen Ergebnisse des Tukey-Kramer post-hoc Tests sind dem Anhang beigefügt. Folgende Effektstärken, die in Tabelle 10 zusammengefasst werden, wurden für die Leistungen im unerwarteten telefonischen Spätabruf der Wortlistenaufgabe berechnet:

Tabelle 10: Effektstärken der Abrufleistungen im Spätabruf 2

<i>KG</i>	<i>SCD</i>	$d_{\text{Cohen}} = .44$
<i>KG</i>	<i>MCI</i>	$d_{\text{Cohen}} = .95$
<i>SCD</i>	<i>MCI</i>	$d_{\text{Cohen}} = .60$
ANOVA		$\eta^2 = .14$

Der non-parametrische Kruskal-Wallis Test erbrachte ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den oben genannten Gruppen.

4. Ergebnisse

Abbildung 5 veranschaulicht die Mittelwerte und Standardabweichungen der Abrufleistungen im Spätabruf 1 und 2 für die drei Gruppen:

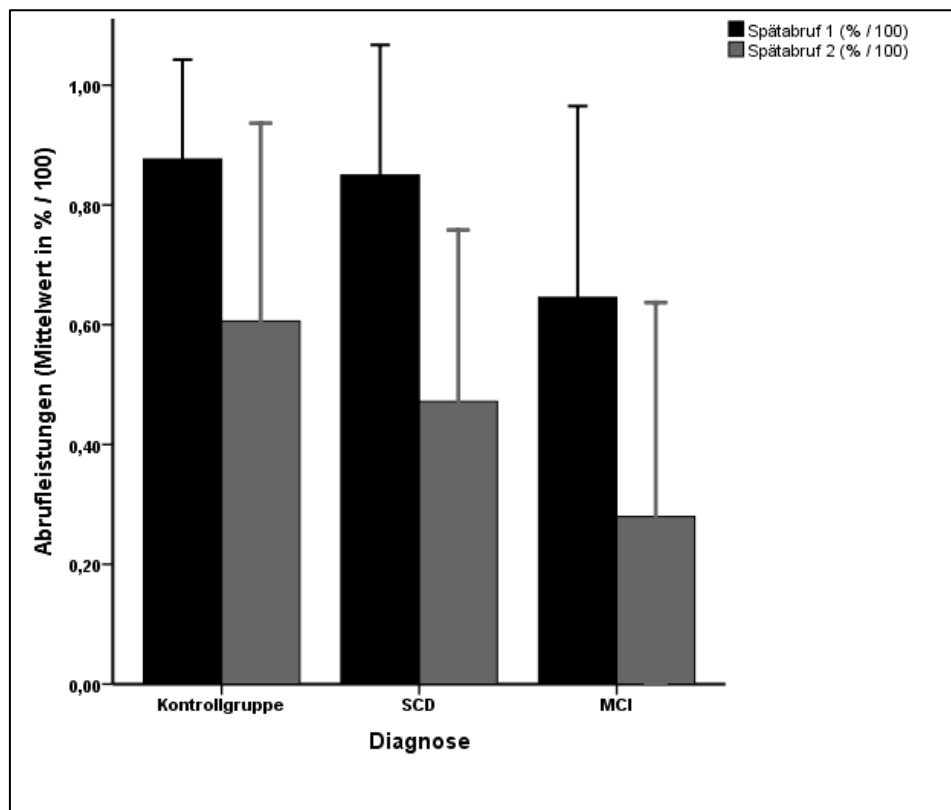


Abbildung 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Abrufleistungen im Spätabruf 1 und 2

4.4 Olfaktion

Für die Variable „Sniffin' Sticks“ ergab sich bei allen Gruppen eine non-parametrische Verteilung der Daten (Shapiro-Wilk-Test, $p < .05$). Zwei Datensätze fehlten für die statistische Auswertung, da diese Probanden einen traumatischen Verlust des Geruchssinnes erlitten hatten und ein Riechtest somit nicht sinnvoll durchführbar war. Für die statistische Analyse dieser Fragestellung konnten daher 111 Datensätze ausgewertet werden.

Die Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test nicht gegeben ($p < .05$). Die olfaktorischen Funktionen unterschieden sich insgesamt statistisch signifikant mit dem folgenden Ergebnis in der Welch-ANOVA: $F(2, 60.62) = 9.83, p < .001, \eta^2 = .20$. Der Games-Howell post-hoc Test zeigte signifikante Unterschiede für die Olfaktion zwischen der Kontrollgruppe und MCI (2.96, 95%-CI [1.36, 4.57], $p < .001$) sowie zwischen SCD und MCI (2,15, 95%-CI [.69, 3.61], $p = .002$). Die ausführlichen Ergebnisse des Games-Howell

4. Ergebnisse

post-hoc Testes sind dem Anhang beigelegt. Folgende Effektstärken wurden für die olfaktorischen Funktionen berechnet, die zusammengefasst in Tabelle 11 abgebildet sind:

Tabelle 11: *Effektstärken der Olfaktion*

Gruppe 1	Gruppe 2	Effektstärke
KG	SCD	$d_{\text{Cohen}} = .40$
KG	MCI	$d_{\text{Cohen}} = 1.10$
SCD	MCI	$d_{\text{Cohen}} = .90$
Welch-ANOVA		$\eta^2 = .20$

Der non-parametrische Kruskal-Wallis Test erbrachte ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den oben genannten Gruppen.

Abbildung 6 veranschaulicht die Mittelwerte und Standardabweichungen der *Sniffin' Sticks*-Testung für die drei Gruppen:

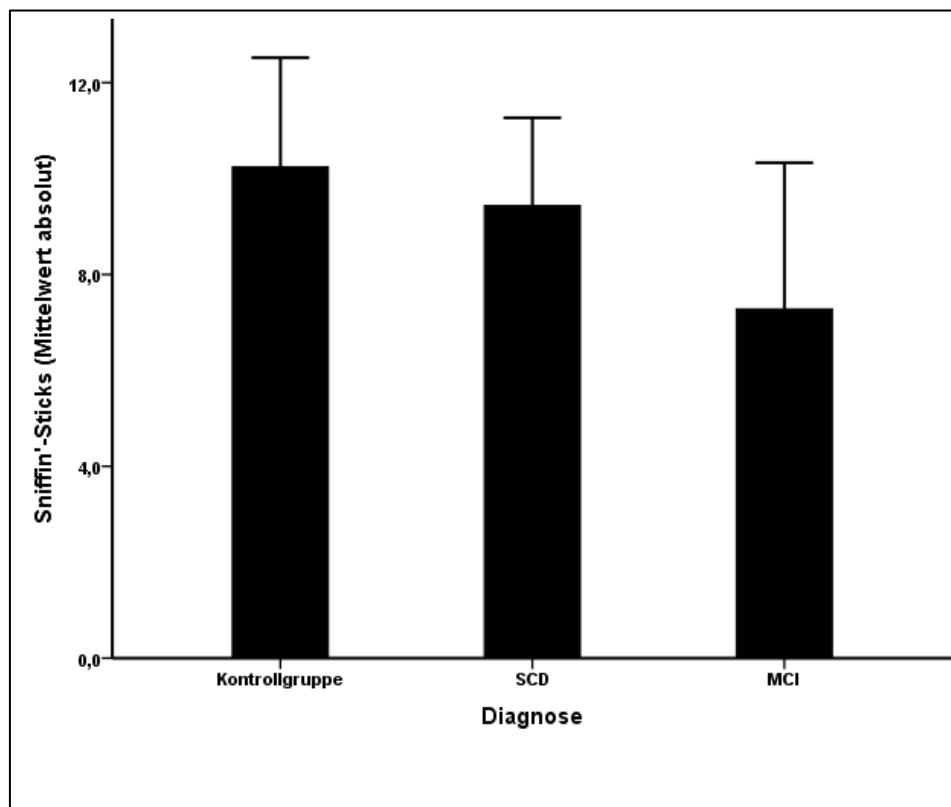


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der *Sniffin' Sticks*-Testung

4. Ergebnisse

4.5 Subjektive Schlafqualität

Für die Kontrollgruppe und *MCI* ergab sich eine Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test, $p > .05$), für *SCD* zeigte sich eine non-parametrische Verteilung der Daten (Shapiro-Wilk-Test, $p < .05$). Die Schlafqualitätsfragebögen von 21 Teilnehmern wurden nicht an die Gedächtnissprechstunde zurückgesendet, womit die Ergebnisse von 92 Schlafqualitätsfragebögen ausgewertet werden konnten.

Die Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test gegeben ($p > .05$). Die subjektive Schlafqualität, gemessen durch den *PSQI*-Gesamtscore, unterschied sich insgesamt statistisch nicht signifikant: $F(2, 89) = 2.79, p = .067, \eta^2 = .06$.

Der Tukey-Kramer post-hoc Test zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die ausführlichen Ergebnisse des Tukey-Kramer post-hoc Tests sind dem Anhangsverzeichnis beigelegt. Folgende Effektstärken, die zusammengefasst in Tabelle 12 dargestellt sind, wurden für die subjektive Schlafqualität berechnet:

Tabelle 12: Effektstärken des *PSQI*-Gesamtscores

Gruppe 1	Gruppe 2	Effektstärke
<i>KG</i>	<i>SCD</i>	$d_{\text{Cohen}} = .54$
<i>KG</i>	<i>MCI</i>	$d_{\text{Cohen}} = .52$
<i>SCD</i>	<i>MCI</i>	$d_{\text{Cohen}} = .007$
<i>ANOVA</i>		$\eta^2 = .05$

Der non-parametrische Kruskal-Wallis Test erbrachte ebenfalls statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen den oben genannten Gruppen.

Abbildung 7 veranschaulicht die Mittelwerte und Standardabweichungen der *PSQI*-Gesamtscores für die drei Gruppen:

4. Ergebnisse

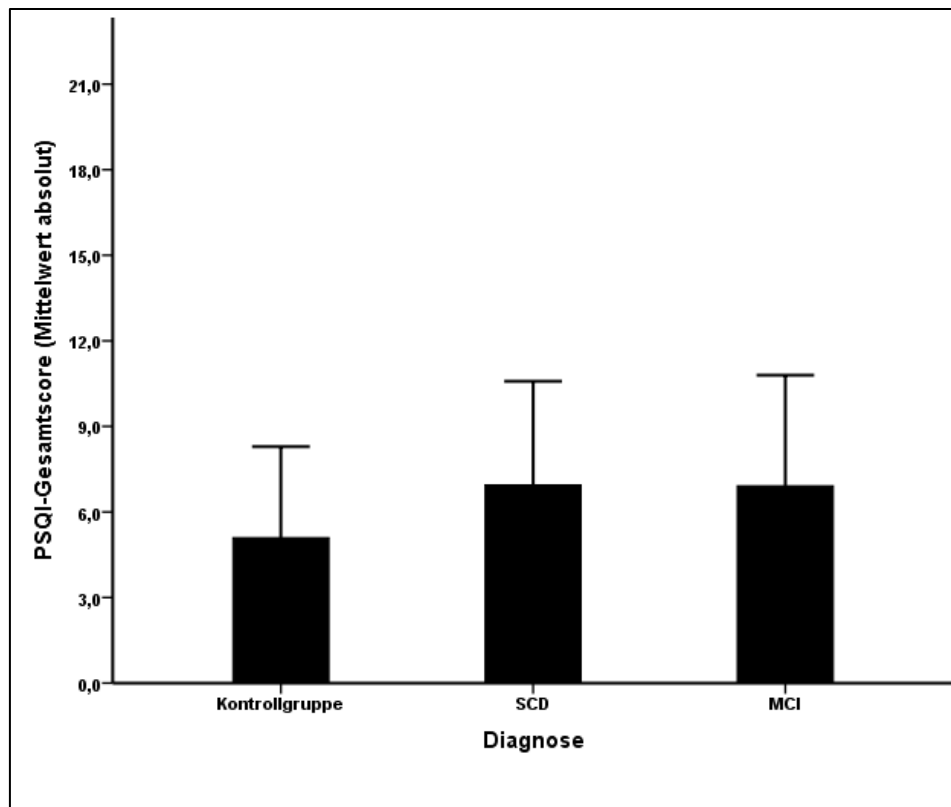


Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der *PSQI*-Gesamtscores

4.6 Zusammenhänge und multiple Regressionsanalyse

4.6.1 Korrelation zwischen Abrufleistungen und subjektiver Schlafqualität

Die Voraussetzungen zur Berechnung der Pearson-Korrelation waren allesamt erfüllt. Es zeigte sich eine negative, nicht signifikante, Korrelation zwischen dem *PSQI*-Gesamtscore und den Leistungen im Spätabruf 1 und Spätabruf 2. Tabelle 13 fasst die metrischen Korrelationskoeffizienten und p-Werte dieser Fragestellung zusammen:

Tabelle 13: Korrelation zwischen subjektiver Schlafqualität und Abrufleistungen

<i>PSQI</i> -Gesamtscore		Spätabruf 1	Spätabruf 2
Pearson-Korrelation	<i>r</i>	-.01	-.04
Signifikanz	<i>p</i>	n.s.	n.s.

Die Ergebnisse der non-parametrischen Korrelation zeigten ebenfalls ein nicht signifikantes Ergebnis.

4. Ergebnisse

4.6.2 Korrelation zwischen Abrufleistungen und olfaktorischen Funktionen

Die Voraussetzungen zur Berechnung der Pearson-Korrelation waren allesamt erfüllt. Es zeigte sich eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen den olfaktorischen Funktionen und den Leistungen im unerwarteten telefonischen Spätabruf der Wortlistenaufgabe. Tabelle 14 fasst die metrischen Korrelationskoeffizienten und p-Werte dieser Fragestellung zusammen:

Tabelle 14: *Korrelation zwischen Olfaktion und Abrufleistungen*

<i>Sniffin' Sticks</i>		Spätabruf 1	Spätabruf 2
Pearson-Korrelation	<i>r</i>	.27	.37
Signifikanz	<i>p</i>	.004	< .001

4.6.3 Multiple lineare Regression für die Vorhersage des *MMSE*-Scores durch die Prädiktoren *Sniffin' Sticks*, Spätabruf 1 und *PSQI*-Gesamtscore

Die Voraussetzung der Linearität wurde mittels Scatterplot überprüft und war gegeben. Multikollinearität war bei Betrachtung der Varianzinflationskoeffizienten nicht gegeben. Damit waren alle Voraussetzungen der multiplen linearen Regression erfüllt. Die Berechnung des multiplen linearen Regressionsmodells zeigte, dass das Modell eine Anpassungsgüte von $R^2 = .266$ (korrigiertes $R^2 = .24$) besitzt. Die Prädiktoren *Spätabruf 1*, *Sniffin' Sticks* und *PSQI*-Gesamtscore sagen das Kriterium *MMSE-Score* insgesamt statistisch signifikant voraus: $F(3, 86) = 10.37, p < .001$. Es ergaben sich folgende unstandardisierte Regressionskoeffizienten B , standardisierte Regressionskoeffizienten β und p-Werte, die in Tabelle 15 zusammengefasst werden:

4. Ergebnisse

Tabelle 15: *Multiple lineare Regression für Sniffin' Sticks, Spätabruf 1 und PSQI-Gesamtscore*

Prädiktor	B	β	p-Wert
<i>Sniffin' Sticks</i>	.29	.51	<.001
Spätabruf 1	.19	.03	.78
<i>PSQI-Gesamtscore</i>	.06	.14	.13

Die Beiträge von Spätabruf 1 sowie des *PSQI-Gesamtscores* zur Vorhersage des *MMSE-Scores* waren jeweils nicht signifikant.

4.6.4 Multiple lineare Regression für die Vorhersage des *MMSE-Scores* durch die Prädiktoren *Sniffin' Sticks*, Spätabruf 2 und *PSQI-Gesamtscore*

Die Voraussetzung der Linearität wurde mittels Scatterplot überprüft und war gegeben. Multikollinearität war bei Betrachtung der Varianzinflationskoeffizienten nicht gegeben. Damit waren alle Voraussetzungen der multiplen linearen Regression erfüllt. Die Berechnung des multiplen linearen Regressionsmodells mit drei Prädiktoren zeigte, dass das Modell eine Anpassungsgüte von $R^2 = .324$ (**korrigiertes $R^2 = .297$**) besitzt. Die Prädiktoren *Spätabruf 2*, *Sniffin' Sticks* und *PSQI-Gesamtscore* sagen das Kriterium *MMSE-Score* insgesamt statistisch signifikant voraus: $F(3, 77) = 12.29$, $p < .001$. Es ergaben sich folgende unstandardisierte Regressionskoeffizienten B, standardisierte Regressionskoeffizienten β und p-Werte, die in Tabelle 16 zusammengefasst werden:

Tabelle 16: *Multiple lineare Regression für Sniffin' Sticks, Spätabruf 2 und PSQI-Gesamtscore*

Prädiktor	B	β	p-Wert
<i>Sniffin' Sticks</i>	.24	.45	<.001
Spätabruf 2	.95	2.1	.041
<i>PSQI-Gesamtscore</i>	.06	.15	.13

4. Ergebnisse

Die Prädiktoren Spätabruf 2 und *Sniffin' Sticks* leisten jeweils einen statistisch signifikanten Beitrag zur Vorhersage des *MMSE*-Scores, der Beitrag des *PSQI*-Gesamtscores zur Vorhersage des *MMSE*-Scores war nicht signifikant.

Der Beitrag des *PSQI*-Gesamtscores war jeweils nicht signifikant, weswegen ein drittes lineares Regressionsmodell, unter dessen Nichtberücksichtigung, berechnet wurde. Die Berechnung des Modells mit den zwei Prädiktoren *Spätabruf 2* und *Sniffin' Sticks* zeigte, dass es eine Anpassungsgüte von $R^2 = .301$ (korrigiertes $R^2 = .287$) besitzt. Diese zwei Prädiktoren sagen das Kriterium *MMSE-Score* statistisch signifikant voraus: $F(2, 99) = 21.35$, $p < .001$. Es ergaben sich folgende unstandardisierte Regressionskoeffizienten B , standardisierte Regressionskoeffizienten β und p -Werte:

Tabelle 17: *Multiple lineare Regression für Sniffin' Sticks und Spätabruf 2*

Prädiktor	B	β	p-Wert
<i>Sniffin' Sticks</i>	.22	.386	< .001
Spätabruf 2	1.23	.273	.003

5. Diskussion

5.1 Vergleichbarkeit der Gruppen

Die verglichenen Gruppen unterschieden sich weder bezüglich ihres Alters, noch hinsichtlich ihrer Bildungsjahre signifikant voneinander. Für die grundsätzliche Vergleichbarkeit der Gruppen stellen das Alter und die Bildungsjahre in diesem Zusammenhang wichtige Größen dar, da das Alter einerseits als der bedeutendste Risikofaktor für die Inzidenz einer AD gilt und andererseits gezeigt werden konnte, dass eine höhere Anzahl an Bildungsjahren vor der Inzidenz der Erkrankung schützen soll (Sando et al. 2008). Bezüglich der prozentualen Geschlechterverteilung der Stichprobe lag, bei prozentual leicht erhöhtem Anteil weiblicher Teilnehmerinnen von 54.9 %, kein signifikant höherer Anteil eines Geschlechtes vor, womit die Gruppen grundsätzlich untereinander vergleichbar sind.

5.2 Eignung von Spätabruf 2 als neues Testinstrument

Zur Überprüfung der grundsätzlichen Eignung von Spätabruf 2 als neues Testinstrument sollte einerseits keine lineare Korrelation zwischen den Spätabrufen 1 und 2 vorliegen, um auszuschließen, dass die Abrufleistungen nicht einfach um den immer gleichen Faktor abnehmen. Dies könnte in diesem Zusammenhang darauf schließen lassen, dass bei verminderter Abrufleistung keine subtilen kognitiven Defizite vorlägen, sondern lediglich der zeitliche Abstand zwischen den beiden Abrufen für die Abnahme der Abrufleistungen im Rahmen des normalen Vergessens verantwortlich wäre.

Für die Kontrollgruppe liegt eine positive signifikante lineare Korrelation vor, für die Gruppen *SCD* und *MCI* konnte hingegen keine signifikante lineare Korrelation zwischen den Abrufleistungen gezeigt werden. Eine mögliche Interpretation dieses Ergebnisses ist, dass bei fortschreitender Abnahme kognitiver Leistungen im Kontext potentieller Vorstufen der Alzheimer-Demenz die Abnahme der Abrufleistungen nicht mehr linear verläuft und tatsächlich eine strukturelle Pathologie vorliegen könnte. Für gesunde Probanden, bei denen

5. Diskussion

eine signifikant positive Korrelation zwischen beiden Abrufen vorliegt, könnte die Abnahme der Abrufleistungen so durch den normalen Prozess des Vergessens zu erklären sein. Um diese Hypothese weiter zu untersuchen, könnte in zukünftigen Studien ein verzögerter Wortlistenabruf mit struktureller beziehungsweise funktioneller Bildgebung kombiniert werden, um tatsächlich vorliegende pathologische Veränderungen zeigen zu können.

Ferner wurde untersucht, ob die subjektive Schlafqualität die Abrufleistungen im Spätabruf 2 als unerwünschte Einflussgröße dahingehend beeinflusst, dass Probanden mit schlechter subjektiver Schlafqualität ebenfalls schlechtere Abrufleistungen im Spätabruf 2 produzieren. In der durchgeführten Split-half-Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Differenz $\Delta_{\text{Spätabruf}}$ aus Spätabruf 1 und Spätabruf 2 gezeigt werden, weshalb davon auszugehen ist, dass Individuen mit schlechter subjektiver Schlafqualität nicht automatisch schlechtere Abrufleistungen im Spätabruf 2 haben und die subjektive Schlafqualität daher in diesem Kontext nicht als Störfaktor zu werten ist. Auf die Eignung der subjektiven Schlafqualität als Marker kognitiver Degeneration wird im Folgenden näher eingegangen. Zusammenfassend erscheint die Erhebung von Spätabruf 2 als neues Testinstrument auf Grundlage der oben genannten Ergebnisse grundsätzlich sinnvoll.

5.3 Abrufleistungen

Für die gesamte Welch-ANOVA_{Spätabruf 1} zeigt sich ein $\eta^2 = .15$, was als große Effektstärke bezeichnet werden kann (Cohen 1988). Zusammen mit dem insgesamt signifikanten Ergebnis der Welch-ANOVA ist dies als praktische Bedeutsamkeit des Spätabrufes 1 zu werten. Hierbei sind jedoch besonders die Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen von Interesse. So zeigte die Betrachtung der Ergebnisse aus dem Games-Howell post-hoc Test, dass der Test einerseits hochsignifikant *MCI*-Patienten von Gesunden unterscheiden kann. Dies war jedoch bereits im Vorfeld zu vermuten, da für die *MCI*-Diagnose eine messbare Verschlechterung dieser kognitiven Domäne vorausgesetzt wird. Somit bestätigt der Spätabruf 1 zusätzlich, dass es sich tatsächlich um kognitiv leicht eingeschränkte Personen handeln muss. Es fanden sich andererseits signifikante Unterschiede zwischen *SCD* und *MCI*, was darauf hindeutet, dass Spätabruf 1 nicht zwischen Gesunden und *SCD* unterscheiden kann. Mit einer Effektstärke von $d_{\text{Cohen}}(\text{KG-MCI}) = .91$ und $d_{\text{Cohen}}(\text{SCD-MCI}) = .80$, lassen sich zwischen diesen Gruppen große Effektstärken beobachten (Cohen 1988), was gemeinsam mit den signifikanten Gruppenvergleichen zusätzlich für die praktische Bedeutsamkeit dieses Tests für

5. Diskussion

die Unterscheidung von *MCI*-Patienten, Gesunden und Patienten mit *SCD* sprechen könnte. Zwischen der Kontrollgruppe und *SCD* ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede beobachten. Mit einer Effektstärke von $d_{\text{Cohen}} (\text{KG-SCD}) = .11$, lässt sich hier zudem nach Cohen kein relevanter Effekt beobachten. Dieses Ergebnis bestätigt somit den ersten Teil der Hypothese, wonach im Spätabruf 1 keine signifikanten Unterscheide zwischen Gesunden und *SCD* vorliegen.

Für die statistische Analyse der primären Outcomevariable Spätabruf 2 fehlten die Daten von 9 Teilnehmern für Spätabruf 2, wodurch die Vergleichbarkeit mit anderen Outcomevariablen unter Umständen verzerrt sein könnte, da unterschiedliche Stichproben(-größen) miteinander verglichen wurden. Andererseits könnte es aber auch zu einer falsch-positiven Verzerrung der Ergebnisse kommen, würde man sie von der Analyse komplett ausschließen. Aufgrund der ungefähr gleichen Anzahl fehlender weiblicher und männlicher Teilnehmer sowie des ähnlichen durchschnittlichen Alters, wird, trotz der oben genannten Stichpunkte, eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse angenommen. Im nächsten Schritt wurde auf vorliegende Mittelwertunterschiede für Spätabruf 2 überprüft. Für die gesamte $ANOVA_{\text{Spätabruf 2}}$ zeigt sich ein $\eta^2 = .14$, was als große Effektstärke bezeichnet werden kann (Cohen 1988). Zusammen mit dem insgesamt signifikanten Ergebnis der $ANOVA$ ist dies als praktische Bedeutsamkeit des Spätabrufes 2 zu werten. Hierbei sind jedoch ebenfalls die Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen von Interesse. So zeigte die Betrachtung der Ergebnisse aus dem Tukey-Kramer post-hoc Test, dass der Test einerseits hochsignifikant *MCI*-Patienten von Gesunden unterscheiden kann. Dies war jedoch, wie für den Spätabruf 1, bereits im Vorfeld zu vermuten, da für die *MCI*-Diagnose eine messbare Verschlechterung dieser kognitiven Domäne vorausgesetzt wird. Es fanden sich andererseits signifikante Unterschiede zwischen *SCD* und *MCI*. Mit einer Effektstärke von $d_{\text{Cohen}} (\text{KG-MCI}) = .95$ und $d_{\text{Cohen}} (\text{SCD-MCI}) = .60$, lassen sich zwischen diesen Gruppen einerseits eine große und eine mittlere Effektstärke beobachten (Cohen 1988), was gemeinsam mit den signifikanten Gruppenvergleichen zusätzlich für die praktische Bedeutsamkeit dieses Tests für die Unterscheidung von *MCI*-Patienten, Gesunden und Patienten mit *SCD* sprechen könnte. Zwischen der Kontrollgruppe und *SCD* ließen sich jedoch ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beobachten. Mit einer Effektstärke von $d_{\text{Cohen}} (\text{KG-SCD}) = .44$, lässt sich hierbei nach Cohen ein kleiner Effekt beobachten. Dieses Ergebnis bestätigt somit die derzeitige Datenlage, wonach bislang kein Test zur zuverlässigen Differenzierung dieser beiden Gruppen vorliegt (Witt et al. 2012).

5. Diskussion

Anhand der oben genannten Ergebnisse kann nicht gezeigt werden, dass der Spätabruf 2 aussagekräftiger als Spätabruf 1 zur Detektion kognitiver Defizite ist.

Hierfür kommen zahlreiche Gründe in Frage: Zu Beginn der vorliegenden Studie, existierten einerseits noch keine einheitlichen *SCD*-Kriterien (Jessen et al. 2014), weswegen die Einteilung in die *SCD*-Gruppe für die vorliegende Arbeit rückblickend fehlerbehaftet bzw. mit mangelnder Güte erfolgt sein könnte. So ist es vorstellbar, dass einige Individuen aus der *SCD*-Gruppe tatsächlich der gesunden Population zuzuordnen wären und daher keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen feststellbar sind. Dies ist nicht zuletzt der Tatsache geschuldet, dass die *SCD* Gruppe generell eine sehr heterogene Gruppe darstellt, deren erlebte kognitive Einbußen tatsächlich mit einer vorliegenden neuronalen Degeneration vergesellschaftet, aber auch Ausdruck psychologischer Komponenten wie beispielsweise Ängsten und Selbstzweifeln sein können, welche jedoch Bestandteil des physiologischen kognitiven Alterns sind.

Andererseits ist es möglich, dass die Wortlistenaufgabe aus der *CERAD-Plus* Testbatterie ein ungeeignetes Testinstrument zur Detektion von subtilen kognitiven Defiziten darstellt und man in diesem Zusammenhang auf anspruchsvollere Wortlistenaufgaben, wie beispielsweise den *CVLT* (Delis et al. 1988) zurückgreifen sollte. Alternativ könnte man den Zeitpunkt des Spätabrufes verändern, d.h. diesen beispielsweise später (Witt et al. 2012) durchführen. Ein weiterer wichtiger Punkt wäre, dass für die vorliegende Studie keinerlei Biomarker erhoben, oder bildgebende Verfahren angewandt wurden, diese jedoch von den neuesten Forschungskriterien für das *MCI* (Albert et al. 2011) und *SCD* (Jessen et al. 2014) vermehrt zur sicheren Klassifizierung von Risikogruppen gefordert werden. Zusammengefasst könnte daher eine teils unzureichende Methodik für das vorliegende insignifikante Ergebnis mitverantwortlich sein. Die Effektstärke zwischen diesen beiden Gruppen mit einem d_{Cohen} (*KG-SCD*) = 44 ist als kleiner Effekt zu interpretieren (Cohen 1988). Diese Art der Interpretation ist jedoch generell mit Vorsicht anzuwenden, da diese explizit für die Sozialwissenschaften, mit traditionell kleineren Effektstärken, publiziert wurde und somit eine direkte Übertragung auf medizinische Fragestellungen nicht sicher möglich ist. Eine andere Interpretationsmöglichkeit würde diese Effektstärke als „im Bereich des erwünschten Effekts“ (Hattie 2009) klassifizieren. Hattie wiederum beruft sich dabei auf 800 Metaanalysen über Lerneffekte innerhalb des Bildungssystems, was ebenfalls keine direkte Übertragung auf medizinische Fragestellungen erlaubt, dem Sachverhalt einer Wortlistenlernaufgabe dabei jedoch grundsätzlich näherkommt. Betrachtet man daher diese Effektstärke zusammen mit dem Wert $p(\text{KG-SCD}) = .18$ des Tukey-Kramer post-hoc Tests, so erscheint es möglich, dass

5. Diskussion

die vorhandene Stichprobengröße zu klein sein könnte, um signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Individuen mit *SCD* nachzuweisen. Demnach ist es auch nicht ausgeschlossen, dass signifikante Unterschiede tatsächlich vorhanden sein könnten und mit Hilfe verbesserter Methodik, im Sinne der bereits genannten aktuellen Einteilungskriterien, der Auswahl anspruchsvollerer Wortlistenaufgaben, der zusätzlichen Erhebung von Biomarkern, sowie einer größeren Stichprobe gezeigt werden könnten. Der Spätabruf 2 kann im klinischen Alltag dennoch von Nutzen sein, da er für praktizierende Ärzte im Setting einer Gedächtnissprechstunde eine zusätzliche Hilfe bei der erschwerten Differenzialdiagnose, vor allem hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Patienten mit *SCD* und *MCI*, sein könnte. Zu diesem Zweck kann die unter Kapitel 4.5 berechnete multiple lineare Regression herangezogen werden, auf die jedoch später genauer eingegangen werden soll.

5.4 Olfaktion

In der *Sniffin' Sticks* Testung zur Überprüfung der Olfaktion zeigt sich für die gesamte Welch-ANOVA ein statistisch signifikantes Ergebnis und eine Effektstärke $\eta^2 = .20$, was einer großen Effektstärke (Cohen 1988) entspricht. Die Ergebnisse des Games-Howell post-hoc Testes zeigen dabei einerseits, dass hinsichtlich der olfaktorischen Funktionen hochsignifikante Unterschiede zwischen Gesunden und *MCI* bestehen. Zusammen mit einem $d_{\text{Cohen}} (\text{KG-MCI}) = 1.08$ spricht dies für einen praktisch bedeutsamen Test zur Differenzierung von Gesunden und *MCI*-Patienten. Damit wird die aktuelle Datenlage, die Riechtests als potentielle Marker der neurodegenerativer Prozesse im Kontext einer AD postuliert (Devanand et al. 2008), bestätigt. Die Datenlage hierfür verbleibt jedoch kontrovers, da Ergebnisse einzelner anderer Studien keinen solchen Zusammenhang finden konnten (Laakso et al. 2009). Es fanden sich außerdem hochsignifikante Unterschiede zwischen *SCD* und *MCI* mit einem $d_{\text{Cohen}} (\text{SCD-MCI}) = 1.06$, was ebenfalls die praktische Bedeutsamkeit dieses Tests für die Differenzierung von *SCD* und *MCI* unterstreicht und die Vermutung nahelegt, dass zwischen diesen beiden Gruppen strukturelle Unterschiede innerhalb der entorhinalen Strukturen für die Abnahme des Riechvermögens verantwortlich sein könnten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesunden und *SCD* gefunden werden und auch die geringe Effektstärke von $d_{\text{Cohen}} (\text{KG-SCD}) = .28$ (Cohen 1988, Hattie 2009) zwischen Gesunden und *SCD* spricht nicht dafür, dass es sich für die Unterscheidung dieser beiden Gruppen um einen praktisch bedeutsamen Test handelt. Es kommen mehrere Gründe

5. Diskussion

für die fehlenden Unterschiede zwischen Gesunden und *SCD* in Frage. Einerseits könnte das nicht signifikante Ergebnis ebenfalls anhand der möglicherweise unzureichenden Methodik erklärt werden. So würden auch bei dieser Fragestellung Alzheimer-spezifische Biomarker womöglich einen sehr nützlichen Beitrag zur korrekten Auswahl und Gruppeneinteilung der Probanden leisten. Außerdem ist es möglich, dass der in der vorliegenden Studie angewandte Riechtest zur Differenzierung dieser beiden Gruppen unzureichend ist, d.h. durch eine beispielsweise größere Anzahl an Gerüchen anspruchsvoller gestaltet werden müsste, um tatsächlich vorhandene Unterschiede aufzeigen zu können. So könnte in zukünftigen Studien alternativ auf den *UPSIT* (Doty et al. 1984) zurückgegriffen werden, welcher über 40 Items verfügt. Ein weiterer wichtiger Grund für dieses nicht signifikante Ergebnis und die nur sehr geringe Effektstärke zwischen Gesunden und *SCD* könnte jedoch auch der natürliche Verlauf der kognitiven Degeneration im Kontext der Alzheimer-Erkrankung sein. Wie bereits zuvor erwähnt, handelt es sich bei der AD um eine Kontinuum-Erkrankung (Dubois et al. 2016), bei der davon ausgegangen wird, dass die Neurodegeneration einen gewissen Schwellenwert überschreiten muss, bevor die klinische Manifestation der Erkrankung auftritt (Sperling et al. 2011). Ohne Biomarkerstatus kann daher nicht ausreichend evaluiert werden, ob bei den getesteten *SCD*-Patienten überhaupt Alzheimer-relevante Prozesse vorhanden sind und dementsprechend aktiv ablaufen. Wäre dies der Fall, aber die Schwelle, ab der mit einer klinischen Manifestation erster Symptome zu rechnen ist jedoch (noch) nicht erreicht, so könnte dies eine durchaus plausible Erklärung für das Fehlen von Unterschieden zwischen Gesunden und *SCD* sein. In diesem Zusammenhang wäre daher eine Langzeitbeobachtung der olfaktorischen Funktionen von Gesunden und *SCD* besonders interessant. Insgesamt kann der *Sniffin' Sticks* Test aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, ähnlich wie der Spätabruf 2 nützliche Zusatzinformation für die Differenzialdiagnose eines *MCI* liefern und somit in die Entscheidungsfindung bei erschwerter Differentialdiagnose miteinbezogen werden.

5.5 Subjektive Schlafqualität

Für die gesamte *ANOVA* zeigt sich insgesamt ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis und eine Effektstärke $\eta^2 = .06$, was einer mittelgroßen Effektstärke (Cohen 1988) entspricht. Dieses Ergebnis bestätigt somit nicht die Ergebnisse ähnlicher Studien, welche beeinträchtigte subjektive Schlafqualität mit kognitiven Defiziten assoziieren konnten (Hita-Yanez et al. 2013). Zwischen den beiden Gruppen *SCD* und der Kontrollgruppe wurde das Signifikanzniveau = .05 mit einem Wert $p(\text{SCD-MCI}) = .087$ jedoch knapp verfehlt. Es liegt

5. Diskussion

zwischen diesen beiden eine Effektstärke von $d_{\text{Cohen}} (SCD-MCI) = .54$ vor, was entweder einem mittelgroßen (Cohen 1988), oder einem angestrebten (Hattie 2009) Effekt entspricht. Dies legt die Vermutung nahe, dass auch hier die Stichprobengröße zu klein sein könnte, um möglicherweise vorhandene Unterschiede der subjektiven Schlafqualität zwischen *SCD* und Gesunden statistisch signifikant nachweisen zu können. Neben den hier bereits genannten Argumenten könnte auch bei der subjektiven Schlafqualität der Verlauf des Alzheimer-Kontinuums eine mögliche Erklärung für das Fehlen von Unterschieden zwischen Gesunden und *SCD* sein. So kann auch hier ohne eindeutigen Biomarkerstatus nicht ausgeschlossen werden, dass bereits Alzheimer-spezifische Prozesse ablaufen, diese jedoch (noch) nicht messbar die Schlafqualität beeinträchtigen, was bereits in vergangenen Studien gezeigt werden konnte (Roh et al. 2012). Umgekehrt könnte die beeinträchtigte Schlafqualität ebenfalls (noch) zu subtil sein, um Alzheimer-spezifische Krankheitsprozesse in Richtung kognitiver Degeneration zu beeinflussen, was ebenfalls bereits gezeigt wurde (Ooms et al. 2014). Andererseits kann hier ebenfalls mit den bereits zuvor beschriebenen methodischen Aspekten argumentiert werden, um die fehlenden Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zu erklären. Des Weiteren könnte auch bei dieser Fragestellung die Heterogenität der *SCD*-Gruppe eine wichtige Rolle bei dem Zustandekommen dieses Ergebnisses spielen, da bei Individuen mit subjektiven Defiziten beispielsweise auch Ängste vor der Entwicklung einer AD zu einer subjektiv schlechten Schlafqualität beitragen könnten. Ein weiterer Grund könnte auch die Unterlegenheit des *PSQI*-Gesamtscores zur Messung von Defiziten der Schlafqualität gegenüber objektiven Methoden sein, welche nach wie vor den Goldstandard zur Messung der Schlafqualität darstellen, in der Durchführung jedoch ungleich aufwendiger sind. Defizite der Schlafqualität könnten bei diesen Gruppen daher möglicherweise zu subtil sein, um von einem rein subjektiven Testinstrument erkannt zu werden. Dieses Ergebnis kann die Erkenntnisse anderer Studien, welche rein subjektive Gedächtnisdefizite mit beeinträchtigter subjektiver Schlafqualität assoziieren konnten (Kang et al. 2015), somit nicht bestätigen. Zwischen Gesunden und *MCI* ließen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Mit einem $d_{\text{Cohen}} (KG-MCI) = .52$ lag hier eine ähnliche, wengleich kleinere Effektstärke vor. Weiterhin ist zu bedenken, dass es sich bei dem hier untersuchten *PSQI* um einen Gesamtscore handelt und dieser als Globalmaß somit nicht dafür konzipiert wurde, um die genaue Beschaffenheit einzelner Schlafqualitätsdomänen detailliert abzubilden, sondern eine Übersicht über die subjektive Schlafqualität eines Individuums zu geben. Teilnehmer, die beispielsweise eine oder mehrere auffällig schlechte Unterkomponenten der subjektiven Schlafqualität aufweisen, können so unter Umständen

5. Diskussion

trotzdem ein unauffälliges Gesamtergebnis erzielen, womit die realen Gegebenheiten verzerrt sein können.

5.6 Zusammenhänge und multiple Regressionsanalyse

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Abrufleistungen im Spätabruf 1 beziehungsweise Spätabruf 2 und dem *PSQI*-Gesamtscore als Maß für die subjektive Schlafqualität. Aufgrund dieses Ergebnisses konnte nicht gezeigt werden, dass die Funktion des verbal-episodischen Gedächtnisses beim verzögerten Abruf einer gelernten Wortlistenaufgabe, oder bei deren Abruf nach 24 Stunden, durch die subjektiv empfundene Schlafqualität der vergangenen vier Wochen beeinflusst wird und umgekehrt. Im Gegensatz zu Studien, die bereits Zusammenhänge zwischen schlechter subjektiver Schlafqualität und kognitiven Defiziten (Kang et al. 2015), sowie erhöhte Konversionsraten in eine AD bei gestörtem Schlaf zeigen konnten (Hahn et al. 2014), bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diese Erkenntnisse nicht. Dennoch kann das Fehlen eines Zusammenhanges nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da der *PSQI*-Gesamtscore, wie bereits zuvor diskutiert, als Globalmaß der subjektiven Schlafqualität hierfür möglicherweise ungeeignet sein könnte. Außerdem sind bei der Bearbeitung des Fragebogens Verzerrungen möglich, da nicht garantiert werden kann, dass der Schlaf der letzten Nacht bei der Beantwortung der Fragen für die Studienteilnehmer präsenster war, als die Nächte der vergangenen vier Wochen. Ferner sind Fehler bei der Bearbeitung durch mangelndes Verständnis der einzelnen Fragen möglich, welche durch Beaufsichtigung und Hilfestellung während des Ausfüllens womöglich vermeidbar gewesen wären. Bei künftigen Studien könnten alternativ Zusammenhänge zwischen der subjektiven Schlafqualität aus der Nacht vor dem unerwarteten telefonischen Spätabruf und dessen Leistungen überprüft werden, um so eine mögliche vorliegende positive Korrelation zwischen subjektiver Schlafqualität und der Funktion des verbal-episodischen Gedächtnisses aufzeigen zu können.

Im Gegensatz dazu ergab sich für die Korrelation zwischen dem Spätabruf 1 und der Olfaktion eine signifikant-positive und für die Korrelation zwischen dem Spätabruf 2 und der Olfaktion eine hochsignifikante positive Korrelation. Diese Ergebnisse legen einerseits die Vermutung nahe, dass ein Wortlistenabruf nach 24 Stunden subtile Defizite im verbal-episodischen Gedächtnis besser aufdecken könnte als ein früher Spätabruf, da ein stärkerer Zusammenhang zwischen ihm und einem weiteren potentiellen Marker der Neurodegeneration besteht. Sie könnten andererseits jedoch auch besagen, dass entweder die

5. Diskussion

olfaktorische Funktion eines Individuums abnimmt, wenn die Leistungen des verbal-episodischen Gedächtnisses beeinträchtigt sind, oder umgekehrt. Hierfür könnte aber auch ein bisher gänzlich unbekannter moderierender Faktor verantwortlich sein, weswegen zu diesem Zeitpunkt keine kausale Schlussfolgerung zu diesen Ergebnissen erfolgen kann. Bislang lag keine Studie vor, die eine Assoziation eines unerwarteten verzögerten Abrufes einer Wortlistenaufgabe mit olfaktorischen Funktionen belegen konnte. Dadurch wird die aktuelle Datenlage, die beeinträchtigte olfaktorische Funktionen als potentiellen Marker der Neurodegeneration im Kontext der AD postuliert (Wilson et al. 2007, Schubert et al. 2008, Conti et al. 2013), weiter bestätigt. Ein kausaler Zusammenhang dieser Marker könnte jedoch aufgrund der Tatsache, dass olfaktorische Defizite bereits sehr früh im Kontext einer AD auftreten (Christen-Zaech et al. 2003), die Erkrankung sich neuropathologisch früh in entorhinalen Strukturen manifestiert (Braak and Braak 1991) und erhöhte Konversionsraten in eine AD bei olfaktorischer Beeinträchtigung beobachtet wurden (Wilson et al. 2009, Roberts et al. 2016) zumindest vermutet werden.

Betrachtet man die Ergebnisse aus der multiplen linearen Regression der drei Prädiktoren Spätabruf 1, *Sniffin' Sticks* und *PSQI*-Gesamtscore zur Vorhersage des *MMSE*-Scores (Folstein et al. 1975), ergeben sich weitere Erkenntnisse, die auf die bessere Eignung des Spätabrufes 2 zur Vorhersage von Defiziten des episodischen Gedächtnisses hindeuten:

Das lineare Regressionsmodell, das aus dieser Berechnung hervorgeht, zeichnet sich mit einem korrigierten $R^2 \approx .24$ durch eine mittlere Anpassungsgüte (Cohen 1988) aus. Aufgrund des nicht signifikanten und geringen Gesamtbeitrages des Spätabrufes 1 (Regressionskoeffizient

$B = .19$, $p = .78$) zur Varianzaufklärung, kann nicht gezeigt werden, dass der Spätabruf 1, welcher einige Minuten nach dem Lernen einer Wortlistenaufgabe in drei Durchgängen stattfindet, einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage von kognitiven Defiziten leistet. Anhand dieses Ergebnisses liegt die Vermutung nahe, dass dieser Marker zur Detektion subtiler und früh vorhandener kognitiver Defizite des verbal-episodischen Gedächtnisses ungeeignet ist.

Aus dem linearen Regressionsmodell, welches mit den Prädiktoren Spätabruf 2, *Sniffin' Sticks* und *PSQI*-Gesamtscore berechnet wurde, geht ein korrigiertes $R^2 \approx .297$ hervor. Dies entspricht einer hohen Anpassungsgüte beziehungsweise Varianzaufklärung des gesamten Modells (Cohen 1988). Der Beitrag des Spätabrufes 2 zur Varianzaufklärung war, im Gegensatz zu Spätabruf 1, signifikant (Regressionskoeffizient $B = .95$, $p = .041$). Dieses Ergebnis muss im bisherigen Kontext so interpretiert werden, dass der Spätabruf 2 nach 24

5. Diskussion

Stunden dem frühen Wortlistenabruf (Spätabruf 1) als Testinstrument zur Detektion kognitiver Defizite überlegen und dessen Erhebung als Testinstrument grundsätzlich sinnvoll erscheint, da dessen Abrufleistungen weder von schlechter subjektiver Schlafqualität beeinflusst werden, noch deren einfache lineare Abnahme nach 24 Stunden gezeigt werden konnte.

Es wurde zudem ein drittes Modell berechnet, welches lediglich die Olfaktion und den Spätabruf 2 als Prädiktoren des *MMSE*-Scores beinhaltet, da in beiden zuvor berechneten Modellen kein Einfluss des *PSQI*-Gesamtscores auf die Varianzaufklärung gezeigt werden konnte. Hierbei ließ sich wiederum eine leichte Erniedrigung des korrigierten $R^2 \approx .287$ beobachten, was auf eine nochmals leicht verringerte Varianzaufklärung durch dieses Modell hindeutet. Der *PSQI*-Gesamtscore unterdrückt somit nachweislich die Varianzaufklärung für ein Modell, in dem er mit den Prädiktoren Spätabruf 1 und *Sniffin' Sticks* den *MMSE*-Score vorhersagen soll und ist in diesem Kontext als schlechter Prädiktor mit schwachem, nicht signifikantem Einfluss für die Vorhersage des *MMSE*-Scores (Folstein et al. 1975) zu bezeichnen. In dem zweiten Modell, berechnet aus den Prädiktoren Spätabruf 2, *Sniffin' Sticks* und *PSQI*-Gesamtscore bleibt sein Einfluss zwar weiterhin nicht signifikant, jedoch erhöht sich die Varianzaufklärung des Modells und ist, verglichen mit dem dritten Modell, welches ohne den *PSQI*-Score berechnet wurde, im zweiten Modell am höchsten. Dieses Ergebnis könnte einerseits besagen, dass subjektive Schlafqualität im Kontext eines Spätabrufes nach 24 Stunden tatsächlich eine Einflussgröße für eine beginnende kognitive Degeneration sein könnte. Der nicht signifikante Einfluss des *PSQI* auf die Vorhersage des *MMSE*-Scores könnte wiederum methodenbedingt erklärbar sein, da es sich einerseits um einen Globalparameter, andererseits um ein möglicherweise zu undifferenziertes Instrument zur Erfassung subjektiver Schlafqualität handeln könnte. Andererseits könnte dieses Ergebnis jedoch auch der Tatsache geschuldet sein, dass der Einfluss der beiden anderen Variablen *Sniffin' Sticks* und Spätabruf 2 nicht so groß ist wie erwartet und sich deren Einfluss erst durch das Vorhandensein des *PSQI*-Gesamtscores als dritte Variable verzerrt verstärkt. Dieses Ergebnis könnte ferner ebenfalls einem moderierenden Faktor, wie einer heterogenen, beispielsweise unruhigen, Testsituation geschuldet sein, da die Bearbeitung der Schlaffragebögen nicht unter standardisierten Bedingungen, sondern vorwiegend in der Häuslichkeit sowie ohne professionelle Anleitung erfolgte. Dieser potentielle Störfaktor könnte letztendlich negative Auswirkungen auf das subjektive Empfinden der Schlafqualität haben und daher zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse beitragen.

5. Diskussion

Olfaktorische Funktionen und die Abrufleistungen im Spätabruf 2 hingegen, sind als gute Prädiktoren für die Vorhersage des *MMSE*-Scores zu werten. Für die olfaktorischen Funktionen beträgt in diesem Modell der Regressionskoeffizient $B = .22$, was besagt, dass für jeden korrekt erkannten Geruch im *Sniffin' Sticks*-Test der *MMSE*-Score um diesen Betrag ansteigt. Für die Leistungen im Spätabruf 2 betrug der Regressionskoeffizient $B = 1.23$, womit durch jedes korrekt abgerufene Wort im Spätabruf 2 ein Anstieg des *MMSE*-Scores um diesen Betrag erklärt werden kann. Vergleicht man nun den Einfluss dieser beiden Prädiktoren auf die Vorhersage, so muss der standardisierte Regressionskoeffizient β der beiden Prädiktoren betrachtet werden. Es zeigte sich, dass die beiden standardisierten Regressionskoeffizienten $\beta_{\text{Spätabruf 2}} = .273$ und $\beta_{\text{Sniffin' Sticks}} = .386$ betragen und *Sniffin' Sticks* somit den größeren Einfluss auf die Vorhersage des *MMSE*-Scores (Folstein et al. 1975) besitzt. Zusammenfassend besitzt also ein Modell, das aus den Prädiktoren Spätabruf 2, *Sniffin' Sticks* und *PSQI*-Gesamtscore besteht, die höchste Anpassungsgüte und Varianzaufklärung des *MMSE*-Scores und legt daher die Vermutung nahe, dass die Kombination drei unterschiedlicher, potentieller Marker der Neurodegeneration den höchsten diagnostischen Wert zur Vorhersage kognitiver Defizite hat. Dieses Ergebnis bestätigt außerdem die Vermutung, dass ein Wortlistenabruf nach 24 Stunden potentiell zur Differenzierung möglicher klinischer Vorstadien im Kontext der AD beitragen kann. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass ein Wortlistenabruf nach 24 Stunden den *MMSE*-Score, welcher in der vorliegenden Studie stellvertretend für kognitive Defizite herangezogen wurde, besser vorhersagen kann als ein verzögerter Abruf am Tag der neuropsychologischen Testung. Es unterstreicht andererseits die Daseinsberechtigung olfaktorischer Tests zur Detektion früher kognitiver Defizite. Aus neuropsychologischer Sicht bestätigt dieses Ergebnis außerdem, dass Aufgaben, die das verbal-episodische Gedächtnis überprüfen ein gutes Instrument zur Detektion kognitiver Degeneration darstellen (Belleville et al. 2014). Wenn durch künftige Studien zudem die sichere und einfache Differenzierung von Gesunden und Individuen mit *SCD* mittels besserer neuropsychologischer Testungen gelingen würde, so könnte dies einen bedeutenden Schritt in Richtung eines AD-Screenings markieren, wengleich an dieser Stelle auf die Notwendigkeit entsprechender Langzeitbeobachtungen hingewiesen werden muss.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit sollte anhand der Anzahl korrekt erinnerter Wörtern in einem unerwarteten telefonischen Spätabruf einer Wortlistenaufgabe nach 24 Stunden (Spätabruf 2), verglichen mit denen in einem frühen Wortlistenabruf (Spätabruf 1), sowie anhand eines Screening-Riechtests und eines Gesamtscores zur subjektiven Schlafqualität ein Beitrag zur besseren Abgrenzung subjektiv-kognitiv beeinträchtigter Patienten (*SCD*) zu Gesunden geleistet werden. Hierfür wurden insgesamt 138 Probanden aus der gemeinsamen Gedächtnissprechstunde der Universitätsklinik für Neurologie und des DZNE rekrutiert, wobei die Daten von 113 Probanden analysiert werden konnten. Diese 113 Probanden wurden hierfür in drei Gruppen eingeteilt, von denen 33 als Kontrollgruppe (KG) fungierten, 46 Probanden subjektiv-kognitive Einschränkungen (*SCD*) zeigten und bei 34 Probanden eine leichte kognitive Beeinträchtigung (*MCI*) vorlag. Alle Teilnehmer erhielten eine neuropsychologische Testung mittels *CERAD-Plus* Testbatterie, einen *Sniffin' Sticks*-Test und einen Fragebogen zur Selbstevaluation der subjektiven Schlafqualität. Nach 24 Stunden erfolgte schließlich ein unerwarteter telefonischer Spätabruf der am Vortag gelernten Wortlistenaufgabe.

Bezüglich demographischer Parameter wie des Alters, der Bildungsjahre und der Geschlechterverteilung, war die Vergleichbarkeit dieser drei Gruppen gewährleistet. Es zeigte sich, dass im Spätabruf 2, ebenso wie im Spätabruf 1 nicht zwischen Gesunden und subjektiv-kognitiv beeinträchtigten Personen unterschieden werden konnte. Zur Detektion kognitiver Defizite erscheint der Spätabruf 2 dem Spätabruf 1 als Testinstrument insgesamt überlegen zu sein. Keines der drei Testinstrumente war alleine in der Lage, zwischen Gesunden und subjektiv-kognitiv eingeschränkten Probanden zu unterscheiden. In der linearen Regressionsanalyse besitzt die Kombination der drei Prädiktoren *Sniffin' Sticks*, Spätabruf 2 und *PSQI*-Gesamtscore besitzt die beste Anpassungsgüte zur Vorhersage kognitiver Defizite. Es lag zudem eine positive Korrelation zwischen dem Spätabruf 2 und der Olfaktion vor. Besonders der Spätabruf 2 und der Screening-Riechtest erwiesen sich aufgrund multipler linearer Regressionsanalysen als gute Tests zur Abgrenzung von *MCI*-Patienten und Gesunden, sowie zur Vorhersage des *Mini Mental State* Ergebnisses als Globalmaß der

6. Zusammenfassung und Ausblick

kognitiven Funktion. Für neuropsychologisch nicht eindeutige Fälle von *SCD* bzw. *MCI* wird daher empfohlen diese beiden Tests bei der Diagnosestellung zu berücksichtigen. Für zukünftige Studien wäre insbesondere eine besser an aktuelle Forschungskriterien angepasste Methodik wünschenswert. So sollten vor allem Alzheimer-spezifische Liquor-Proteine bestimmt und etablierte bildgebende Verfahren angewendet werden, um Risikopersonen und -gruppen bestmöglich identifizieren zu können und diese den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten neuropsychologischen Testungen zu unterziehen. Außerdem wären anspruchsvollere, d.h. umfangreichere Wortlistenaufgaben zur Detektion der vermuteten subtilen kognitiven Defizite des verbal-episodischen Gedächtnisses zwischen Gesunden und *SCD* das womöglich adäquatere Testinstrument. Gleiches gilt für die Screening-Riechtests, bei denen möglicherweise ebenfalls auf umfangreichere Varianten zurückgegriffen werden sollte. Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zufolge sollte die subjektive Schlafqualität als potentieller Marker kognitiver Degeneration verlassen bzw. durch objektive Methoden zur Messung der Schlafqualität, insbesondere bei voranschreitender kognitiver Degeneration, ersetzt werden. Interessant wäre unter Berücksichtigung der bereits genannten Punkte eine Studie, die die Funktionen des verbal-episodischen Gedächtnisses, der Olfaktion und der (objektiven) Schlafqualität unter Kenntnis des Biomarker-Status im Kontext einer Alzheimer-Demenz überprüft, da hiermit der Frage nachgegangen werden könnte, ob mit diesen Markern tatsächlich Unterschiede zwischen der postulierten Risikogruppe *SCD* und Gesunden gezeigt werden können, oder ob diese zugunsten anderer, möglicherweise passenderer Testinstrumente verlassen werden sollten, um diese potentielle Risikogruppe in Zukunft mit einfachen diagnostischen Mitteln von Gesunden abgrenzen zu können. Im Anschluss an die vorliegende Studie ist zudem eine Langzeitbeobachtung geplant, bei der nach einem Zeitraum von ungefähr sechs Jahren analysiert werden könnte, ob sich bei diesen Patienten ausgeprägtere kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zu früheren unerwarteten telefonischen Spätabrufen entwickelt haben. Auf diese Art könnte ein Beitrag zur Differenzierung zwischen *SCD*-Patienten mit tatsächlich vorliegenden kognitiven Defiziten und solchen mit rein subjektiver Beeinträchtigung geleistet werden. Der Spätabruf 2 könnte in Zukunft somit möglicherweise objektiv zwischen diesen individuellen Unterschieden differenzieren. Würden sich solche Unterschiede tatsächlich zeigen, wäre dies vor dem Hintergrund künftig womöglich verfügbarer therapeutisch-interventioneller Optionen, im Sinne der Sekundärprävention der Alzheimer-Demenz, ein bedeutender Schritt in Richtung einer konkreten Indikationsstellung für die Therapie dieser Patienten.

7. Literatur

1. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 12. 459–509 (2016).
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 7. 270–279 (2011).
3. Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL: Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*. 56. 924–935 (2007).
4. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of neurology*. 61. 661–666 (2004).
5. Atkinson RC, Shiffrin RM: Human memory. A proposed system and its control processes (1968).
6. Atkinson RC, Shiffrin RM: The control of short-term memory. *Scientific American*. 225. 82–90 (1971).
7. Belleville S, Fouquet C, Duchesne S, Collins DL, Hudon C: Detecting early preclinical Alzheimer's disease via cognition, neuropsychiatry, and neuroimaging: qualitative review and recommendations for testing. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 42 Suppl 4. S375-82 (2014).
8. Bloom GS: Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA neurology*. 71. 505–508 (2014).
9. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD: Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 26. 627–645 (2011).
10. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 82. 239–259 (1991).
11. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K: Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 70. 960–969 (2011).
12. Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M: Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *The Laryngoscope*. 114. 733–737 (2004).
13. Brandt J: The hopkins verbal learning test. Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clinical Neuropsychologist*. 5. 125–142 (1991).
14. Branger P, Arenaza-Urquijo EM, Tomadesso C, Mezenge F, Andre C, Flores R de, Mutlu J, La Sayette V de, Eustache F, Chetelat G, Rauchs G: Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiology of aging*. 41. 107–114 (2016).

7. Literatur

15. Brown BM, Rainey-Smith SR, Villemagne VL, Weinborn M, Bucks RS, Sohrabi HR, Laws SM, Taddei K, Macaulay SL, Ames D, Fowler C, Maruff P, Masters CL, Rowe CC, Martins RN: The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep*. 39. 1063–1068 (2016).
16. Buysse DJ, Reynolds CF3, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 28. 193–213 (1989).
17. Cheng Y-W, Chen T-F, Chiu M-J: From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 13. 491–498 (2017).
18. Christen-Zaech S, Kraftsik R, Pilleveit O, Kiraly M, Martins R, Khalili K, Miklossy J: Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 30. 20–25 (2003).
19. Cohen J: *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. pp. XXI, 567 S. Erlbaum. Hillsdale NJ u.a. (1988).
20. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiology of aging*. 19. 109–116 (1998).
21. Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, Zanetti M, Liberini P, Padovani A, Rozzini L: Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 28. 391–399 (2013).
22. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G: Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 203. 255–264 (2013).
23. Crane PK, Doody RS: Donepezil treatment of patients with MCI. A 48-week randomized, placebo- controlled trial. *Neurology*. 73. 1514-5; author reply 1515-6 (2009).
24. Cummings JL: The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 48. S10-6 (1997).
25. Delaère P, He Y, Fayet G, Duyckaerts C, Hauw J-J: β A4 deposits are constant in the brain of the oldest old. An immunocytochemical study of 20 french centenarians. *Neurobiology of aging*. 14. 191–194 (1993).
26. Delis DC, Freeland J, Kramer JH, Kaplan E: Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience. Construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 56. 123–130 (1988).
27. Deuschl G, Maier W (2016): *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) sowie Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), S3-Leitlinie» Demenzen «*
28. Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Doty RL, Stern Y, Zahodne LB, Louis ED, Mayeux R: Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*. 84. 182–189 (2015).
29. Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K, Leon MJ de, Doty RL, Stern Y, Pelton GH: Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. 64. 871–879 (2008).
30. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, Bell K, Stern Y, Mayeux R: Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *The American journal of psychiatry*. 157. 1399–1405 (2000).

7. Literatur

31. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, Xu Y, Murthy AK: Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 72. 1555–1561 (2009).
32. Doty RL, Shaman P, Dann M: Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior*. 32. 489–502 (1984).
33. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert M-O, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, Souza LC de, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL: Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. 13. 614–629 (2014).
34. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavado E, Crutch S, Dartigues J-F, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert M-O, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo J-L, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack CR, JR: Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 12. 292–323 (2016).
35. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB: The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of neurology*. 57. 808–813 (2000).
36. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A: G*Power 3. A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 39. 175–191 (2007).
37. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, Tekin S, Burns A, Cummings J, del Ser T, Inzitari D, Orgogozo J-M, Sauer H, Scheltens P, Scarpini E, Herrmann N, Farlow M, Potkin S, Charles HC, Fox NC, Lane R: Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment. The InDDEX study. *The Lancet Neurology*. 6. 501–512 (2007).
38. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 12. 189–198 (1975).
39. Frankland PW, Bontempi B: The organization of recent and remote memories. *Nature reviews. Neuroscience*. 6. 119–130 (2005).
40. Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Ader HJ, Schmand B: Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *The American journal of psychiatry*. 156. 531–537 (1999).
41. Hahn EA, Wang H-X, Andel R, Fratiglioni L: A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 22. 1262–1271 (2014).
42. Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science (New York, N.Y.)*. 297. 353–356 (2002).
43. Hattie JAC: Visible learning. A synthesis of over 800 meta-analyses relating to achievement. pp. 378. Routledge. London (2009).
44. He W, Goodkind D, Kowal PR: An aging world. 2015. United States Census Bureau (2016).

7. Literatur

45. Helmstaedter C, Durwen HF: VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* (Zurich, Switzerland : 1985). 141. 21–30 (1990).
46. Henkel LA, Johnson MK, Leonardis DM de: Aging and source monitoring: cognitive processes and neuropsychological correlates. *Journal of experimental psychology. General.* 127. 251–268 (1998).
47. Herr M, Ankri J: A critical review of the use of telephone tests to identify cognitive impairment in epidemiology and clinical research. *Journal of telemedicine and telecare.* 19. 45–54 (2013).
48. Hita-Yanez E, Atienza M, Cantero JL: Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. *Sleep.* 36. 1327–1334 (2013).
49. Hoffmann RM, Müller T, Hajak G, Cassel W: Abend-Morgenprotokolle in Schlafforschung und Schlafmedizin—Ein Standardinstrument für den deutschsprachigen Raum. *Somnologie.* 1. 103–109 (1997).
50. Holth J, Patel T, Holtzman DM: Sleep in Alzheimer's Disease - Beyond Amyloid. *Neurobiology of sleep and circadian rhythms.* 2. 4–14 (2017).
51. Horn JL, Cattell RB: Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta psychologica.* 26. 107–129 (1967).
52. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P: Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine.* 366. 893–903 (2012).
53. Howieson DB, Carlson NE, Moore MM, Wasserman D, Abendroth CD, Payne-Murphy J, Kaye JA: Trajectory of mild cognitive impairment onset. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS.* 14. 192–198 (2008).
54. Huang Y, Potter R, Sigurdson W, Santacruz A, Shih S, Ju Y-E, Kasten T, Morris JC, Mintun M, Duntley S, Bateman RJ: Effects of age and amyloid deposition on Aβ dynamics in the human central nervous system. *Archives of neurology.* 69. 51–58 (2012).
55. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G: 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses.* 22. 39–52 (1997).
56. Hyman BT: Amyloid-dependent and amyloid-independent stages of Alzheimer disease. *Archives of neurology.* 68. 1062–1064 (2011).
57. Isaacs B, Kennie AT: The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 123. 467–470 (1973).
58. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ: Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease. An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology.* 12. 207–216 (2013).
59. Jack CR, JR, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe V, Vemuri P, Mielke MM, Jones DT, Senjem ML, Gunter JL, Gregg BE, Pankratz VS, Petersen RC: Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology.* 81. 1732–1740 (2013).
60. Jelicic M, Bosma H, Ponds RWHM, van Boxtel MPJ, Houx PJ, Jolles J: Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). *International journal of geriatric psychiatry.* 17. 73–77 (2002).

7. Literatur

61. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chetelat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, Leon MJ de, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, La Sayette V de, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M: A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 10. 844–852 (2014).
62. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kolsch H, Luck T, Mosch E, van den Bussche H, Wagner M, Wollny A, Zimmermann T, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Romberg H-P, Weyerer S, Kaduszkiewicz H, Maier W, Bickel H: Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*. 67. 414–422 (2010).
63. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J, Hoyte K, Gustafson A, Liu Y, Lu Y, Bhangale T, Graham RR, Huttenlocher J, Bjornsdottir G, Andreassen OA, Jonsson EG, Palotie A, Behrens TW, Magnusson OT, Kong A, Thorsteinsdottir U, Watts RJ, Stefansson K: A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 488. 96–99 (2012).
64. Ju Y-ES, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM: Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*. 70. 587–593 (2013).
65. Kandel BM, Avants BB, Gee JC, Arnold SE, Wolk DA: Neuropsychological Testing Predicts Cerebrospinal Fluid Amyloid-beta in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 46. 901–912 (2015).
66. Kang J-E, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM: Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science (New York, N.Y.)*. 326. 1005–1007 (2009).
67. Kang S-H, Yoon I-Y, Lee SD, Kim T, Lee CS, Han JW, Kim KW, Kim C-H: Subjective memory complaints in an elderly population with poor sleep quality. *Aging & mental health*. 1–5 (2015).
68. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S: Boston naming test. pp. [4]. Lea & Febiger. Philadelphia (1983).
69. Kliegel M, Martin M, Jager T: Development and validation of the Cognitive Telephone Screening Instrument (COGTEL) for the assessment of cognitive function across adulthood. *The Journal of psychology*. 141. 147–170 (2007).
70. Kovacs T, Cairns NJ, Lantos PL: Olfactory centres in Alzheimer's disease: olfactory bulb is involved in early Braak's stages. *Neuroreport*. 12. 285–288 (2001).
71. Kryscio RJ, Abner EL, Cooper GE, Fardo DW, Jicha GA, Nelson PT, Smith CD, van Eldik LJ, Wan L, Schmitt FA: Self-reported memory complaints: implications from a longitudinal cohort with autopsies. *Neurology*. 83. 1359–1365 (2014).
72. Laakso MP, Tervo S, Hanninen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Soininen H: Olfactory identification in non-demented elderly population and in mild cognitive impairment: a comparison of performance in clinical odor identification versus Boston Naming Test. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 116. 891–895 (2009).
73. Lambracht-Washington D, Rosenberg RN: Advances in the Development of Vaccines for Alzheimer's Disease. *Discovery medicine*. 15. 319–326 (2013).
74. Lauriola M, Esposito R, Delli Pizzi S, Zambotti M de, Londrillo F, Kramer JH, Rabinovici GD, Tartaro A: Sleep changes without medial temporal lobe or brain cortical changes

7. Literatur

- in community-dwelling individuals with subjective cognitive decline. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* (2016).
75. Lehrner J, Gufler R, Guttman G, Maly J, Gleiss A, Auff E, Dal-Bianco P: Annual conversion to alzheimer disease among patients with memory complaints attending an outpatient memory clinic: the influence of amnesic mild cognitive impairment and the predictive value of neuropsychological testing. *Wiener klinische Wochenschrift*. 117. 629–635 (2005).
 76. Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA: Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*. 36. 1027–1032 (2013).
 77. Loerch PM, Lu T, Dakin KA, Vann JM, Isaacs A, Geula C, Wang J, Pan Y, Gabuzda DH, Li C, Prolla TA, Yankner BA: Evolution of the aging brain transcriptome and synaptic regulation. *PloS one*. 3. e3329 (2008).
 78. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, Yarasheski KE, Bateman RJ: Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science (New York, N.Y.)*. 330. 1774 (2010).
 79. McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC: Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review*. 102. 419–457 (1995).
 80. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, JR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 7. 263–269 (2011).
 81. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 41. 479–486 (1991).
 82. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B: Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 130. 439–451 (2014).
 83. Mohs RC, Kim Y, Johns CA, Dunn DD, Davis KL: Assessing changes in Alzheimer's disease. *Memory and language*. (Keine Angabe) (1986).
 84. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 39. 1159–1165 (1989).
 85. Ooms S, Overeem S, Besse K, Rikkert MO, Verbeek M, Claassen JAHR: Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 71. 971–977 (2014).
 86. Pachana NA, Alpass FM, Blakey JA, Long NR: A comparison of the MMSE and the TICS-m in hearing-impaired older adults. *Australas J Ageing*. 25. 89–93 (2006).
 87. Perri R, Serra L, Carlesimo GA, Caltagirone C: Amnesic mild cognitive impairment: difference of memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 21. 549–558 (2007).
 88. Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, Boecker H, Heneka M, Wagner M, Koppara A, Kloppel S, Jessen F: Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory

7. Literatur

- impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 10. 99–108 (2014).
89. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine*. 352. 2379–2388 (2005).
90. Prince M, Ali G-C, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu Y-T: Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's research & therapy*. 8. 23 (2016).
91. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP: The global prevalence of dementia. A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 9. 63-75.e2 (2013).
92. Qiu C, Kivipelto M, Strauss E von: Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*. 11. 111–128 (2009).
93. Rabin LA, Pare N, Saykin AJ, Brown MJ, Wishart HA, Flashman LA, Santulli RB: Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*. 16. 357–376 (2009).
94. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S: The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behavioural brain research*. 231. 60–74 (2012).
95. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD: Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 15. 1676–1689 (2005).
96. Razali NM, Wah YB: Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests (2011).
97. Reisberg B, Ferris SH, Leon MJ de, Crook T: The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*. 139. 1136–1139 (1982).
98. Reitan RM, Wolfson D: The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Theory and clinical interpretation. pp. xxi, 912. *Neuropsychology Press*. S. Tucson, Arizona (1993).
99. Reitz C, Mayeux R: Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*. 88. 640–651 (2014).
100. Roalf DR, Moberg MJ, Turetsky BI, Brennan L, Kabadi S, Wolk DA, Moberg PJ: A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 88. 226–232 (2017).
101. Roberts RO, Christianson TJH, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, Alhurani RE, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC: Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA neurology*. 73. 93–101 (2016).
102. Roh JH, Huang Y, Bero AW, Kasten T, Stewart FR, Bateman RJ, Holtzman DM: Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of beta-amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Science translational medicine*. 4. 150ra122 (2012).
103. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. 141. 1356–1364 (1984).
104. Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Doody R, van Dyck CH, Mulnard R, Barakos J, Gregg KM, Liu E, Lieberburg I,

7. Literatur

- Schenk D, Black R, Grundman M: A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 73. 2061–2070 (2009).
105. Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton M, Sletvold O, Saltvedt I, White LR, Lydersen S, Aasly J: Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 23. 1156–1162 (2008).
106. Schubert CR, Carmichael LL, Murphy C, Klein BEK, Klein R, Cruickshanks KJ: Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 56. 1517–1521 (2008).
107. Selkoe DJ: The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 6. 487–498 (1991).
108. Serby M, Larson P, Kalkstein D: The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. 148. 357–360 (1991).
109. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL: The challenge of time. Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 1. 135–140 (1986).
110. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, Dowsett SA, Pontecorvo MJ, Dean RA, Demattos R: Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 12. 110–120 (2016).
111. Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, Crawford JD, Trollor JN, Draper B, Sachdev PS: Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 18. 701–710 (2010).
112. Small BJ, Mobly JL, Laukka EJ, Jones S, Backman L: Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. 179. 29–33 (2003).
113. Sperling R, Mormino E, Johnson K: The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron*. 84. 608–622 (2014).
114. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, JR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 7. 280–292 (2011).
115. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, Zhou Y, Wong DF, Ferrucci L, Resnick SM: Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA neurology*. 70. 1537–1543 (2013).
116. Spreen O, Benton AL: Neurosensory center comprehensive examination for aphasia (NCCEA), 1977 revision. Manual of instructions. pp. 43. Neuropsychology Laboratory, University of Victoria. [Victoria, B.C.] (1977).
117. Spreen O, Strauss E: A compendium of neuropsychological tests. In: Administration, norms, and commentary. Oxford University Press Oxford (1998).
118. Squire LR, Zola SM: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 93. 13515–13522 (1996).
119. St George-Hyslop P, Haines J, Rogaev E, Mortilla M, Vaula G, Pericak-Vance M, Foncin JF, Montesi M, Bruni A, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Pollen D, Polinsky R, Nee L, Kennedy J, Macciardi F, Rogaeva E, Liang Y, Alexandrova N, Lukiw W, Schlumpf K, Tanzi R, Tsuda T, Farrer L, Cantu JM, Duara R, Amaducci L, Bergamini L, Gusella J,

7. Literatur

- Roses A, Crapper McLachlan D: Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Nature genetics*. 2. 330–334 (1992).
120. St George-Hyslop PH: Genetic factors in the genesis of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 924. 1–7 (2000).
121. Stratmann K, Heinsen H, Korf H-W, Del Turco D, Ghebremedhin E, Seidel K, Bouzrou M, Grinberg LT, Bohl J, Wharton SB, den Dunnen W, Rub U: Precortical Phase of Alzheimer's Disease (AD)-Related Tau Cytoskeletal Pathology. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 26. 371–386 (2016).
122. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, St George-Hyslop PH: Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*. 46. 661–665 (1996).
123. Tsutsumimoto K, Makizako H, Doi T, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Shimada H, Suzuki T: Subjective Memory Complaints are Associated with Incident Dementia in Cognitively Intact Older People, but Not in Those with Cognitive Impairment: A 24-Month Prospective Cohort Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* (2017).
124. Tulving E: Episodic and semantic memory (1972).
125. Tulving E: Elements of episodic memory. pp. 351. Clarendon Press. Oxford (1985).
126. Tulving E, Habib R, Nyberg L, Lepage M, McIntosh AR: Positron emission tomography correlations in and beyond medial temporal lobes. *Hippocampus*. 9. 71–82 (1999).
127. Umidi S, Trimarchi PD, Corsi M, Luzzati C, Annoni G: Clock drawing test (CDT) in the screening of mild cognitive impairment (MCI). *Archives of gerontology and geriatrics*. 49 Suppl 1. 227–229 (2009).
128. Velayudhan L, Pritchard M, Powell JF, Proitsi P, Lovestone S: Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*. 25. 1157–1166 (2013).
129. Wildsmith KR, Holley M, Savage JC, Skerrett R, Landreth GE: Evidence for impaired amyloid beta clearance in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 5. 33 (2013).
130. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA: Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1170. 730–735 (2009).
131. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA: Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Archives of general psychiatry*. 64. 802–808 (2007).
132. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, Mayorga AJ, Wang D, Brashear HR, Nye JS: Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 70. 2024–2035 (2008).
133. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, Leon M de, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC: Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*. 256. 240–246 (2004).
134. Witt J-A, Glockner C, Helmstaedter C: Extended retention intervals can help to bridge the gap between subjective and objective memory impairment. *Seizure*. 21. 134–140 (2012).
135. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M: Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, N.Y.)*. 342. 373–377 (2013).

7. Literatur

136. Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, Vittinghoff E, Simonsick EM, Newman AB, Satterfield S, Rosano C, Rubin SM, Ayonayon HN, Harris TB: Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. *Neurology*. 72. 2029–2035 (2009).
137. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale. A preliminary report. *Journal of psychiatric research*. 17. 37–49 (1982).
138. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, Xu W, Li J-Q, Wang J, Lai T-J, Yu J-T: The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 190. 264–271 (2016).

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungen

Abbildung 1: Prognose über Demenzpatienten für Nationen mit hohen (HIC) und niedrigen bis mittleren (LMIC) Einkommen (Prince et al. 2013)	1
Abbildung 2: Systematik des Langzeitgedächtnisses (nach Squire & Zola 1996)	2
Abbildung 3: Die Abnahme kognitiver Fähigkeiten in Abhängigkeit von der Zunahme an Lebensjahren während des physiologischen kognitiven Alterns und des Alzheimer-Kontinuums (Sperling et al. 2011)	6
Abbildung 4: Hypothetisches Modell der Alzheimer-Pathogenese (Sperling et al. 2011)	8
Abbildung 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Abrufleistungen im Spätabruf 1 und 2	37
Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der <i>Sniffin' Sticks</i> -Testung	38
Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der <i>PSQI</i> -Gesamtscores	40

8.2 Tabellen

Tabelle 1: <i>MCI</i> -Kriterien des <i>NIA-AA</i> (Albert et al. 2011)	10
Tabelle 2: <i>SCD</i> - und <i>SCD-Plus</i> Kriterien (Jessen et al. 2014)	13
Tabelle 3: Ausschlusskriterien	22
Tabelle 4: Testinstrumente innerhalb einer <i>CERAD-Plus</i> Testung	24
Tabelle 5: Allgemein-deskriptive Statistik zur verwendeten Stichprobe	33
Tabelle 6: Allgemein-deskriptive Statistik und <i>ANOVA</i> für „Alter“ und „Bildungsjahre“	34
Tabelle 7: Korrelation zwischen Spätabruf 1 und Spätabruf 2	34
Tabelle 8: Deskriptive Statistik für $\Delta_{\text{Spätabruf}}$	35
Tabelle 9: Effektstärken der Abrufleistungen im Spätabruf 1	36
Tabelle 10: Effektstärken der Abrufleistungen im Spätabruf 2	36
Tabelle 11: Effektstärken der Olfaktion	38

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 12:	Effektstärken des <i>PSQI</i> -Gesamtscores	39
Tabelle 13:	Korrelation zwischen subjektiver Schlafqualität und Abrufleistungen	40
Tabelle 14:	Korrelation zwischen Olfaktion und Abrufleistungen	41
Tabelle 15:	Multiple lineare Regression für <i>Sniffin' Sticks</i> , Spätabruf 1 und <i>PSQI</i> -Gesamtscore	42
Tabelle 16:	Multiple lineare Regression für <i>Sniffin' Sticks</i> , Spätabruf 2 und <i>PSQI</i> -Gesamtscore	42
Tabelle 17:	Multiple lineare Regression für <i>Sniffin' Sticks</i> und Spätabruf 2	43

Anhang

Anlage 1: Testinstrumente

Anlage 1.1: Mini Mental State Examination (nach Folstein et al. 1975)

ID-Nr.: <input style="width: 40px;" type="text"/>	Untersuchungsdatum: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	Seite 9
	Tag Monat Jahr	

3. Mini-Mental Status

	Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar	
0	1	9		1) "Welches Jahr haben wir?" _____
0	1	9		2) "Welche Jahreszeit?" _____
0	1	9		3) "Den wievielten des Monats?" _____
0	1	9		4) "Welcher Wochentag ist heute?" _____
0	1	9		5) "Welcher Monat?" _____
0	1	9		6) "In welchem Land sind wir?" _____
0	1	9		7) "In welchem Kanton?" _____
0	1	9		8) "In welcher Ortschaft?" _____
0	1	9		9) "Auf welchem Stockwerk?" _____
0	1	9		10) "An welchem Ort (Name oder Adresse) befinden wir uns hier?" _____
				11) "Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Nachdem ich Ihnen diese gesagt habe, möchte ich Sie bitten, sie zu wiederholen. Versuchen Sie sich diese Wörter zu merken; in einigen Minuten werde ich Sie bitten, sich wieder an diese Wörter zu erinnern."
0	1	9		"Zitrone" Bitte wiederholen Sie die Wörter!
0	1	9		"Schlüssel" (Die erste Wiederholung ergibt die Punktzahl [1 Punkt pro genanntes Wort]. Werden nicht alle drei Wörter im ersten Versuch nachgesprochen, wiederholen Sie die drei Begriffe bis zu 3 Mal, bis alle Wörter gelernt sind.)
0	1	9		"Ball"
				12) "Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen und bitte Sie dieses vorwärts und rückwärts zu buchstabieren. Das Wort ist "PREIS". Können Sie es vorwärts buchstabieren? Bitte buchstabieren Sie es jetzt rückwärts!"
				(Wiederholen Sie das Wort wenn nötig und helfen Sie, wenn nötig, beim Vorwärtsbuchstabieren.)
				Bewertung: Anzahl richtige Buchstaben in der korrekten Reihenfolge:
<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>				S I E R P

(0 bis 5; 9 = nicht durchführbar).

3. Mini-Mental Status

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State"- A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research 1975;12:189-198.

Stellen Sie die Fragen genau so, wie sie aufgeschrieben sind. Die drei Beiblätter können lose von den Untersuchungsbeilagen sein, vergewissern Sie sich aber, dass die CERAD ID-Nr. und das Datum auf jedem Blatt vermerkt sind.

Vorbemerkungen:

- ad Fragen: 5) Welchen Monat haben wir? Sowohl der Monatsname (z.B. 'Juli') als auch die entsprechende Zahl (z.B. der 'siebte' Monat) werden richtig gewertet.
- 7) Kanton? Gemeint ist der Kanton in welchem der Test durchgeführt wird. Fragen Sie nicht nach dem Heimatkanton!
- 10) Adresse? Fragen Sie nach dem "Namen oder der Adresse". Sowohl Name, als auch Adresse werden richtig gewertet.
- 12) Bewertung des rückwärts buchstabierten Wortes "**PREIS**"
- korrekte Sequenz = 5 Punkte.
 - je 1 Fehler für jede Auslassung, Buchstabentranspositionen (Verwechseln benachbarter Buchstaben), Einfügungen (Einfügen eines neuen Buchstaben) oder Fehlplatzierungen (Fehlplatzierung der Buchstaben **P, R, E, I, S** um mehr als nur einen ihm angestammten Platz).

Beispiele: (Punktzahlen in Klammern)

Richtig = **S I E R P** (5)

	Auslassung	Transposition	Einschub	Fehlplatzierung
Auslassung	S I R P (4)			
Transposition	S R I P (3)	S I R E P (4)		
Einschub	S I T R P (3)	I E P P R S (3)	S I E E R P (4)	
Fehlplatzierung	I R P S (3)	I E P R S (3)	I E P R P S (3)	I E R P S (4)

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?
4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...
 - a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten? Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
 - b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind? Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
 - c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen? Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf:
 Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

Anlage 2: Einverständniserklärung



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Bitte nehmen Sie sich kurz Zeit und lesen sich folgende Informationen sorgfältig durch. Im Rahmen meiner medizinischen Doktorarbeit über den Zusammenhang zwischen Schlafqualität und geistiger Leistungsfähigkeit möchte ich, **Viktor Kunz**, Sie gerne am morgigen Vormittag **zwischen 9-12 Uhr** anrufen, um ein kurzes Gespräch mit Ihnen zu führen, in dem ich Sie zu verschiedenen Merkmalen ihres Schlafes befragen werde. Dies dürfte ungefähr **10 Minuten** ihrer Zeit Anspruch nehmen. Selbstverständlich werden ihre Angaben vertraulich behandelt, anonymisiert und ausschließlich für Forschungszwecke verwendet. Vielen Dank im Voraus!

Ich habe die obigen Informationen gelesen und bin einverstanden.

Magdeburg, den _____

Patient



MEDIZINISCHE FAKULTÄT
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A. Ö. R.



Anhang

Anlage 3: Ergebnisse

Anlage 3.1: Games-Howell post-hoc Test für Spätabruf 1

Diagnose		Mittlere Differenz	Standardfehler	p	95%-CI	
					Min.	Max.
KG	SCD	.02	.04	.88	-.08	.12
	MCI	.22*	.06	.001	.08	.37
SCD	KG	-.02	.04	.88	-.12	.08
	MCI	.20*	.06	.004	.06	.35
MCI	KG	-.22*	.06	.001	-.37	-.08
	SCD	-.20*	.06	.004	-.35	-.06

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anlage 3.2: Tukey-Kramer post-hoc Test für Spätabruf 2

Diagnose		Mittlere Differenz	Standardfehler	p	95%-CI	
					Min.	Max.
KG	SCD	.13	.08	.18	-.04	.31
	MCI	.33*	.08	.000	.13	.52
SCD	KG	-.13	.08	.18	-.31	.05
	MCI	.19*	.08	.039	.01	.38
MCI	KG	-.33*	.08	.000	-.52	-.13
	SCD	-.19*	.08	.039	-.38	-.01

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anlage 3.3: Games-Howell post-hoc Test für Sniffin' Sticks

Diagnose		Mittlere Differenz	Standardfehler	p	95%-CI	
					Min.	Max.
KG	SCD	.81	.48	.22	-.35	1.96
	MCI	2.96*	.67	.000	1.35	4.57
SCD	KG	-.81	.48	.22	-1.96	.35
	MCI	2.15*	.61	.002	.69	3.61
MCI	KG	-2.96*	.67	.000	-4.57	-1.35
	SCD	-2.15*	.61	.002	-3.61	-.69

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang

Anlage 3.4: Tukey-Kramer post-hoc Test für PSQI-Gesamtscore

Diagnose		Mittlere Differenz	Standardfehler	p	95%-CI	
					Min.	Max.
KG	<i>SCD</i>	-1.85	.86	.087	-3.91	.21
	<i>MCI</i>	-1.82	.96	.145	-4.11	.467
<i>SCD</i>	KG	1.85	.86	.087	.21	3.91
	<i>MCI</i>	.03	.94	1.00	-2.21	2.26
<i>MCI</i>	KG	1.82	.96	.145	-.467	4.11
	<i>SCD</i>	-.03	.94	1.00	-2.26	2.21

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

*Beeinträchtigungen im unerwarteten Spätabruf nach 24 Stunden,
der Olfaktion und der subjektiven Schlafqualität als Korrelate potentieller Vorstufen der
Alzheimer-Demenz*

in der

Universitätsklinik für Neurologie

Medizinische Fakultät

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

und dem deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

am Standort Magdeburg

mit Unterstützung durch

Dr. rer. nat. Marlen Schmicker und

Prof. Dr. med. Notger Müller

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Leipzig, den 25.09.2019

V. Kunz

Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten

Name:	Viktor Kunz
Adresse:	Kurt-Eisner-Str. 26, 04275 Leipzig
Telefon:	+4915165907454
E-Mail:	viktor.kunz@medizin.uni-leipzig.de
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdaten:	02.07.1990 in Balchasch (Kasachstan)

Schulische Ausbildung

1997 – 2001	Grundschule Klosterfeld, Ellwangen (Jagst)
2001 – 2009	Hariolf Gymnasium, Ellwangen (Jagst) Abschluss: Abitur

Hochschulausbildung

09/2010 – 12/2016	Studium der Humanmedizin Vorklinischer Abschnitt: Universität Pécs Klinischer Abschnitt: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
06/2012	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2015	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Schriftliche Prüfung
11/2015 – 03/2016	Städtisches Klinikum Magdeburg gGmbH, Innere Medizin, Klinik für Gastroenterologie (1. Tertial praktisches Jahr)

Darstellung des Bildungsweges

03/2016 – 06/2016
Universitätsklinik Magdeburg, Chirurgie,
Klinik für plastische, ästhetische und Handchirurgie
und Klinik für Gefäßchirurgie
(2. Tertial praktisches Jahr)

06/2016 – 09/2016
Universitätsklinik Leipzig, Hals-Nasen-Ohren-
Heilkunde, Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-
Ohrenheilkunde/ Plastische Operationen
(3. Tertial praktisches Jahr)

12/2016
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung:
Mündliche Prüfung
Abschluss: Staatsexamen

Berufliche Erfahrung

Seit 08/2017
Assistenzarzt in Weiterbildung zum Facharzt für
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinik und Poliklinik
für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/ Plastische
Operationen, Universitätsklinik Leipzig

Wissenschaftliche Beiträge

Poster
Evaluation klinischer Parameter bei FMT-Applikation
einer Vibrant Soundbridge am kurzen Ambossfortsatz
verglichen mit konventioneller FMT-Applikation,
90. Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-
Chirurgie, Estrell Congress Center Berlin 05/2019

Leipzig, 25.09.2019

Viktor Kunz