

**Kognitive Profile und potentielle Serummarker für  
die Demenzfrüherkennung bei älteren Menschen mit  
depressiven Störungen**

**Dissertation**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Dipl. Psych. Raphael Niebler

aus Regensburg

Tübingen

2012

Tag der mündlichen Qualifikation 19.11.2012

Dekan Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter Prof. Dr. Martin Hautzinger

2. Berichterstatter Prof. Dr. Gerhard W. Eschweiler

## **Vorwort und Danksagung**

Um ein großes Projekt wie die Dissertation zu bewältigen bedarf es neben Fleiß auch der Unterstützung in professioneller aber auch privater Hinsicht.

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Professor Gerhard Eschweiler dafür danken, dass er mir die Promotion ermöglicht hat und diese auf humorvoll-geduldige Art zu betreuen wusste. Darüberhinaus geht mein Dank an Professor Martin Hautzinger, der wichtige Anregungen bei der Auswertung gab und nie mit freundlichem Ansporn geizte.

Ohne das tolle Team der Arbeitsgruppe um Professorin Daniela Berg wäre das Dissertationsprojekt nicht zustande gekommen. Dabei möchte ich PD Walter Maetzler als einen inspirierenden Forscher hervorheben. Auch Dr. Jana Godau ist unbedingt zu nennen, die sich nie scheute in die Untiefen alltäglicher Forschungsarbeit hinabzusteigen und stets mit einer pragmatischen Lösung aufwartet. Ohne sie wäre die TREND- Studie nicht denkbar gewesen. Dank gebührt auch Markus Hobert, der mit ungewöhnlichem Einsatz und tiefgreifenden Verständnis wichtige Daten beitrug. Eva Grüner sei für die gute Zusammenarbeit und den Einsatz bei der Patientenakquise sowie Datenerhebung gedankt.

Neben professioneller Unterstützung braucht es auch immer viel Zuspruch im privaten Bereich. An erster Stelle steht natürlich meine geliebte Freundin Anke Wagner, die Leid und Freude wie niemand anders mit mir teilte und mich auch mit der Dissertation teilen musste. Unendlicher Dank für Zuspruch Ermutigung, Geduld und Verständnis, sowie für die Korrekturarbeiten an Grammatik und Rechtschreibung.

Darüber hinaus geht auch herzlicher Dank an meinen Bruder Dr. Michael Niebler dafür, dass er oft zu später Stunde vermeintlich triviale medizinische Fragen beantwortete. Natürlich sollen auch meine Eltern nicht vergessen sein, die wie keine anderen mit Stolz und verständnisvollen Zuspruch die Promotionszeit begleiteten.

Ohne sie alle nennen zu können, danke ich zum Schluss noch meinen Freunden und Kommilitonen, insbesondere meinen guten Freund und kurzzeitigen Mitarbeiter Julian von Uhardt, sowie meiner lieben Freundin und Leidensgenossin Kathrin Schag. Zudem einen herzlichen Dank an Jonas Dietrich für seine Korrekturarbeiten und konstruktives Feedback.

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Zusammenfassung.....	3
1 Einführung .....	5
2 Altersdepression.....	6
2.1 Definition und Epidemiologie.....	7
2.2 Neurobiologie der Depression.....	11
2.3 Neuropsychologie der Altersdepression.....	17
2.4 Typisierung der Altersdepression.....	21
3 Demenz und Demenzfrüherkennung .....	24
3.1 Alzheimer Demenz.....	24
3.2 Vaskuläre Demenz .....	28
3.3 Mild Cognitive Impairment.....	30
3.4 Neuropsychologische Aspekte der Demenzdiagnostik.....	34
3.5 Geruchswahrnehmung.....	40
3.6 Amyloid- $\beta$ 40 und - $\beta$ 42 im Serum .....	46
4 Die TREND-Studie.....	50
4.1 Probandenakquise.....	50
4.2 Instrumente und Daten .....	52
4.2.1 Demographische Daten und Krankheitsanamnese .....	53
4.2.2 Depressionsfragebögen: BDI, ADS-L und GDS .....	53
4.2.3 Sniffin Sticks .....	54
4.2.4 Neuropsychologische Marker.....	55
4.2.5 Serummarker Amyloid- $\beta$ 40 und - $\beta$ 42 .....	60
4.3 Stichprobenbeschreibung .....	60
4.3.1 Gesamtstichprobe .....	60
4.3.2 Depressionskohorte .....	63
4.3.3 Hyposmielokohorte.....	68
4.3.4 Kohorte mit REM-Schlafstörung.....	69

4.3.5	Gesunde Kontrollgruppe.....	69
4.3.6	Mild Cognitive Impairment (MCI).....	71
5	Hypothesen .....	73
5.1	Eigenschaften der CERAD-NP .....	73
5.2	Kognitive Eigenschaften depressiver Subgruppen.....	74
5.3	Geruchswahrnehmung und Gedächtnis.....	76
6	Auswertung und Ergebnisse .....	77
6.1	Datenpflege und Plausibilitätsprüfung .....	77
6.2	Datentransformation.....	77
6.3	Faktorenanalyse der neuropsychologischen Marker .....	78
6.4	Clusteranalysen .....	91
6.4.1	Methodik der Clusteranalyse .....	92
6.4.2	Clusteranalyse der Gesamtstichprobe.....	96
6.4.3	Clusteranalyse der Alterskohorten.....	110
6.4.4	Clusteranalyse der Depressionsstichprobe .....	120
6.5	Varianzanalyse der Depressionskohorten .....	126
6.6	Geruchswahrnehmung und Gedächtnis.....	131
7	Diskussion.....	137
7.1	Faktorenanalyse.....	138
7.2	Clusteranalyse und Varianzanalyse.....	144
7.2.1	Clusteranalyse.....	144
7.2.2	Varianzanalyse.....	161
7.2.3	Kritik und Ausblick .....	163
7.3	Geruchswahrnehmung und Gedächtnis.....	168
7.4	Schlussbemerkung.....	172
8	Literatur.....	173
9	Anhang.....	183

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH: Adrenokortikotropin

AD: Alzheimer Demenz

ADS-L: Allgemeine Depressions Skala- lang

aMCI: amnesic Mild Cognitive Impairment

BDI: Beck's Depressions-Inventar

BDNF : brainderived neurotrophic factor

BNT: Boston Naming Test

BO: bulbus olfactorius

B-SIT : Brief Smell Identification Test

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CERAD-NP: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease  
Neuropsychologische Testbatterie

CERAD-Plus: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease  
Neuropsychologische Testbatterie ergänzt mit TMT und  
phonematischer Wortflüssigkeit.

CRH: Kortikotropin-Releasing-Hormon

CSF: Cerebrospinale Flüssigkeit

CVLT: California Verbal Learning Test

DLK: Demenz mit Lewy-Körperchen

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

DWMH: deep white matter hyperintensities

FSC: fronto-subcortical circuits

FTD: Fronto-temporale Demenz

GDS: Geriatrische Depressions Skala

HPA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde

ICD: International Classification of Diseases

ICSD: International Classification of Sleep Disorders

KMO-Maß: Kaiser-Meyer-Olkin- Maß

MAP: minimum average partial

MCI: Mild Cognitive Impairment

MMD: Minimal Motor Deficit

MMSE: Mini Mental Status Examination

OR: Odds ratio

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

PD: Parkinson Erkrankung

PFC: präfrontaler Kortex

RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

RBD: REM sleep behavior disorder

RBD-SQ: sleep behavior disorder Screening Questionnaire

TMT: Trail Making Test

TREND: **T**übinger Erhebung von **R**isikofaktoren zur **E**rkennung von **N**euro**D**egeneration

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test

VD: Vaskuläre Demenz

WMD: weighted mean difference

WMH: white matter hyperintensities

WTAR: Wechsler Test of Adult Reading

ZSDS: Zung Self-Rating Depression Scale

## Zusammenfassung

Die aktuelle Forschung beobachtet Zusammenhänge zwischen Depression und Neurodegeneration. Dabei steht eine late-onset-Depression (LOD), mit einem Beginn nach dem 60ten Lebensjahr, im Zusammenhang mit dementiellen Prozessen, sowohl als Prodrom wie auch während einer Demenz (Blazer 2003). Eine early-onset-Depression (EOD), mit einem Beginn vor dem 60ten Lebensjahr, dahingegen stellt aufgrund neurotoxischer Effekte einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz (AD) dar (Ownby et al 2006). Um die Relation von Depression und Neurodegeneration zu untersuchen sind auch neuropsychologische Verfahren geeignet. Rapp und Kollegen (2005) zeigten, dass Personen mit einer LOD und vaskuläre Risikofaktoren, Defizite der Exekutivfunktionen hatten, wohingegen Personen mit einer EOD Gedächtniseinschränkungen aufwiesen. Neben Gedächtnismaßen eignen sich jedoch auch die Riechfähigkeit (Berg 2008) und Amyloidpeptide im Serum (Song et al 2011) zur AD-Früherkennung.

Ausgehend von den Vorbefunden wurde erwartet, dass Personen mit einer EOD aufgrund anhaltender neurotoxischer Effekte auf hippocampale Strukturen schlechtere Gedächtnisleistung aufweisen. Dahingegen sollten Personen mit LOD bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko Defizite in den Exekutivfunktionen aufweisen, jedoch bei einer Häufung von AD-Risikofaktoren eher Gedächtnisdefizite. Zudem wurde der Zusammenhang von Gedächtnis- und Riechleistung untersucht. Die Hypothesen wurden querschnittlich an den Daten der TREND-Studie, zur Früherkennung von Neurodegeneration, untersucht. Eine Stichprobe von N= 715 nicht-dementen Personen (Alter: M= 63.79; SD= 7.31) mit verschiedener Risikofaktoren für Demenz (insbesondere Depression N= 245), wurde aufwändig hinsichtlich u.a. kognitiver Leistung und Riechvermögen untersucht.

Die Faktorenanalyse der neuropsychologischen Daten zeigte, dass die Stichprobe aufgrund eines zu hohen Anteils unspezifischer Varianz in den kognitiven Maßen, welche sich nicht durch spezifischen Faktoren erklären lies, für die Analyse nicht geeignet war. Es haben sich jedoch die erwarteten Gedächtnis- und Exekutivfunktionen als eigene Faktoren abgrenzen lassen, auch wenn diese für weitere Auswertungen nicht verwendet werden konnten, da diese auf einer zu geringen Datenbasis fußen.



Eine Clusteranalyse sollte Untergruppen anhand zugrundeliegenden Pathologien identifizieren. Die Durchführung erfolgte mit Variablen der Kognition, Depressivität, Geruchsleistung, und Amyloidmarkern in verschiedenen Stichproben. In der Gesamtstichprobe wurden die bekannten Risikokohorten der Depressiven, Hyposmiker replizieren sowie eine Mehrheit gesunder Personen, aber auch eine Subkohorte kognitiv Beeinträchtigter. Bei den Stichproben der Personen mit einem Alter über 60 Jahren und der Stichprobe der Personen mit einer Depression zeigten sich keine der oben postulierten neuropsychologischen Profile im Zusammenhang mit den entsprechenden Depressionstypen. Vielmehr wurde ein enger Zusammenhang zwischen Depression und Serumkonzentration von Amyloidpeptiden deutlich, die im Zusammenhang mit unterschiedlichen kognitiven Defiziten stehen. Eine Varianzanalyse, die Gesunde und Personen mit einer EOD, jeweils getrennt nach dem Alterskriterium von 60 Jahren sowie Personen mit einer LOD hinsichtlich Gedächtnis und Exekutivfunktionen verglich, konnte nur eine schlechtere Gedächtnisleistung der Personen mit LOD feststellen. Diese stand jedoch nicht im Zusammenhang mit anderen Risikomarkern einer AD.

Korrelationen zwischen der Geruchsidentifikation und Gedächtnisses bestanden vor allem bei störungsblinden Hyposmikern, was Annahmen zu Degeneration in neurophysiologisch benachbarten Regionen stützt.

Die angenommenen kognitiven Profile konnten an dieser verhältnismäßig jungen Stichprobe vornehmlich gesunder Personen nicht gefunden werden. Dies spricht im Lichte der Vorbefunde an zumeist älteren Stichproben, mit über 80-Jährigen, für eine noch mangelnde Trennschärfe neuropsychologischer Verfahren in einer noch verhältnismäßig jungen Stichprobe.

## 1 Einführung

"In den letzten Monaten habe ich durch die Lektüre einschlägiger Publikationen erkannt, an der ausweglosen Krankheit A. zu erkranken. Ich stelle dies heute noch in keiner Weise durch ein Fehlen oder einen Rückgang meines logischen Denkens fest - jedoch an einer wachsenden Vergesslichkeit wie auch an der rapiden Verschlechterung meines Gedächtnisses und dem meiner Bildung entsprechenden Sprachschatzes. Dies führt schon jetzt zu gelegentlichen Verzögerungen in Konversationen. Jene Bedrohung galt mir schon immer als einziges Kriterium, meinem Leben ein Ende zu setzen. Ich habe mich grossen [sic] Herausforderungen stets gestellt. Der Verlust der geistigen Kontrolle über mein Leben wäre ein würdeloser Zustand, dem ich mich entschlossen habe, entschieden entgegenzutreten. Ich danke meiner lieben Ehefrau und meiner engsten Familie sowie meinen in tiefer Freundschaft verbundenen Weggefährten, mein Leben wundervoll bereichert zu haben."

Abschiedsbrief Gunter Sachs, Mai 2011

Der Suizid des prominenten Deutschen Gunter Sachs führte in Deutschland neben Betroffenheit auch zu einer regen Diskussion über die Alzheimer-Erkrankung und das Recht auf einen selbstbestimmten Tod an. Der Abschiedsbrief dient in dieser Arbeit als aktueller Anlass um die Zusammenhänge zwischen Depression im Alter und dementieller Entwicklung zu beleuchten.

So legt der Psychiater und Vorsitzender der Stiftung Deutsche Depressionshilfe Ulrich Hegerl (Berg 2011) eindrücklich dar, dass Herr Sachs viel wahrscheinlicher an einer Depression litt, die mit den selbstbeschriebenen Symptomen ebenso vereinbar ist, da die beschriebenen kognitiven Einbußen sowohl in einer (Alters-)Depression als auch bei dementiellen Entwicklungen zu finden sind. Jedoch gibt es, wie dargelegt werden soll, enge Zusammenhänge zwischen Depression und beispielsweise der Alzheimer Demenz, was die aktuelle Debatte auch aus diesem Blickwinkel brisant macht. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich also mit der Altersdepression in einem starken Bezug auf Biomarker neurodegenerativen Erkrankungen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit stets die männliche Form verwendet, wobei immer beiderlei Geschlechter gemeint sind, es sei denn es ist explizit anders dargestellt.

## 2 Altersdepression

In einem vielzitierte Artikel unterscheidet Schüttler (1990) bei der Depression im Alter „...Spätdepressionen und meinen damit Verläufe mit endogenen-depressiven Manifestationen nach dem 40. Lebensjahr ohne depressive oder manische Phasen in früheren Lebensjahren“. (Schüttler, 1990; S. 103).

Dagegen grenzt er noch die „...eigentlichen Altersformen endogener Psychosen, die sich erstmals jenseits des 60. Lebensjahr manifestieren – wir sprechen dann von Altersdepressionen und Altersschizophrenien...“ (Schüttler, 1990; S. 103) ab.

Im aktuellen Sprachgebrauch werden Spät- und Altersdepressionen oftmals synonym gebraucht und meinen ein Ersterkrankungsalter der depressiven Störung nach dem 60ten Lebensjahr. Diesem Sprachgebrauch folgt auch diese Arbeit.

Grundsätzlich lässt sich beim Auftreten einer Altersdepression zudem eine Unterscheidung nach dem Ersterkrankungsalter treffen. War das erste Auftreten einer depressiven Episode vor dem 60ten Lebensjahr spricht man von einer early-onset Depression (EOD), wohingegen die Ersterkrankung nach dem 60ten Lebensjahr als late-onset Depression (LOD) bezeichnet wird.

Das Auftreten depressive Symptome im Alter folgt komplexen Zusammenhängen. Die Betroffenen leiden oftmals unter komorbiden Alterserkrankungen und deren Folgen, wie eingeschränkter Mobilität, chronischen Schmerzen und generellen Einschränkungen in der Lebensführung (Alexopoulos et al., 2002a; Palsson & Skoog, 1997).

Depressive Störungen können so einerseits zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands und vorhandenen Alterserkrankungen führen, wie z.B. der Altersdiabetes (Silva, Atlantis & Ismail, 2011), andererseits fehlen durch die Abnahme physischer und kognitiver Fertigkeiten im Alter oftmals auch Ressourcen, die für eine Erholung maßgeblich sind.

Der im Alter zunehmende körperliche Abbau kann aber auch erst dazu führen, dass Krisen und Stresssituationen nicht mehr effektiv bewältigt werden, so dass depressive Prozesse katalysiert werden (Hirsch, 1992; Beblo, Schrader & Brand, 2005). Dabei sind Ursache und Wirkung keinesfalls klar zu trennen, da auch das plötzlich Auftreten einer schweren Erkrankung, wie z.B. eines Schlaganfalls, mit der

Entwicklung einer psychiatrischen Erkrankung verbunden sein kann und zwar sowohl durch psychologische als auch biologische Prozesse (Robinson, 2004).

Dies spiegelt sich auch in der Übersichtsarbeit von Blazer (2003) wieder, in der als häufige komorbide Erkrankungen bei Depressiven myokardiale Infarkte, Diabetes, Hüftfrakturen und Schlaganfälle genannt sind. Dabei stellen diese Erkrankungen Risikofaktoren der Depression dar, werden durch diese in ihrem Auftreten aber auch begünstigt.

Auch psychologische Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei Depressionen im Alter. Im Sinne einer Anpassungsstörung kann es zu einer verlängerten Depressionssymptomatik kommen, wenn Trauer nach Verlusten nicht adäquat stattfindet. Gerade der Mensch im Alter ist in vielerlei Belangen mit Verlusterleben konfrontiert, wie z.B. durch das Versterben von Verwandten und Angehörigen, aber auch ein Abbau früherer Fähigkeiten und Kompetenzen, wie auch ein Rollenverlust durch Pensionierung (Kruse, 1992).

Somit ist eine Altersdepression keineswegs als einheitliche Störung zu betrachten. Verläufe folgen sehr unterschiedlichen Mustern, wobei die Ursachen oftmals diffus sind (Alexopoulos et al., 2002a; Blazer, 2003).

## **2.1 Definition und Epidemiologie**

Die Depression stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, die in jedem Lebensalter auftreten kann. Hautzinger (2000, S. 13f) stellt eine Zunahme von Depression bei allen Altersgruppen sowie eine Ausweitung auf immer jüngere Menschen fest (vgl. auch S3- Leitlinien, DGPPN 2011).

Die Struktur und Spanne der depressiven Symptome unterscheiden sich im Prinzip nicht zwischen jüngeren und älteren Erkrankten (Berkman et al., 1986). Beim Subtyp der melancholischen bzw. somatischen Depression zeigen sich jedoch Altersunterschiede. So liegt deren Beginn häufig im späteren Lebensalter und ältere Erkrankte weisen mehr psychomotorische Symptome auf (Parker, Roy, Hadzi-Pavlovic, Wilhelm & Mitchell, 2001). Blazer, Bachar und Hughes (1987) stellen fest, dass sich die Symptome einer mittelschweren bis schweren Depression zwischen Personen im höheren (60+ Jahre) und mittleren (35-50 Jahre) Alter ähneln, wenn keine komorbiden Störungen vorliegen.

Jedoch „... zeigen ältere depressive Patienten vermehrt neuropsychologische Symptome (z.B. Gedächtnisschwäche, Ablenkbarkeit), körperliche Beschwerden (z.B. Appetitmangel, Schmerzen), somatoforme Störungen sowie Ängste, was die diagnostische Zuordnung erschwert.“ (Beblo, Schrader & Brand, 2005; S. 179). Ein Untersuchung an einer großen Stichprobe selbstständig lebender Iren (Gallagher et al 2010) zeigte bei späterkrankten Depressiven (Alter 60+) kaum Unterschiede in der Symptomatik (außer weniger Schuldgefühle und Gedanken, das Leben sei sinnlos), jedoch seltener eine positive Familienanamnese der Depression und mehr kognitive Einschränkungen. Diese Befunde sprechen trotz vergleichbarer Ausprägung der Depression für unterschiedliche Ätiologien je nach Ersterkrankungsalter.

In Tabelle 2.1, am Ende des Abschnitts, werden in einer groben Übersicht die Diagnosekriterien einer Major Depression entsprechend den gängigen Manualen ICD (International Classification of Diseases; WHO, 2005)-10 und DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder; APA 2003)-IV dargestellt.

Hinsichtlich des Auftretens der Depression findet sich zunächst eine allgemeine Lebenszeitprävalenz für Frauen von 26% und für Männer von 12%. (Jacobi et al., 2004). Für Depression bei Älteren ist das Bild vielschichtig. So fand sich zwar eine Punktprävalenz im Rahmen von 2 bis 5%, jedoch ist die Verbreitung von depressiver Symptomatik bei befragten Älteren mit 27% sehr hoch. In Krankenhäusern (14%) und Heimen (15- 25%) ist die Verbreitung von Depressionen zudem deutlich höher. Auch subsyndromale Depressionen sind bei älteren Menschen stärker verbreitet (Hautzinger, 2000, S. 13). Vergleichbares berichtet auch Blazer (2003).

Aktuell fanden Luijendijk und Kollegen (2008) in einer niederländischen Kohortenstudie (N= 5653) mit Personen älter als 56 Jahre und einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren eine Inzidenzrate von 19,3 (jeweils pro 1000 Personen im Jahr) für depressive Syndrome und Kernsymptome sowie eine Rekurrenz von 27,5 bei depressiven Syndromen allein und 65,6 zusammen mit Kernsymptomen. Für die Inzidenz lag das Verhältnis von Frauen zu Männern bei 1,56 für Syndrome und Symptome zusammen genommen, jedoch bei 1,95 nur für Syndrome. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen (<65 Jahre, 65-74 Jahre, 75-84 Jahre und >85 Jahre) bei den einzelnen Raten. Die Unterscheidung in depressive

Syndrome und Symptome trug dem Auftreten subklinischer Depressionen Rechnung und ermöglichte zudem eine validere Interpretation der einzelnen Datenquellen.

Die tatsächliche Inzidenz ist damit eher gering, es sei denn relevante depressive Symptome werden ohne depressives Syndrom miteinbezogen. Die Gefahr wiederkehrender Symptome und Episoden sei bei Älteren jedoch groß, vor allem für Menschen mit einer lebensgeschichtlichen Depression.

Roberts, Kapla, Shema und Strawbrige (1997) untersuchten bei 2000 Probanden über den Verlauf eines Jahres das Depressionsrisiko im Alter. Zwar waren die über 80 Jährigen häufiger von Depressionen betroffen, alle Alterseffekte erklärten sich jedoch durch Effekte aus chronischen Erkrankungen und psychosozialen Einschränkungen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass chronische Erkrankungen, soziale Isolation und Probleme bei Aktivitäten des täglichen Lebens, der Kognition und in der Nachbarschaft die entscheidenden Prädiktoren von Depression sind und nicht das Alter selbst.

In der LEILA-Studie (Luppa et al., 2011) findet sich bei einer Stichprobe von Personen mit 75 Jahren und älter eine Prävalenz der Depression von 38%, wobei Scheidung oder Witwenstatus, geringe Bildung, schlechter subjektiver Gesundheitsstatus, funktionelle Einschränkungen, belastenden Lebensereignisse und schlechtes soziales Netzwerk als wichtigste Variablen mit Depressivität assoziiert waren.

In den S3- Leitlinien (DGPPN et al 2011) wird dabei die ganze Problematik depressiver Störungen im Alter sehr gut zusammengefasst:

„Generell, aber vor allem im höheren Lebensalter ist die komplexe Interaktion zwischen genetischer Disposition, frühkindlichen Erfahrungen, somatischen Erkrankungen (vor allem vaskulärer Art) und psychosozialen Faktoren (Armut, Verwitwung, Vereinsamung, gesellschaftlicher Statusverlust) für das Entstehen sowie den Verlauf depressiver Störungen von besonderer Relevanz (...). So kann z.B. die größere Häufigkeit von Depressionen in Alten- und Pflegeheimen durchaus eine Folge der durch eine vorbestehende depressive Störung gestörten bzw. beeinträchtigten sozialen Integration sein und nicht (allein) die Folge z. B. der Verhältnisse im Heim.“ (S. 50)

Tabelle 2.1

Diagnosekriterien leichter, mittlerer und schwerer sowie rezidivierender depressiver Episoden für die Diagnosemanual ICD- 10 und der Major Depression (einzelne und rezidivierende Episode) nach dem Diagnosemanual DSM- IV.

<b>ICD- 10</b>	<b>DSM- IV</b>
<b>F32: Depressive Episode</b>	<b>Kriterien für Episode einer Major Depression</b>
<u>Diagnosekriterien</u>	A. Mind.5 Symptome bestehen innerhalb derselben 2 Wochen und stellen eine Veränderung der Leistungsfähigkeit dar.
Um eine Diagnose gemäß dem ICD10 fällen zu können, müssen mindestens 2 Leitsymptome und zusätzlich 2 Nebensymptome erfüllt sein, für die Mindestdauer von 2 Wochen.	Entweder (1) depressive Verstimmung und/oder (2) Verlust an Freude oder Interesse müssen vorliegen, zudem zusätzlich von folgenden Symptomen:
Die Einteilung des Schweregrads der depressiven Episode wird anhand Anzahl erfüllter Symptome getroffen (siehe unten).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- deutlicher Gewichtsverlust</li> <li>- Schlafstörungen</li> <li>- Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung</li> <li>- Müdigkeit oder Energieverlust</li> <li>- Wertlosigkeits- und Schuldgefühle</li> <li>- Konzentrationsmangel</li> <li>- Todesgedanken (Suizidhandlungen)</li> </ul>
<u>Leitsymptome:</u>	B. Symptome erfüllen nicht Kriterien gemischter Episode
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depressive Stimmung</li> <li>- Verlust von Interesse oder Freude</li> <li>- Erhöhte Ermüdbarkeit</li> </ul>	C. Leidensdruck
<u>Nebensymptome:</u>	D. Symptome nicht durch medizinischen Krankheitsfaktor (MKF) erklärbar
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit</li> <li>- Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen</li> <li>- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit</li> <li>- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven</li> <li>- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen</li> <li>- Schlafstörungen</li> <li>- Verminderter Appetit</li> </ul>	E. Symptome nicht durch Lebenssituation erklärbar
<b>Leichte depressive Episode (F32.0):</b>	<b>Diagnostische Kriterien für Major Depression</b>
Mindestens 2 Haupt- und 2 Nebensymptome ohne besondere Ausprägung	<b>296.2x, einzelne Episode</b>
<b>Mittelgradige depressive Episode (F32.1)</b>	A. Vorliegen einzelner Episode einer Major Depression
Mindestens 2 Haupt- und 3 Nebensymptome einige Symptome sind besonders ausgeprägt oder ein weites Spektrum an Symptomen ist vorhanden	B. Episode nicht besser durch Schitzoaffektive Störung erklärbar oder Überlagerung von Schizophrenie, Schizophreniformer Störung, wahnhafter Störung oder Psychotischer Störung
<b>Schwere depressive Episode (F32.2, F32.3)</b>	C. Anamnese ohne Manische Episode, gemischte Episode oder Hypomane Episode
Alle 3 Haupt- und mindestens 4 Nebensymptome, einige Nebensymptome sind besonders ausgeprägt	<b>Diagnostische Kriterien für Major Depression</b>
<b>F33:Rezidivierende depressive Störung</b>	<b>296.3x,rezidivierend</b>
Wenigstens 2 depressive Episoden sollten mindestens 2 Wochen gedauert haben, zwischen den einzelnen Episoden sollten mehrere Monate ohne eindeutige affektive Symptomatik gelegen haben	A. Vorliegen zwei oder mehrerer Episoden einer Major Depression (mind. 2 monatiges Intervall)
	B. und C siehe Kriterien einzelne Episode

## 2.2 Neurobiologie der Depression

An dieser Stelle soll in gebotener Kürze auf die relevanten neurobiologischen Mechanismen bei depressiven Störungen eingegangen werden. Die für die vorliegende Arbeit bedeutsamen Mechanismen werden hierbei ausführlicher dargestellt, andere lediglich skizziert. Dabei gibt es bisher noch keinen (neuro-)biologischen Erklärungsansatz, der die Pathogenese von Depression umfassend erklären kann. Bei der großen Anzahl nebeneinanderstehenden Befunde und Erklärungsansätze ist es jeweils hilfreich einzuordnen, inwiefern ein Faktor als Vulnerabilität, als Auslöser oder als zustandsabhängiges Korrelat für eine depressive Erkrankung betrachtet werden kann.

In der Übersichtsarbeit (Nestler, Barrot, DiLeone, Eisch, Gold & Monteggia, 2002) wird Depression als eine Stresserkrankung dargestellt. Dabei kann ein depressives Syndrom als pathologische Reaktion auf einen Stressor verstanden werden. Eine bekannte Vulnerabilität für eine unangepasste Stressverarbeitung stellen hierbei genetischen Faktoren dar, mit einer geschätzten Erblichkeit von 31-42% gemäß einer vielzitierten Metaanalyse von Zwillings- und Familienstudien (Neale und Kendler, 2000), wobei auch geringerer Anteil genetischen Anteils diskutiert wird.

### *Neuromodulatoren*

Bezüglich der ablaufenden Mechanismen im Gehirn und deren Aussagen erfuhr die Depressionsforschung viel Input aufgrund des Zufallsbefundes der Wirksamkeit der trizyklischer Antidepressiva bzw. Monoaminoxidase-Hemmern (Nickel, 2002). So werden im Augenblick das serotonerge, noradrenerge, dopaminerge und cholinerge System des Gehirns bzw. dessen Inbalance, sowohl als Vulnerabilität, Auslöser und Korrelat depressiver Störungen betrachtet (Hegerl & Rupprecht, 2006).

Serotonin wird beispielweise aufgrund der Wirksamkeit von Antidepressiva mit selektiver Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und der Entwicklung depressiver Symptome unter Tryptophandepletion als wichtiger Faktor bei depressiven Störungen erachtet (Nickel, 2002). Dabei sind serotonerge Zellkörper vor allem in den Raphékernen lokalisiert, projizieren jedoch weitläufig in das Gehirn (u.a. Kortex, Basalganglien, Hippocampus, Hypothalamus). Hierbei werden vor allem die Rezeptoren im präfrontalen Kortex (PFC) bei depressiven Erkrankungen als relevant erachtet (Graeff, 1997).



Es bestehen enge Verknüpfungen der einzelnen Systeme, so dass beispielsweise Noradrenalin inhibitorisch auf das serotonerge System wirkt (Mongeau, Blier & de Montigny, 1997). Noradrenerge Neuronen befinden sich überwiegend im Locus coeruleus und projizieren von dort in den frontalen/präfrontalen Kortex, Thalamus und Hypothalamus, die Amygdala sowie den Hippocampus. Auch hier stehen die Projektionen in frontale/präfrontale Regionen und das limbische System im Mittelpunkt der Betrachtungen zu depressiven Störungen. Ähnlich wie bei Serotonin, weisen die Befunde zum Noradrenalin klare Bezüge zu depressiven Störungen auf, bieten jedoch keinen alleinigen Erklärungsansatz. Nachdem kurz und beispielhaft auf Transmittersysteme eingegangen wurde, sollen die beteiligten Gehirnstrukturen einer Depression mit ihren jeweiligen Verknüpfungen dargestellt werden.

### *Limbische Schleife der Depression*

Das limbische System und die damit verknüpften Strukturen, sowohl aus dem Neokortex, wie auch Hirnstamm, sind entscheidend an der Emotionsregulation beteiligt. Dieses System wird in seiner Funktionsweise dabei sowohl als ursächlich für Depression, als neurobiologisches Korrelat, wie auch selbst als vulnerabel für diese betrachtet. Entsprechend der Darstellung von Nestler et al. (2002) dienen der präfrontale Kortex und Hippocampus als Mediatoren der kognitiven Aspekte der Depression, wie z.B. Gedächtnisstörungen, Hoffnungslosigkeit und Gefühl der Wertlosigkeit. Das ventrale Striatum mit dem Nucleus accumbens sowie die Amygdala sind am emotionalen Gedächtnis beteiligt. Mit diesen Strukturen sind Anhedonie, verringerter Antrieb und geringere Belohnung für angenehme Tätigkeiten verknüpft. Entsprechend sind auch Angst und Motivationsverlust mit Depression verknüpft, Symptome welche mit der Funktion der Amygdala bzw. des Nucleus accumbens assoziiert sind. Neurovegetative Symptome wie Schlafstörungen, verminderte Libido, Appetit und Energie werden dahingegen der Funktion des Hypothalamus zugeordnet.

Alle genannten Strukturen sind in teilweise parallelen Schaltkreisen miteinander verknüpft, welche stark miteinander interagieren. In Abbildung 2.1 (mit freundlicher Genehmigung des Autors Eric J. Nestler und Erlaubnis durch Elsevier aus Nestler et al., 2002) ist ein vereinfachtes Modell der limbischen Schleife schematisch dargestellt. Herauszustellen sind hierbei die innervierenden Bahnen der Amygdala und

des Hippocampus zum Hypothalamus, wie auch die zahlreichen Verknüpfungen des präfrontalen Kortex mit fast allen relevanten Strukturen.

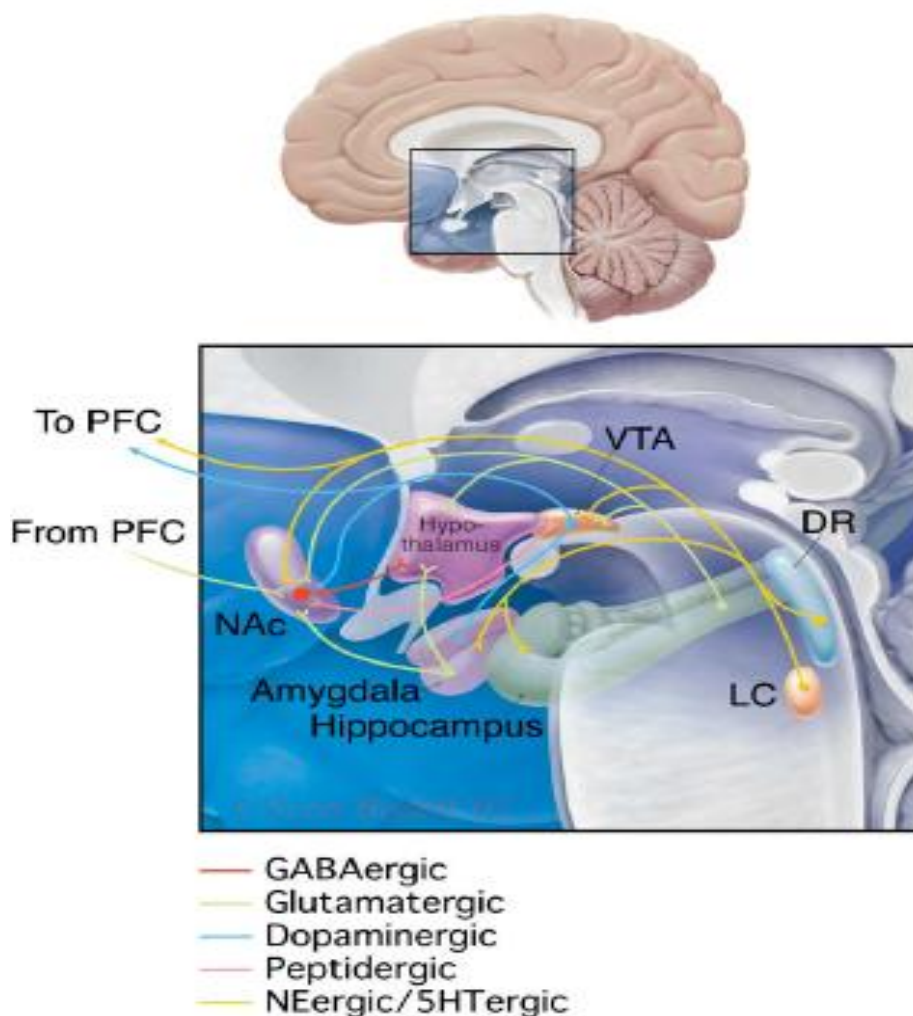


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der limbischen Schleife. Dargestellt sind stark vereinfacht die neuronalen Schaltkreise, der für depressive Erkrankungen relevanten Strukturen, PFC= Präfrontaler Kortex, NAc= Nucleus accumbens, LC= locus coeruleus, DR= dorsal Raphé, VTA= ventral tegmentals areal; Herauszustellen sind die innervierenden Bahnen der Amygdala und des Hippocampus zum Hypothalamus, wie auch die zahlreichen Verknüpfungen des PFC mit fast allen relevanten Strukturen (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Autors Eric J. Nestler und Erlaubnis durch Elsevier aus Nestler et al., 2002).

In einem etwas detaillierteren Review stellen Maletic, Robinson, Oakes, Iyengar, Ball und Russell (2007) die Funktionen und Verknüpfungen präfrontaler Strukturen mit dem limbischen System dar. So ordnen sie dem Netzwerk des dorsolateralen PFC mit dem dorsalen anterioren cingulären Kortex Exekutivfunktionen, Daueraufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis zu. Der ventrale anteriore cinguläre Kortex im Verbund mit dem ventromedialen PFC ist an der

Bewertung emotionaler und motivationaler Informationen beteiligt. Dahingegen ist die Struktur des lateralen orbitalen PFC an der Modulation maladaptativer, perseverierender emotionaler Zustände beteiligt und reziprok mit den beiden oben genannten Funktionsstrukturen verknüpft.

Diese paralimbischen, kortikalen Strukturen (vor allem des anterioren cingularen Kortex und ventromedialen PFC) weisen reziproke Verbindungen zu limbischen Strukturen auf.

Das vorgeschlagene Modell nimmt an, dass die Unterbrechung oder Schwächung dieser Konnektivität dazu führt, dass inhibitorisch/regulatorische Einflüsse der paralimbischen auf die limbischen Strukturen abgeschwächt werden und es so zu einer Entgleisung im Sinne depressiver Symptomatik kommt. Neben der Dysfunktion innerhalb des System und der Strukturen der limbischen Schleife, spielen der Einfluss limbischer Strukturen auf den Hypothalamus eine wichtige Rolle bei depressiven Störungen. Entsprechend wird weiterführend nun auf die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse eingegangen.

#### *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse*

Wie bereits erwähnt kann die Depression als maladaptive Stresserkrankung verstanden werden. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde (HPA; a.d. engl.: hypothalamic-pituitary-adrenal)-Achse stellt hierbei das wichtigste stressadaptive System dar, welches der Anpassung des Organismus an innere und äußere Anforderungen dient (Beschreibung nach Hegerl und Rupprecht, 2006). Dabei bildet der nucleus paraventricularis des Hypothalamus das Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH), welches über das Gefäßsystem in die Hypophyse gelangt. Dort stimuliert es im Vorderlappen zusammen mit Vasopressin die Freisetzung von Adrenokortikotropin (ACTH). Dieses wiederum führt zur Ausschüttung von Kortikosteroiden (Kortisol beim Menschen) aus der Nebennierenrinde. In einem negativen Rückkopplungsprozess nehmen Kortikosteroide wiederum Einfluss auf Hypothalamus, Hypophyse und Hippocampus und hemmen dabei die Sekretion von CRH bzw. ACTH.

Nestler et al (2002) erläutern hierbei die besondere Rolle hippocampaler Strukturen innerhalb des HPA-Systems. So nehmen Kortikosteroide regulatorischen Einfluss auf den Hippocampus, insbesondere Struktur CA3, welcher hemmend auf die

hypothalamische CRF-Sekretion und somit regulatorisch auf die gesamte HPA-Achse wirkt. Bei dauerhafter Exposition, wie z.B. durch eine entgleiste Stressachse bei einer Depression, wirkt Kortisol jedoch neurotoxisch auf hippocampale Strukturen sowie deren Neurogenese, was mit einem Schrumpfen dieser Strukturen verbunden ist (Sheline, Gado & Kraemer, 2003). Dies ist wiederum mit einer weitergehenden Enthemmung der HPA-Achse assoziiert. In Abbildung 2.2 (mit freundlicher Genehmigung des Autors Eric J. Nestler und Erlaubnis durch Elsevier aus Nestler et al., 2002) sind die beschriebenen regulatorischen Prozesse der HPA-Achse schematisch dargestellt.

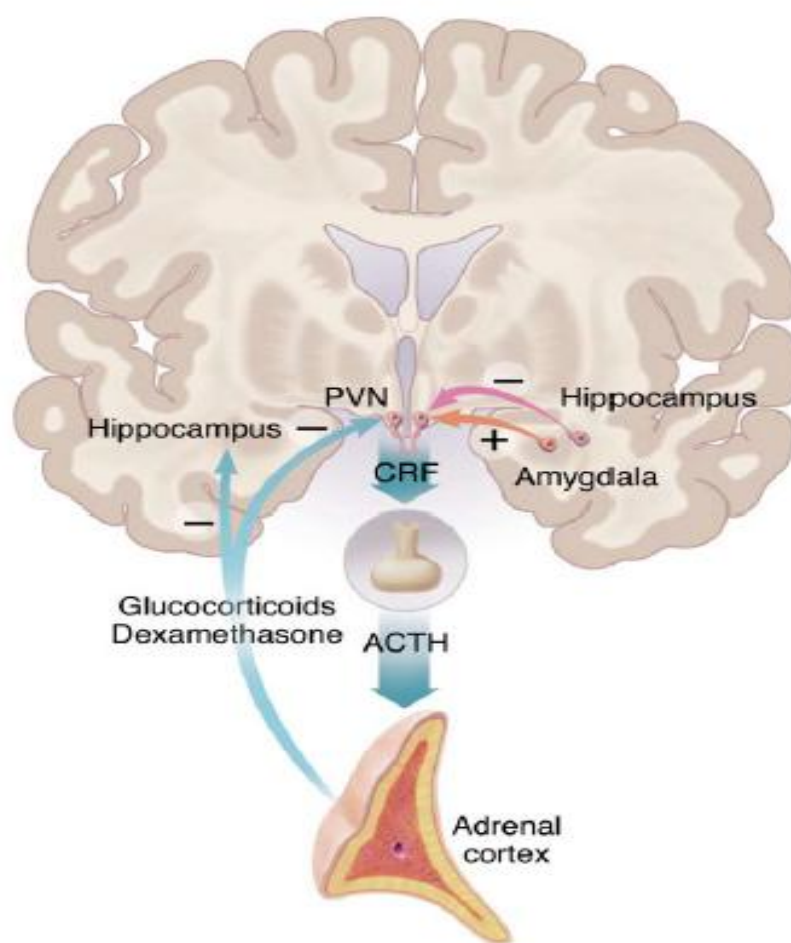


Abbildung 2.2: Regulation der HPA-Achse: Die Amygdala wirkt exzitatorisch, der Hippocampus inhibitorisch auf den nucleus paraventricularis des Hypothalamus (PVN), dieser sekretiert CRF, welches in der Hypophyse (bildlich dargestellt) die Sekretion von ACTH anregt. Dieses führt wiederum zur Ausschüttung von u.a. Kortisol, welches regulativ auf Hippocampus und Hypophyse rückwirkt (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Autors Eric J. Nestler und Erlaubnis durch Elsevier aus Nestler et al., 2002).

In eine Review Artikel fassen Lupien, McEwen, Gunnar und Heim (2009) u.a. die Effekte von Stress auf das Gehirn im Lauf des Lebens zusammen. Sie zeigten eindrücklich wie erhöhter Stress je nach Lebensabschnitt verschiedene Hirnbereiche in ihrer Entwicklung beeinflusst. Es wurde versucht zwei Theorien zum Einfluss von Stress miteinander in Einklang zu bringen. Zum einen geht die Neurotoxizitäts-Hypothese davon aus, dass die langfristige Exposition des Gehirns mit Glucokortikoiden (Cortisol) dieses anfälliger für die Wirkung anderer Toxine macht. Dagegen geht die Vulnerabilitäts-Hypothese davon aus, dass Gene und/oder die frühe Exposition von Stress die Entwicklung und damit das Volumen von Gehirnarealen in späteren Lebensabschnitten bestimmen. Diese Theorien lassen sich in Augen der Autoren kombinieren. So könnte bei der Entwicklung des Hippocampus Stress in der sensiblen Phase der ersten beiden Lebensjahre dessen Entwicklung behindern. Im weiteren Lebenslauf führt der kleinere Hippocampus zur Entwicklung emotionaler Störungen und im Zusammenhang mit diesen zu weiteren neurotoxischen Effekten, die aus Stress erwachsen.

### *Neuroplastizität*

Abschließend soll noch auf die relevanten neurobiologische Veränderungen Gehirns bei depressiven Erkrankungen eingegangen werden. So blicken Calabrese, Molteni, Racagni und Riva (2009) in ihrer Arbeit auf affektive Störungen aus dem Blickwinkel der neuronalen Plastizität. Die Ursache einer Depression kann auch im Sinne einer mangelnden neuronale Adaptationsleistung an Umweltbedingungen gesehen werden. Dabei könnten sowohl Stressoren, Traumata und genetische Determination, in Kombination oder einzeln, Reifungsprozesse des Gehirns beeinträchtigt haben, was eine geringere Plastizität zur Folge hat. Im Kontext aktueller Stressoren würde es dann zu einer Maladaptation und somit Pathologie im Sinne beispielweise einer Depression kommen. Die Autoren können exemplarisch anhand des brain derived neurotrophic factor (BDNF), einem Neurotrophin mit einer wichtigen Rolle in der neuronalen Entwicklung wie auch der Plastizität des erwachsenen Gehirns, den modulatorischen Effekt dieses Markers zeigen. So ist Stress einerseits mit einer verringerten Konzentration von BDNF im Gehirn verbunden, andererseits kann der chronische Gebrauch von Antidepressiva wieder zu einer Erhöhung der Konzentration führen. In der Folge ist auch eine verbesserte Plastizität des Gehirns und damit erhöhte Stresstoleranz zu erwarten. Somit erklären die Autoren

anschaulich wie Antidepressiva auch eine neuroprotektive Langzeitwirkung entwickeln.

Diese ist insbesondere im Kontext hippocampaler Strukturen von Bedeutung. So legen Nestler et al (2002) dar, dass der BDNF in diesen im Rahmen einer Depression erniedrigt ist und sich auch so eine Abnahme des Volumens erklären lässt, da damit auch eine verringerte Neuroplastizität verbunden ist. Wie bereits oben dargestellt werden so aber möglicherweise im Sinne einer Abwärtsspirale depressive Prozesse weiter begünstigt.

### **2.3 Neuropsychologie der Altersdepression**

Nach den vorangegangenen Einführungen zu neurobiologischen Mechanismen der Depression und hirnpathologischen Veränderungen bei möglichen Subtypen der Altersdepression wird nun auf neuropsychologische Befunde der Altersdepression eingegangen.

In einer vielbeachteten Metaanalyse neuropsychologischer Störungen bei aktueller Major Depression schreibt Veiel (1997) von diffus-globalen Einschränkungen der Hirnfunktion mit besonderer Beteiligung der Frontallappen. Besonders im Bereich der Flexibilität und Handlungskontrolle und im episodischen Gedächtnis ließen sich konstante Defizite bei aktueller Depression feststellen. Diese kognitive Dysfunktion in den aktuellen Phasen ist konsistent mit den oben beschriebenen, bekannten neuroanatomischen Grundlagen der Depression.

Im Jahr 1997 wurde unter dem Titel *Vascular depression Hypothesis* (Alexopoulos, Meyers, Young, Campbell, Silbersweig & Charlson, 1997) ein Subtyp der Altersdepression vorgestellt, der zerebrovaskuläre Erkrankungen in einem klar umschriebenen Theoriegebilde als Ursache darstell. Laut Theorie führen einzelne oder mehrere ischämische Läsionen in präfrontalen Bereichen zur Unterbrechungen von subkortikalen Regelkreisen im Frontalhirn und tragen damit zur Entwicklung einer Depression bei. Diese Hypothese war als Forschungsheuristik konzipiert und sollte zudem einen Beitrag zur medikamentengestützten Prävention und Behandlung der late-onset Depression leisten.

Jedoch konnten in einem Überblick (Thomas, Rajesh, Kalaria & O'Brien, 2004) klinischer Studien nur wenige Befunde für den Zusammenhang zwischen Depression

und vaskulären Erkrankungen gefunden werden, wobei weder die Auswahl der Depressionsgruppen noch der Marker für vaskuläre Erkrankungen optimal waren. Bei Studien zur strukturellen Bildgebung lässt sich laut den Autoren dahingegen als konstanter Befund über verschiedenste Studien eine Häufung von Läsionen bzw. Hyperintensitäten in der weißen Hirnmasse (white matter hyperintensities= WMH) im MRT bei Depression feststellen. Dabei zeigt sich im Speziellen eine Assoziation zwischen late-onset Depression mit tieferen Läsionen der weißen Hirnmasse (deep white matter Hyperintensities= DWMH) und der Basalganglien. Das Gros der zusammengetragenen Befunde war konsistent mit der Theorie einer Unterbrechung fronto-subkortikaler Kreisbahnen (fronto-subcortical circuits= FSC), im Sinne der Theorie der vaskulären Depression. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der *ischämisch-subkortikalen Depression*, wobei im Rahmen dieser Arbeit der Begriff *vaskuläre Depression* synonym gebraucht wird.

Exemplarisch kann hierzu die aufwändige Arbeit von Thomas und Kollegen (2002) herangezogen werden. Sie verglichen Befunde aus MRT-Bildern und post-mortem Untersuchungen des Gehirns zwischen je 20 Depressionspatienten und gesunden Kontrollen. Dabei konnten sie zeigen, dass die Depressiven mehr punktierte, ischämische Läsionen aufwiesen als die Kontrollgruppe. Größere Läsionen waren in beiden Gruppen normalerweise ischämischer Natur. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die ischämischen Läsionen bei Depressiven signifikant häufiger im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Dies kann als starker Beleg für die Hypothese der vaskulären Depression gesehen werden. Im Licht dieser Befund argumentieren die Autoren auch, dass für eine Depression im höheren Alter zerebrovaskuläre Erkrankungen ein eigenes Risiko, aber auch eine behandelbare Ursache darstellen, da die gefundenen Läsionen bei Depressiven vorwiegend ischämischer Natur waren.

Blazer (2003) weißt ebenfalls auf die steigende Aufmerksamkeit und die wachsende Anzahl an Studien hin, welche einen Zusammenhang zwischen vaskulären Läsionen in bestimmten Hirnregionen einerseits und der Entwicklung eines bestimmten Typs der vaskulären Depression andererseits sehen. Er führt weiterhin aus, dass die Betroffenen oftmals kognitive Einschränkungen aufweisen, die einem Frontalhirnsyndrom ähneln. Das bedeutet, dass Betroffene unter einer psychomotorische Verlangsamung und Störungen der Exekutivfunktionen leiden. Der inhaltlich verwandte Begriff des *depression executive dysfunction syndrome*

umschreibt hierbei das Zusammenspiel von Exekutivfunktionsstörungen und depressiver Symptome, ohne eine explizite Aussage zur Ätiologie der Störung zu machen.

Dieses greift auch Alexopoulos (2006) in einem Kommentar zu den Forschungsergebnissen seit Veröffentlichung der Hypothese zur vaskulären Depression auf. Er gibt zu bedenken, dass bei einem *depression executive dysfunction syndrome* ebenfalls Exekutivstörungen in Verbindung mit depressiven Symptomen auftreten. Hierbei ist die mögliche Ätiologie jedoch nicht auf ischämische Ereignisse beschränkt, sondern beschreibt vielmehr ein Syndrom als mögliche Folge unterschiedlicher pathologischer Entwicklungen, wie beispielsweise Neurodegeneration bei Demenzen. Auch eine Akkumulation unterschiedlicher schädlicher Faktoren, aufgrund mehrerer komorbider Erkrankungen im Alter, können ein vergleichbares Syndrom auslösen. So ist eine Unterscheidbarkeit auch aufgrund der komplexen redundanten und plastischen Prozesse im Gehirn oftmals nicht gegeben. Somit bleibt es fraglich, ob eine vaskuläre Depression den Status einer eigenständigen Krankheit mit klar umrissener Nosologie beanspruchen kann.

Im Kontext dieser Befundlage ist die Studie von Rapp et al. (2005) angesiedelt, welche einen maßgeblichen Impuls für die vorliegende Arbeit gab und deshalb ausführlich dargestellt wird. Die Autoren hypothetisierten, dass Personen mit einer LOD spezifische Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionsstörungen zeigen würden, konsistent mit einer Diskonnektion frontosubkortikaler Schaltkreise. Dagegen sollten solche mit einer EOD aufgrund einer Verkleinerung temporaler (hippocampaler) Strukturen spezifische Defizite des episodischen Gedächtnisses aufweisen. Zudem nahmen die Autoren an, dass Personen mit einer LOD vermehrt vaskuläre Risikofaktoren aufweisen.

Diese Fragestellung wurde in einer Querschnittsanalyse von Baseline-Daten einer Studie zur Entwicklung von Kognition im Alter bei einer Population von Pflegeheimbewohnern untersucht. Dabei wurden aktuell Depressive (LOD: N=11; rezidivierende EOD: N=14) einer Zufallsstichprobe von aktuell Nicht-Depressiven (Gesund: N= 21; remittierte EOD: N= 24) gegenübergestellt. Das Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe betrug 83 Jahre mit einer Spannweite von 60 bis 97 Jahren. Aus der verwendeten neuropsychologischen Testbatterie konnten mittels Faktorenanalyse



zwei Faktoren identifiziert werden. Einer spiegelte Aufmerksamkeits- bzw. Exekutivfunktionen (Trail Making Test, Zahlen-Symbol-Test und verbale Flüssigkeit) wieder, der andere das episodische Gedächtnis (Wortliste lernen, verzögerter Abruf, und Wiederkennen). Zur Auswertung nutzen die Autoren eine MANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren *aktuelle Depression* (2-Stufig) und *lebensgeschichtliche Depression* (2-Stufig) sowie den zwei kognitiven Domänen als abhängige Faktoren.

Als Kernergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der LOD eine schlechtere Leistung bei dem Faktor der *Aufmerksamkeit/Exekutivfunktionen* zeigten, wohingegen die rezidivierende EOD Gruppe deutliche Defizite im *episodischen Gedächtnis* zeigten. Darüber hinaus zeigte die Gruppe mit LOD vermehrt Anhedonie und vaskuläre Erkrankungen im Vergleich zur rezidivierenden EOD Gruppe.

Die Gruppen der aktuell Depressiven unterschieden sich hypothesenkonform in ihren neuropsychologischen Profilen und zeigten distinkte Defizite, die mit eher temporalen Störungen (EOD) bzw. Läsionen im präfrontalen Kortex (LOD) assoziiert waren. Zudem waren das Symptom der Anhedonie und vaskuläre Erkrankungen, gehäuft bei der LOD-Gruppe festzustellen. Letzteres ist konform mit Ätiologiemodell der LOD als sogenannte vaskuläre Depression.

Delaloye und Kollegen (2010) verglichen gleichaltrige Gesunde einerseits mit einer Stichprobe von late-onset Depressiven, sowie andererseits mit etwas jüngeren Personen mit einer early-onset Depression. Dabei wurden sowohl diverse neuropsychologische Marker, als auch MRT-Daten des Volumens der grauen Substanz und Hyperintensitäten in der weißen Substanz erhoben. Late-onset Depressive zeigten sich im episodischen Gedächtnis als signifikant schlechter als die beiden Vergleichsgruppen und wiesen auch mehr Hyperintensitäten in periventrikularen Gebieten auf. Diesen Umstand deuten die Autoren als Beleg für eine vaskuläre Ätiologie der late-onset Depression, wohingegen sie bei einer early-onset Depression von stärker lebensgeschichtlichen und genetischen Faktoren ausgehen.

Der Verlauf kognitiver Beeinträchtigung bei Altersdepression untersuchten Köhler, Thomas, Barnett und O'Brien (2010). Sie fanden persistierende kognitive Defizite bei Depressiven über den Zeitlauf von 4 Jahren, unabhängig von Stimmung, Remission oder Antidepressiva. Bemerkenswerterweise war ein späterer Erkrankungsbeginn mit stärkeren Gedächtnis-, aber nicht Exekutivfunktionsstörungen, assoziiert. Generell

zeigten Personen mit einer LOD jedoch eine Verschlechterung sowohl des Gedächtnisses als auch der Exekutivfunktionen. Diese Befunde stehen nicht im Einklang mit den Theorien der vaskulären Depression bei LOD bzw. Neurotoxizitätshypothese von Kortisol bei EOD. Dies mag auch durch einer Selektion der Stichprobe hin zu Personen ohne vaskuläre Risiken begründet sein. Grundsätzlich legen diese Befunde jedoch unterschiedliche pathologische Prozesse bei EOD und LOD nahe, zudem stellen sich kognitive Beeinträchtigungen der Altersdepression als stabile Merkmale dar.

Insgesamt ist die Befundlage zu kognitiven Profilen der Altersdepression nicht eindeutig. Ein Umstand, der wahrscheinlich dem komplexen Zusammenspiel neuropathologischer Prozesse der Depression bzw. neurodegenerativer Prozesse geschuldet ist.

## **2.4 Typisierung der Altersdepression**

Aufbauend auf die obige Darstellung soll nun eine Typisierung der Depression im Alter anhand der für diese Arbeit relevanten Ätiologiemechanismen versucht werden. Das Augenmerk liegt hierbei auf hirnpathologischen Veränderungen. Wie bereits kurz angemerkt werden neuropathologische Prozesse als mögliche Ursachen einer LOD diskutiert. An dieser Stelle wird den Befunden zur Demenz und dem Zusammenhang mit Depression vorgegriffen, weiter unten wird detaillierter auf relevante Befunde zu Demenz und Demenzfrüherkennung eingegangen.

### *Early-Onset Depression*

Wie bereits vorab ausführlicher erläutert, wird angenommen, dass eine lebenslange, rezidivierende depressive Erkrankung durch neurotoxische Prozesse zu einer Atrophie in hippocampalen Strukturen führen kann. Ein dauerhaft erhöhter Kortisolspiegel in Verbindung mit einer verringerten Neuroplastizität ist aufgrund niedrigerer BDNF-Konzentration, vor allem in diesen Strukturen neurotoxisch. Entsprechend können neuropsychologische Defizite besonders im episodischen Gedächtnis aufgrund der Veränderungen in diesen Strukturen erwartet werden.

### *Vaskuläre Depression*

Die Theorie der vaskulären Depression beinhaltet, dass multiple minimale ischämische Läsionen in den frontosubkortikalen Strukturen zu einer Diskonnektion

frontolimbischer Schaltkreise führen. Da solche vaskulären Schädigungen des Gehirns erst in hohem Lebensalter in relevanter Anzahl auftreten, wird dieser Ätiologiemechanismus nur bei late-onset Depression, also nach dem 60ten Lebensjahr, erwartet. Entsprechend dem Pathomechanismus respektive der betroffenen Gehirnstrukturen wird begleitend von einer Häufung vaskulärer Risikofaktoren und einer Störung von Exekutivfunktionen ausgegangen.

### *Depression und Alzheimerdemenz*

Depressionen können sowohl als Prodrom (wie auch im Verlauf) dementieller Entwicklungen auftreten (Berg, 2008; Blazer, 2003) und zwar noch lange bevor eine eigentliche Demenz diagnostiziert wird. Jedoch ist dieser Zusammenhang nicht eindeutig, da eine Depression alleine ebenfalls einen Risikofaktor für Alzheimer Demenz (AD) darstellt (Ownby, Crocco, Acevedo, John und Loewenstein, 2006), weshalb Befunde sowohl zu Depression als Prodrom, Begleiterkrankung als auch Risikofaktor einer Alzheimerdemenz dargestellt werden.

Ownby und Kollegen (2006) untersuchten in einer umfassenden Metaanalyse das Erkrankungsrisiko für AD bei Menschen mit Depressionserkrankungen. Sie fanden auch bei Kontrolle nach Studientyp (retrospektiv vs prospektiv), Strenge der Diagnosekriterien, Qualität der Studien und Gewichtung nach Stichprobenzahl immer ein signifikante erhöhte odds ratio (OD). Menschen mit Depressionen weisen ein erhöhtes Risiko auf an Alzheimer zu erkranken. Eine starke Heterogenität der Ergebnisse zwischen den eingegangenen Studien konnte jedoch beobachtet werden. Ein weiterer Befund war ein positiver Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand der depressiven Erkrankung und der Entwicklung einer AD einerseits und der Erkrankungswahrscheinlichkeit für AD andererseits. Dieser Befund lässt die Aussage zu, dass Depression ein unabhängiger Risikofaktor für AD ist, aufgrund der geringen Anzahl der zusammengefassten Studien können depressive Störungen als mögliches Prodrom einer AD aber auch nicht ausgeschlossen werden.

In Abbildung 2.3 wird modellhaft die Einteilung in Depressionsgruppen auf Basis vermuteter Ätiologie bzw. Pathomechanismen durchgeführt. Dabei werden als potentielle Unterscheidungsmerkmale der LOD Biomarker aufgeführt, welche im weiteren Verlauf eingehender erläutert werden.

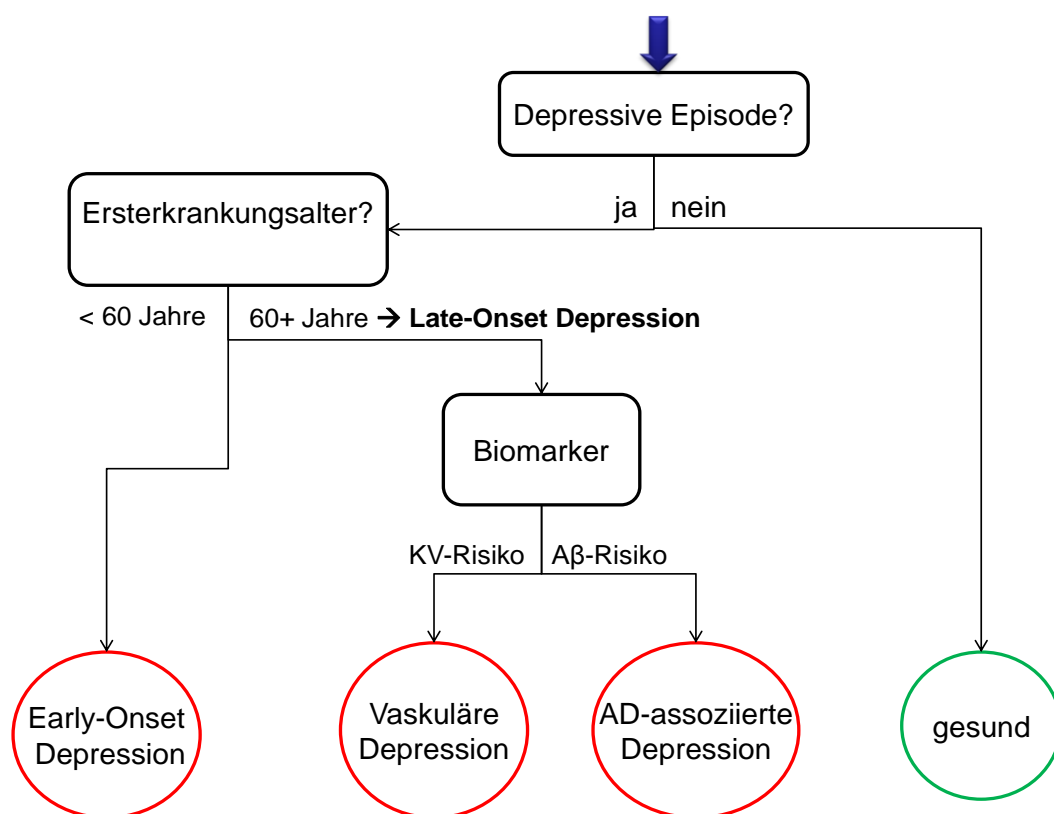


Abbildung 2.3: Depressionstypisierung gemäß möglicher Pathomechanismen; KV= Kardiovaskulär, Aβ= Beta Amyloid, AD= Alzheimer Demenz.

### **3 Demenz und Demenzfrüherkennung**

Demenzen stellen gemäß ICD-10 chronische und fortschreitende Erkrankungen des Gehirns dar, die mit Beeinträchtigungen höherer kortikaler Funktionen einhergehen. Dies kann Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassungsgabe, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen umfassen.

#### **3.1 Alzheimer Demenz**

Bei der Demenz des Alzheimerstypus (AD) ist laut Diagnosemanualen das Auftreten klinisch relevanter Beeinträchtigungen im Bereich des Gedächtnis, des Urteilvermögens und Entscheidungsfindung, der Orientierung sowie der Sprache zu beobachten. Dabei müssen für die Diagnosestellung Einschränkungen bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten auftreten (wie z.B. Einkaufen). Für die neuropathologische Diagnosestellung werden das Vorhandensein von intraneuronalen Neurofibrillen, Neuronenverlust und Alzheimer-Plaques (neuritische Amyloid-Plaques mit  $\beta$ -Faltblattstruktur= A $\beta$ -Plaques) vorausgesetzt.

Gemäß Braak und Braak (1998) folgt das Auftreten von Neurofibrillen in 6 Phasen, beginnend mit dem Auftreten im transenthorinalen Kortex (Phase 1 und 2), dann im limbischen System (Phase 3 und 4) und schließlich im Neokortex (Phase 5 und 6), wobei in den letzten Phasen bereits massive kognitive Beeinträchtigungen zu beobachten sind. Durch die Neurofibrillenpathologie werden relativ früh Projektionen zwischen dem enthorinalen Kortex, hippocampalen Formationen und der Amygdala (Hyman, Van Hoesen & Damasio 1990) gestört, worauf frühe Gedächtnisstörungen bei dieser Demenzform zurückzuführen sind. In Abbildung 3.1 (mit freundlicher Genehmigung aus Vortragsunterlagen von Eschweiler 2011) ist modellhaft der Verlauf der Alzheimerschen Krankheit in den einzelnen Phasen dargestellt.

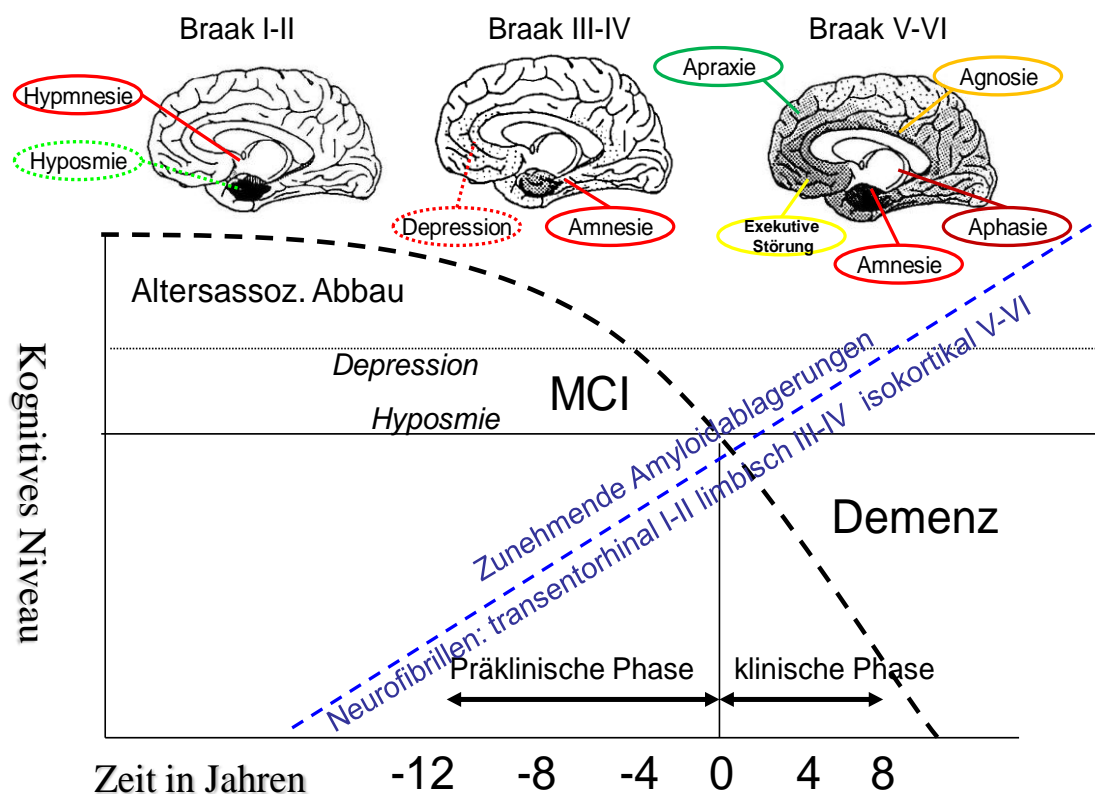


Abbildung 3.2: Modellhafter Verlauf der Alzheimer Krankheit: Dargestellt ist das Phasenmodell der Neurofibrillenablagerung nach Braak & Braak (1998) mit Pathologien bei Befall der entsprechenden Hirnregionen; Zudem ist der Verlauf des kognitives Leistungsniveaus mit Krankheitsphasen beigegefügt; (Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus Vortragsunterlagen Eschweiler 2011).

Das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Diseases (CERAD) zieht zur neuropathologischen Diagnose die Dichte der Ablagerung von neuritischen Plaques in drei neokortikalen Arealen (Gyrus temporalis superior und medialis, Gyrus frontalis medius und Globulus parietalis inferior; Mirra et al 1991) heran. Die Einlagerung von A $\beta$ -Plaques im Gehirn erfolgt hierbei in 5 Phasen (Thal, Rüb, Orantes & Braak 2002), wobei zunächst nur der Neokortex betroffen ist, in weiteren Phasen dann der mediotemporale Kortex, das limbische System und die Basalganglien, sowie schließlich das Cerebellum. Dabei sind Entzündungsprozesse des Gehirns an neurodegenerativen Prozessen der AD beteiligt, wobei diese unter anderem auf eine Interaktion zwischen  $\beta$ -Amyloid und Mikroglia in der Umgebung der Plaques zurückgehen. Diese Vorgänge haben ein Absterben von Neuronen und somit eine langfristige Verringerung der Hirnmasse zur Folge. Dabei handelt es sich um schleichende, neurodegenerative Prozesse, die psychopathologisch lange unbemerkt

bleiben, bis die zunächst dezenten Ausfälle die Schwelle zur Demenz überqueren (Forlenza, Diniz & Gattaz, 2010). Bevor jedoch die Diagnose einer Demenz gestellt wird, durchlaufen die Betroffenen zumeist eine Phase mit deutlichen kognitiven Defiziten, wobei die immer noch intakte Alltagskompetenz nicht die Diagnose einer Demenz rechtfertigt. Dabei weisen die vorhandenen kognitiven Defizite oftmals noch nicht die Schwere einer Demenz auf und können nur einzelne Bereiche, aber auch mehrere kognitive Funktionsbereiche umfassen. Dieses Zwischenstadium ist unter dem Begriff der *Mild Cognitive Impairment* (MCI).

Für eine ursächliche Behandlung der Demenz wäre somit die frühzeitige Erkennung dementieller Prozesse möglichst in einem präsyndromalen Stadium von entscheidender Bedeutung.. Dabei wird aktuell die Möglichkeit einer gering invasiven Diagnostik anhand von A $\beta$ -40 und A $\beta$ -42-Peptiden im Serum diskutiert (Schneider, Hampel & Buerger, 2009).

Hyposmie und unipolare Depressionen können frühe präklinische Marker für AD sein, diese weisen aber eine geringe Spezifität und damit geringen prädiktiven Wert auf. Das Zusammentreffen mehrerer dieser Marker könnte jedoch eine erhöhte Spezifität aufweisen. Die kumulative Prävalenz dieser Marker ist jedoch eher unbekannt (Berg, 2008).

Neuropsychologischen Markern kommt sowohl bei der Diagnosestellung, wie auch bei der Früherkennung Bedeutung zu. So wird in einem Review des Kungsholmen Projekt (Bäckmann & Small, 2007) das episodische Gedächtnis als besonders prädiktiv für die Entwicklung einer AD angegeben. Dabei findet eine generelle Abnahme des episodischen Gedächtnisses unabhängig von der Schwere der Gedächtnisaufgaben (z.B. Hilfe beim Abruf, schnelle vs. Langsame Darbietung) statt. Die Autoren finden jedoch, dass mit dem Fortschreiten der AD nach der Diagnose ein genereller kognitiver Abbau in allen Bereichen verbunden ist. Gedächtnisdefizite im gesamten episodischen Gedächtnis treten als präklinischer Marker auf, ein genereller kognitiver Abbau jedoch erst nach der Diagnosestellung. Diesen Befund begründen sie, mit der Plastizität des Gehirns, welches einen graduellen kognitiven Abbau kompensieren kann, bis eine Schwelle bzw. Belastungsgrenze erreicht ist, ab der der allgemeine Abbau nicht mehr ausgeglichen werden kann. Zu diesem Zeitpunkt ist dann

auch die Alltagskompetenz entsprechend eingeschränkt, so dass es zur Diagnosestellung kommt.

Bäckmann und Small (2007) fanden zudem vor allem motivationsrelevante Depressionssymptome (z.B. Interessenlosigkeit, Konzentrationsprobleme) als präklinische Veränderungen der AD (vergleiche auch Berger, Fratiglioni, Forsell, Winblad & Bäckmann, 1999). Diese Symptome stellen die Autoren in Zusammenhang mit der Fähigkeit die Aufmerksamkeit zu steuern und irrelevante Informationen auszublenden. Entsprechend fanden sie bei Gesunden eine Assoziation zwischen der motivationalen, aber nicht stimmungsrelevanten Symptomen und der Leistung in Gedächtnisaufgaben (Bäckmann, Hill & Forsell, 1996). Sie folgern, dass der gefundene Zusammenhang zwischen Veränderungen in limbischen wie auch neokortikalen Gehirnstrukturen und der kognitiven Leistung (vergleiche wiederum Berger, Fratiglioni, Forsell, Winblad & Bäckmann 1999) bei präklinischen AD-Patienten auf einem Defizit bei der Aufmerksamkeitslenkung beruht. Diese Funktion wäre wiederum mit den genannten Veränderungen der Gehirnstrukturen assoziiert. Diese Argumentation wird von den Autoren weiterhin dadurch gestützt, dass sie keine Zusammenhänge zwischen den vornehmlich motivationalen Depressionssymptomen und subjektiven Gedächtnisbeschwerden fanden. Das Erkennen des eigenen kognitiven Abbaus ist bei präklinischen Alzheimer Patienten also nicht mit den depressiven Veränderungen assoziiert. Hierbei hätte man auch eher stimmungsrelevante Symptome erwartet. Vielmehr dominieren motivationale Symptome unabhängig von Gedächtnisbeschwerden, jedoch im Zusammenhang mit kognitivem Abbau, was für eine gemeinsame Ätiologie von Depression und kognitiven Abbau in hirneigenen Prozessen spricht. In Abbildung 3.3 (mit freundlicher Genehmigung der Autorin D. Berg und Erlaubnis durch S. Karger AG, Basel aus Berg 2008) ist der Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit in verschiedenen Phasen der AD aufgeführt.



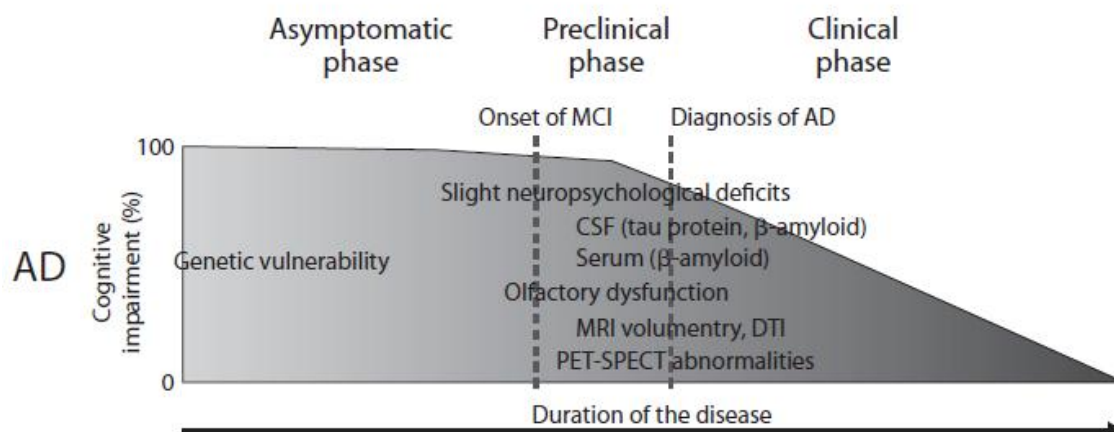


Abbildung 3.3: Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit in der asymptomatischen, präklinischen und klinischen Phase der AD: Biomarker sind zu den Zeitpunkten ihres frühesten Ansprechens aufgetragen, (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Autorin D. Berg und Erlaubnis durch S. Karger AG, Basel aus Berg 2008).

### 3.2 Vaskuläre Demenz

Eine vaskuläre Demenz (VD) ist gemäß ICD-10 eine neurodegenerative Erkrankung aufgrund von Infarktereignissen im Gehirn auf Basis einer vaskulären Erkrankung. Dabei können makroangiopathische multiple territoriale Infarkte (*Multiinfarkt-Demenz*) oder wenige, strategisch territoriale Infarkte (*Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn*) diverse kognitive Funktionen in einem eher schnellen und ereignisgebunden Verlauf beeinträchtigen.

Der Zusammenhang zwischen Infarkten und der Entwicklung einer Demenz ist komplex. So stellte Pohjasvaara und Kollegen (2000) an einer Stichprobe von 337 Schlaganfall Patienten den Zusammenhang zwischen den Infarkteigenschaften und der Entwicklung einer Demenz dar. Unter anderem waren höheres Alter, Größe und Lokalisation (dominante Hemisphäre) des Infarkts, Hirnatrophie und geringes Ausbildungsniveau mit der Entwicklung von Demenz nach Schlaganfall assoziiert. Dagegen ist eine Mikroangiopathie mit einem eher schleichenden Verlauf bei mikrovaskulären Veränderungen verbunden. Bei der sogenannten subkortikalen vaskulären Demenz (auch *subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie* oder *Morbus Binswanger* gemäß ICD-10, 2005) finden sich ischämische Läsionen im Marklager der Hemisphären. Das klinische Bild erinnert an eine AD, dabei ist die

Hirnrinde für gewöhnlich intakt. Für die vorliegende Arbeit wird der Begriff vaskuläre Demenz synonym für diese Unterform verwendet.

Zur Differenzierung von AD und VD, spezifischer der subkortikalen vaskulären Demenz, anhand kognitiven Eigenschaften, führten Tierney und Kollegen (2001) eine Studie mit 31 Patienten durch. Sie fanden, dass lediglich die semantische Wortflüssigkeit (bessere Leistung bei AD) und die Wiedererkennungsleistung im verbalen Gedächtnis (bessere Leistung bei VD) zwischen den beiden Demenzformen trennten. Der Bildungsgrad unterschied sich dabei überzufällig zwischen den Demenzgruppen, mit einer höheren Ausprägung bei AD. Die neuropsychologischen Marker wie MMSE (Mini Mental Status Examination), TMT (Trail Making Test), verbales Gedächtnis u.a. unterschieden nicht zwischen den Demenzformen.

In der Rotterdam-Studie stellen Prins und Kollegen (2005) die Zusammenhänge zwischen MRT-Markern zerebraler, mikrovaskulärer Schädigungen und kognitivem Abbau über einen Zeitraum von durchschnittlich fünf Jahren dar (787 Teilnehmern aus der Bevölkerung). Es fanden sich Zusammenhänge von periventrikulären Läsionen der weißen Hirnmasse, Hirnatrophie und Präsenz von Hirninfarkten mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit und den Exekutivfunktionen. Dieser Zusammenhang wurde durch Ausschluss von Personen mit umschriebenen Schlaganfällen geschwächt, was auf deren Bedeutung für einen kognitiven Abbau hinweist. Die Mehrheit der beobachteten Infarkte waren lakunär und in den Basalganglien, sowie subkortikalen Arealen lokalisiert. Der Pathomechanismus für den Zusammenhang von kognitivem Abbau bei der Informationsverarbeitung mit Exekutivfunktionen wird in einer Unterbrechung präfrontaler, subkortikaler Schleifen durch lakunäre Infarkte und Läsionen der weißen Hirnmasse gesehen, mit der Folge einer verminderten präfrontalen Funktion.

Die Arbeit von Kril, Patel, Harding und Halliday (2002) verglich postmortem die neuronale Degeneration hippocampaler Strukturen unterschiedlicher Demenztypen. Patienten mit AD und mikrovaskulärer VD zeigten eine vergleichbare hippocampale Atrophie. Im Lichte dieser Ergebnisse diskutieren die Autoren, dass unterschiedliche Pathomechanismen zu vergleichbaren hirnphysiologischen Merkmalen führen können. Auch Bäckmann und Small (2007) zeigen in ihrer Übersichtsarbeit auf, dass bei vaskulären Demenzen ebenfalls von einer präklinischen Phase mit einem bereits

feststellbaren kognitiven Abbau auszugehen ist. Dabei fanden sie eine große Überschneidung der kognitiven Profile von späteren VA und AD Patienten.

Zusammenhänge zwischen zerebrovaskulären Schädigungen und depressiver Symptomatik stützen Thomas et al (2004) mit ihrem Forschungsbericht, der eine bidirektionale Beziehung zwischen Depression und vaskulären Erkrankungen zeigt.

### **3.3 Mild Cognitive Impairment**

Der Begriff Mild Cognitive Impairment (MCI), der als leichte kognitive Beeinträchtigung ins Deutsche übersetzt werden kann, beschreibt die Konzeption eines Übergangsstadiums von normalen, altersgerechten kognitiven Funktionsniveau hin zu einer Demenz, im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses.

Das Forschungskonzept dieses angenommenen Übergangs weist in der Literatur sehr unterschiedliche Namen, Definitionen und entsprechende Kriterien auf, jedoch ist ein Risiko zur Entwicklung einer Demenz (meistens AD) aus diesem Stadium heraus das übereinstimmende Merkmal dieser Konzepte (für einen Überblick vergleiche Schröder & Pantel, 2011). Die aktuell gebräuchlichste Definition (sowie der Name) einer MCI stammt von Petersen (2004). Dieser beschreibt die Entwicklung als diagnostische Entität mit den entsprechenden Kriterien.

Artero, Petersen, Touchon und Ritchie (2006) zeigten, dass eine revidierte Form dieser Kriterien bessere Prädiktoren für den Übergang zu einer dementiellen Erkrankung darstellen. In dieser Arbeit wurden jedoch auch explizit Personen eingeschlossen, die schon vermehrte Schwierigkeiten bei alltäglichen Aufgaben haben, jedoch ohne ihre Autonomie zu verlieren. Daher werden im Folgenden die revidierten MCI- Kriterien aufgeführt. :

- Kognitive Beschwerden: Die Personen oder eine Bezugsperson nimmt einen kognitiven Abbau wahr. Dies ist ein nicht zwingendes Kriterium, stellt aber oftmals den Anlass einer Untersuchung dar.
- Es liegen objektive, nicht altersgerechte Einschränkungen in einem oder mehreren kognitiven Bereichen vor. Das Kriterium hierbei kann eine Abweichung von 1,5 Standardabweichungen von der Norm sein. Aufgrund der Lebensgeschichte oder besonderer Umstände ist dies jedoch eine klinische Beurteilung immer ergänzend zu den Fakten notwendig. Alternativ kann auch

ein objektivierbarer Abbau kognitiver Funktionen herangezogen werden, der über das normale Maß hinaus geht. Hierfür sind wiederholte Messungen notwendig.

- Es liegt ein kognitiver Abbauprozess vor und nicht eine stabile kognitive Einschränkung.
- Es liegt keine Demenz vor.
- Die Aktivitäten des täglichen Lebens sind essentiell noch nicht beeinträchtigt. Hierbei müssen komorbide Erkrankungen mit in die Betrachtung einbezogen werden, so dass dieses Urteil darauf basiert, dass die kognitive Einschränkung nicht primär für vielleicht vorhandene Einschränkungen verantwortlich ist.

Entsprechend der Einschränkungen in unterschiedlichen kognitiven Bereichen (amnestische vs andere Bereiche) und ob diese nur eine oder mehrere Funktionsbereiche betreffen unterscheidet Petersen zwischen amnestic MCI mit single domain (aMCI<sub>sd</sub>) oder multiple domain (aMCI<sub>md</sub>) Defiziten, wie auch non-amnestic MCI mit single (naMCI<sub>sd</sub>) oder multiple domain (naMCI<sub>md</sub>). In Abbildung 3.4 wird ein Flow-Chart zur Unterscheidung in einzelne MCI Subtypen dargestellt.

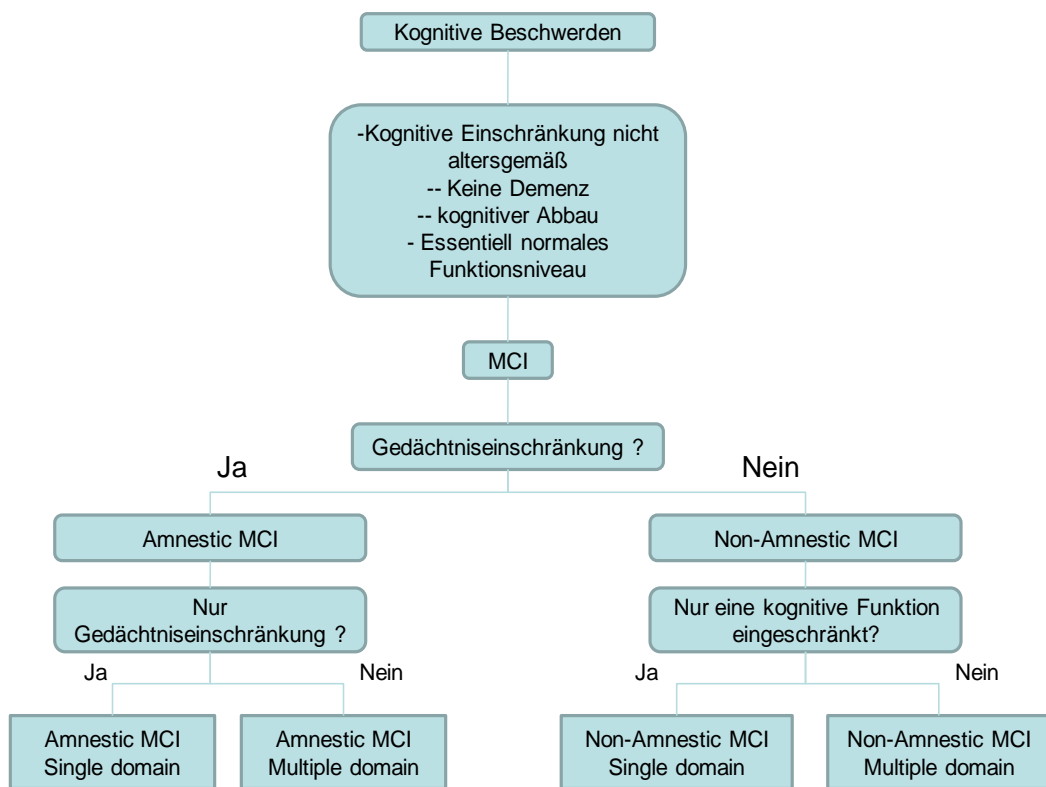


Abbildung 3.4: Flow-Chart der MCI-Klassifikation nach Petersen (2004); Liegen objektivierbare kognitive Einschränkungen vor, die keine Demenz darstellen, jedoch nicht altersgerecht sind und/oder ein unerwarteter Abbau sind, aber das essentielle Funktionsniveau noch erhalten ist, spricht man von einer MCI; Je nachdem ob Gedächtniseinschränkungen vorliegen (amnestic vs. Non-amnestic) und eine oder mehrere kognitive Domänen (single vs. Multiple domain) betroffen sind, wird eine weitere Einteilung vorgenommen.

Darüber hinaus geht Petersen (2004) von unterschiedlichen, möglichen Ursachen einer MCI aus und stellt ein Konzept dar, wie unterschiedliche MCI-Typen mit der Entwicklung von verschiedenen Demenztypen, aber auch anderen Erkrankungen assoziiert sein könnten. Im Gegensatz zu neurodegenerativen Prozessen werden bei MCI keine Aussagen zum graduellen Verlauf oder der Annahme von neurodegenerativen Prozessen als Ursache für die leichte kognitive Störung gemacht. In Tabelle 3.1 werden die MCI Subtypen nebst möglichen Ätiologien dargestellt, wobei neben vielen Demenzformen auch die Depression als mögliche Ursache aufgelistet wird. Eine MCI kann je nach Typ durch verschiedenste Demenzformen, aber auch eine Depression verursacht sein. AD und Depressionen weisen jedoch zumeist mindestens ein amnestisches Defizit auf.

**Tabelle 3.1**

MCI-Subtypen gemäß möglicher Ätiologien; AD: Alzheimer Demenz; FTD: Fronto-temporale Demenz; DLK: Demenz mit Lewy Körper; VD: Vaskuläre Demenz; MD: Major Depression (mod. nach Petersen 2004).

		mögliche Ätiologie			
		Neurodegenerativ	vaskulär	Psychiatrisch	
MCI-Klassifikation	single domain	amnesic	AD	MD	
		non-amnesic	DLK/ FTD		
	Multiple domain	amnesic	AD	VD	MD
		non-amnesic	DLK	VD	

An dieser Stelle sollen nun exemplarisch relevante Befunde zum differenziellen und prädiktiven Wert der MCI für die Entwicklung von Demenzen dargestellt werden. So war die Trennschärfe von objektiven Gedächtniseinschränkungen zwischen Gesunden, MCI- und AD-Patienten bei Petersen und Kollegen (1999) hoch. Dabei unterschieden sich MCI-Patienten nicht von sehr leichten AD-Patienten hinsichtlich der Gedächtnisfunktion, letztere wiesen aber als distinktes Merkmal noch Einschränkungen in anderen kognitiven Bereichen auf.

Prospektiv fanden Artero et al (2006) mit der revidierten Form der MCI-Klassifikation (siehe oben), dass eine Kombination aller Subtypen von MCI den besten Prädiktor (AUC= 0.80) darstellt und ein besseren Prädiktor einer Demenzentwicklung ist, als einzelne Subtypen. Somit lieferte der Einschluss leichter alltäglicher Defizite (ohne Verlust der Autonomie) in die MCI-Kriterien, sowie der Verzicht auf eine Trennung in Defizitsubtypen eine Risikogruppe eine bessere Spezifität für Demenzentwicklung. Dagegen beobachteten Yaffe, Petersen, Lindquist, Kramer und Miller (2006) in ihrer Arbeit 327 MCI- Patienten verschiedenster Subtypen mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren. Sie untersuchten die Konversionsraten von aMCIsd mit N=250, naMCIsd mit N= 34 und multiple domain MCI mit N= 43, wobei die Autoren keine Angaben machen, ob es um eine amnestische oder non-amnestische multiple domain MCI handelt. 65% der MCI- Probanden entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraums (M=3,1 Jahre Spanne von 4 Monaten bis 10,8 Jahren) eine Demenz. Von den Personen, die eine AD entwickelten hatten 75% eine

aMCI. Diese barg also ein höheres Risiko an einer AD zu erkranken. Bei der VD hatte 50% eine aMCI und fast 50% ein multiple domain MCI. Insgesamt konvertierten Patienten mit einer aMCI schneller. Eine aMCI war zudem mit einer höheren Sterberate assoziiert. Tabert und Kollegen (2006) fanden in ihrer prospektiven Studie bei einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren, die höchste Konversionsrate für MCI-Patienten mit einer multiple domain amnestic MCI (50%).

Darüber hinaus ist eine aktuelle depressive Episode kein zwingendes Ausschlusskriterium für die Diagnosestellung einer MCI. Dementsprechend weisen Personen mit MCI oftmals depressive Symptome auf, da kognitive Einschränkungen ebenfalls zum klinischen Bild einer Depression gehören. So fanden Apostolova und Cummings (2008) in ihrer Übersichtsarbeit Depressionen, neben Apathie und Angstsymptomatik, als häufigstes psychiatrisches Symptom bei MCI. Dabei lag die Prävalenzrate in populationsbasierten MCI-Stichproben zwischen 3 und 46%, was der sehr unterschiedlichen Methodik und Kriterien bei Erfassung bzw. Diagnose von MCI und Depression geschuldet ist. Das komorbide Vorhandensein von Depression und MCI stellt hierbei einen erhöhten Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz dar. In einer spanischen Stichprobe (Modrego & Ferrández, 2004) von 114 MCI-Patienten (Petersen Kriterien) entwickelten 85% der 41 depressiven MCI-Patienten einer Demenz im Vergleich zu nur 35% der Nicht-Depressiven mit MCI. Dabei war die Überlebensrate (bei der Demenzentwicklung) für Patienten, die schlecht auf eine Behandlung mit Antidepressiva ansprachen, besonders gering.

### **3.4 Neuropsychologische Aspekte der Demenzdiagnostik**

Es lassen sich grundlegende Funktionsbereiche der kognitiven Leistung unterscheiden, die mit neuronalen Korrelaten assoziiert sind. Zur Erfassung relativ isolierter Leistungen bieten sich entsprechende neuropsychologische Testverfahren an, aufgrund derer bei Defiziten m.E. auch Rückschlüsse hinsichtlich neuronaler Läsionen möglich sind.

In der CERAD- Neuropsychologischen Testbatterie werde folgende Funktionsbereiche erhoben:

- Sprache (Sprachproduktion in der semantischen und phonematischen Wortflüssigkeit, Benennung)

- Episodisches Gedächtnis (Lernen und Abruf verbaler Information)
- Visuokonstruktive Fähigkeiten (Nachzeichnen und Abruf geometrischer Figuren)
- Kognitive Flexibilität (Zahlen-Verbinden-Test)
- Allgemeines kognitives Leistungsniveau (Orientierung, Sprachverstehen, Arbeitsgedächtnis)

In ihrer Standardarbeit zu der Testbatterie konnten Morris und Kollegen (1989) zeigen, wie die repräsentieren kognitiven Funktionsbereiche gut zwischen leichter und mittelgradiger Alzheimer Demenz sowie gesunden Kontrollen trennen. Dabei zeigte der Boston Naming Test (BMT) für die gesunde Kontrollgruppe einen Deckeneffekt, wohingegen mittelschwer beeinträchtigte Demenzpatienten in den seltenen Worten einen Bodeneffekt zeigten.

In einer Arbeit an einer deutschsprachigen Population untersuchten Barth, Schönknecht, Pantel und Schröder (2005) die Diskriminationsfähigkeit der CERAD-Testbatterie bei Gesunden (N= 26), MCI-Patienten (N=49), Alzheimer-Demenzpatienten unterschiedlichen Schweregrads (N= 80) und Depressiven (N= 36). Dabei ließen sich Gesunde und Demenzpatienten (leicht und mittelgradig beeinträchtigt) durch alle Variablen zuverlässig voneinander trennen, wobei die Variablen der Gedächtnisfunktionen die höchste Diskriminationsfähigkeit erzielten. Patienten mit MCI und solche mit einer leichten Demenz ließen sich mit Ausnahme der konstruktiven Praxis ebenfalls gut voneinander trennen, wohingegen dies bei Depressiven und MCI-Patienten nicht gelang. Depressive ließen sich auch von leichtgradig Dementen in fast allen Funktionen, außer der Wiedererkennungslleistung und visuokonstruktiven Praxis, trennen.

Nicht nur bei der Diagnosestellung bzw. Gruppendifferenzierung kommen neuropsychologischen Funktionstests große Bedeutung zu, auch in der Vorhersage der Demenzentwicklung spielen diese eine wichtige Rolle. So fanden Tabert und Kollegen (2006) in einer methodisch aufwändigen Studie, dass die besten Prädiktoren der Konversionsdauer von MCI- Patienten zu einer AD, der Prozentsatz der behaltenen Worte vom Lerndurchgang zum freien Abruf einer verbalen Gedächtnisaufgabe und der *Zahlen Symbol Test* der Wechsler Intelligenzskala für Erwachsene (psychomotorische Geschwindigkeit und Exekutivfunktionen) waren. Somit waren die



Vergessensraten, als Funktion des verbalen Gedächtnisses, sowie die Exekutivfunktionen die stärksten Prädiktoren einer Konversion von MCI zu AD. Wie oben erwähnt war die Konversionsrate innerhalb der unterschiedlichen MCI-Subtypen für den der amnestic multiple domain MCI am höchsten.

Den Gedächtnisfunktionen kommt also psychopathologisch und entsprechend auch frühdiagnostisch eine wichtige Bedeutung zu. Zum Erwerb von Gedächtnisinhalten bedarf es dabei der Beteiligung des sensorischen Gedächtnisses zur Reizaufnahme, des Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnisses zur Verarbeitung/Aufrechterhaltung der Inhalte und gegebenenfalls des Langzeitgedächtnisses zur Konsolidierung dieser. Der Prozess der Überführung von Inhalten in das Langzeitgedächtnis ist somit störungsanfällig (z.B. durch Verschiebung der Aufmerksamkeit oder konkurrierende Inhalte). Einmal konsolidierte Inhalte sind vor dem Alterungsprozess jedoch eher geschützt. Zur Konsolidierung expliziten Wissens, wie Fakten und Ereignissen, sind intakte Strukturen des medialen Temporallappen-Hippokampus-Systems vonnöten, welches bei der Entwicklung einer AD verhältnismäßig früh gestört wird.

So erläuterten Wixted und Squire (2011) in einem aktuellen Überblick die Funktion des medialen Temporallappens bei Gedächtnisprozessen. Sie argumentieren dabei, dass der Hippocampus nicht nur für den freien Abruf, sondern auch bei der Wiedererkennung bekannter Gedächtnisinhalte eine entscheidende Rolle spielt. Dabei weisen sie dem perirhinalen Kortex eine Rolle bei der Integration multipler Attribute eines Stimulus zu, sehen dies jedoch ebenfalls als eine Hauptleistung des Hippocampus.

Daneben weisen Exekutivfunktionen ein wichtiges diskriminierendes Merkmal neuropsychologischer Leistungserfassung auf. Darunter werden eine Vielzahl oftmals schwer abgrenzbarer Funktionen der Handlungsplanung, -überwachung und -inhibition sowie der Aufmerksamkeitssteuerung verstanden. Diese werden im Allgemeinen im Frontallappen verortet, wobei neben eng umgrenzbaren Teilleistungen eher von einem komplexen, dynamischen Netzwerk als neurophysiologische Grundlage ausgegangen werden kann (Elliott 2003). So fanden Adcock, Constable, Gore und Goldman-Rakic (2000) in einer funktionellen MRT-Studie, dass beim Vergleich zweier unterschiedlicher dual-task Aufgaben, die für die dual-task Aufgaben zusätzliche aktivierten Areale zwischen den beiden Aufgabentypen variierten, so dass

diese nicht von einem zentralen Exekutivareal für Aufmerksamkeitslenkung zwischen zwei Aufgaben ausgehen, sondern vielmehr aufgabenspezifische Interaktionen verschiedener (u.a. präfrontaler) Netzwerke annehmen.

In Einklang mit den beschriebenen funktionellen Zuordnungen konnten Leistungen in Gedächtnis bzw. Exekutivaufgaben bei AD Patienten mit dem Volumen des Temporallappens bzw. des frontalen Gyrus in Zusammenhang gebracht werden (Duarte et al 2006).

### *Struktur der CERAD- Neuropsychologischen Testbatterie*

Es ist fraglich inwiefern die CERAD- Testbatterie in der Lage ist unterschiedliche kognitive Funktionsbereiche valide voneinander abzugrenzen. In der ursprünglichen Arbeit von Morris et al (1989) beobachteten die Autoren eine hohe Korrelation zwischen den einzelnen Variablen und untersuchten die Zusammenhänge mit einer Hauptkomponenten-Faktorenanalyse. Sie fanden drei Faktoren, die 73% der Varianz aufklärten. Die Faktoren umschrieben Funktionen des Gedächtnis (Wortliste lernen, abrufen und Wiedererkennen), der Sprache (semantische Flüssigkeit und Benennung) und der konstruktiven Praxis (Figuren abzeichnen).

Strauss und Fritsch (2004) arbeiteten diese Arbeit noch einmal auf und verwendeten in ihrer Faktorenanalyse die Originaldaten von Morris et al (1989). Dabei wendeten sie die Methode der explorativen Faktorenanalyse an, da diese nur reliable Varianz verwende und Faktorenladungen im Sinne regressionsgewichteter Vorhersagen aufgrund latenter Strukturen errechne. Im Gegensatz dazu wird in Hauptkomponentenanalyse die Schätzungen auf Basis von Kovarianzmatrixen erstellt und somit nicht zwischen wirklicher und Fehlervarianz unterscheiden.

Zur Faktorenextraktion verwendeten Strauss und Fritsch die Methode der *parallel analysis* (O'Connor 2000), welche ein besseres Maß darstellt als eine Screeplot Analyse oder des Kriteriums eines Eigenwert  $>1$ . Insgesamt fand sich lediglich ein Faktor, der am ehesten die Symptomschwere der Demenz wiedergibt. Die Autoren gehen nicht davon aus, dass die einzelnen Skalen der CERAD-NP dazu verwendet werden sollten mögliche Defizitmuster einer AD zu erforschen. Darüberhinaus fanden sie nur geringe spezifische Varianz in den Maßen der Sprache (aus dem MMSE), der Wortflüssigkeit und einem zusammengesetzten Maß des Gedächtnisses, was drauf hindeutet, dass diese nur generelle Maße der

Symptomschwere darstellen. Die Autoren schlagen vor, dass die CERAD-NP um weitere Maße in den Bereichen Wortfindung und Praxis ergänzt werden sollte, da in diesen differenzierende Untersuchungen hinsichtlich Subtypen möglich wären. Dabei muss aber bemerkt werden, dass die Analyse zu einem großen Teil auf Subindizes des MMSE basierte.

Bei der normativen Anpassung der CERAD-NP an die australische Population fanden Collie, Shafiq-Antonacci, Maruff, Tyler und Currie (1999) mittels Hauptkomponentenanalyse fünf Faktoren mit einem Eigenwert  $> 1$ . Diese umfassten Gedächtnis/Lernen, Sprache, Praxis, Exekutivfunktionen und Informationserfassung/Orientierung. Sie konnten in einer Regressionsanalyse zeigen, dass Alter, Geschlecht und Bildung Einfluss auf die kognitiven Faktoren hatten, Ängstlichkeit und Depressivität blieben dahingegen bei dieser psychiatrisch gesunden Stichprobe ohne Einfluss. Bemerkenswert bei dieser Studie war zudem die Aufschlüsselung des MMSE in einzelne theoretisch angenommene Domänen, die spezifische Fähigkeiten widerspiegeln sollten, wie z.B. Orientierung, Informationserfassung, unmittelbarer und verzögerter Abruf.

Tractenberg und Kollegen (2010) untersuchten anhand der CERAD-NP Werte zweier unabhängiger Stichproben die zugrunde liegende Faktorenstruktur. Sie bedienten sich dabei der Methode des Modell-Fits verschiedener Faktorenstrukturen. Sie konnten die Hypothese untermauern, dass exekutive Funktionen, im Sinne einer Kontroll- oder Einflussfunktion, die Integration und Anwendung anderer kognitiver Funktionen auf übergeordneter Ebene steuern. D.h. es handelt sich eher um einen übergeordneten Prozess, der andere Funktionen wie Gedächtnis und konstruktive Praxis mit beeinflusst, zum Beispiel durch Steuerung der Aufmerksamkeit und Konzentration beim Lernen von Wortlisten. Diese Befunde zeigten sich unabhängig davon, ob die gesamte MMSE-Skala oder Teilausgliederungen in die Analyse eingingen. Die Autoren argumentierten, dass der MMSE ein multidimensionales Instrument ist, der in der Gesamtheit als ein gewisses Maß der Exekutivfunktionen gesehen werden kann. Spezifischer bezeichne jedoch die Teilaufgabe des Rückwärtsbuchstabierens des Wortes „WORLD“ (in der deutschen Version „PREIS“) Konzentrationsfähigkeit. Diese sei somit ein spezifischerer Indikator der Exekutivfunktionen im Sinne der Steuerung und Überwachung von Funktionen des Arbeitsgedächtnisses.

In diesem Zusammenhang ist die Studie von Jefferson und Kollegen (2002) erwähnenswert. Sie untersuchten Unterschiede im Fehlerprofil des MMSE zwischen Personen mit AD, PD und VD. Hierzu teilten sie den MMSE in folgende sieben Indizes auf:

- Zeitliche Orientierung (0-5 Punkte: Fragen nach Jahr, Jahreszeit, Datum, Monat und Wochentag)
- Örtliche Orientierung (0-5 Punkte: Fragen nach Land, Bundesland, Stadt, Stockwerk und Ort/Krankenhaus)
- Komplette Orientierung (0-10 Punkte: Summe aus den beiden obigen)
- Sprache (0-4 Punkte: Uhr und Bleistift benennen, Satz wiederholen und schriftlichem Kommando folgen)
- Deklaratives Gedächtnis (0-3 Punkte: Drei Worte mit Verzögerung erinnern)
- Arbeitsgedächtnis (0-8 Punkte: „WORLD“ Rückwärtsbuchstabieren, Ausführen von drei Kommandos: „Papier nehmen, falten und auf den Boden legen“)
- Motorisch/Konstruktive Praxis (0-2 Punkte: Figur abzeichnen und Einen Satz schreiben)

Sie fanden erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede zwischen den Demenzarten hinsichtlich des MMSE Gesamtscores. Jedoch hatten Personen mit AD mehr Probleme im deklarativen Gedächtnis und der zeitlichen Orientierung, Personen mit VD waren schlechter bei der konstruktiven Praxis und dem Arbeitsgedächtnis als solche mit AD. Dies ist kongruent zu Befunden, dass eine Alzheimerdemenz eher mit Gedächtnisproblemen assoziiert ist, wohingegen bei einer vaskulären Demenz zunächst Exekutivfunktionen betroffen sind.

Jones und Ayers (2006) merken ebenfalls an, dass die Methode der Faktorenextraktion anhand eines Eigenwert  $>1$  oder screeplot zu einer Überschätzung der eigentlichen Faktorenanzahl führt. Daher wählten sie eine Herangehensweise mit *minimum average partial* (MAP), eine Methode bei der die jeweils verbleibende Menge an systematischer und unsystematischer Varianz in der Korrelationsmatrix bei zunehmender Extraktion von Faktoren verglichen wird (O'Connor 2000). So extrahierten die Autoren mit Hilfe der MAP bei einer Stichprobe aus dementen und nicht-dementen Veteranen, mit zahlreichen vaskulären Risikofaktoren (Tabak und

Alkoholkonsum), lediglich 2 Faktoren. Die Daten waren zusammengesetzt aus der üblichen CERAD-NP, sowie verschiedensten zusätzlichen Tests zur Wortflüssigkeit, auditiv-verbalem Verständnis, kognitiver Flexibilität und unmittelbarer Gedächtnisspanne bzw. Arbeitsgedächtnis. Der erste Faktor umschrieb die Schwere der dementiellen Beeinträchtigung, der Zweite die Gedächtnisfunktionen. Der überraschende Befund war, dass die Tests zu Exekutivfunktionen weder starke Faktorenladungen aufwiesen noch einzigartige Varianz in der Vorhersage von Demenz lieferten. Im Gegensatz zu Strauss und Fritsch (2004) zeigte sich beim MMSE kein separater Faktor der Sprache/Praxis.

Zusammenfassend bleibt die zugrunde liegende Struktur der CERAD neuropsychologischen Testbatterie ungeklärt. Die Datenlage macht deutlich, dass alle kognitiven Funktionsbereiche, wie sie in der CERAD-NP gemessen werden eine starke Interdependenz aufweisen. Der stark prädiktive Wert einzelner Tests (z.B. Gedächtnis) bei der Demenzentwicklung ist jedoch Indiz dafür, dass die Beeinträchtigung einzelner neuronaler Strukturen (z.B. Hippocampus) valide gemessen werden kann, zumal sich die Ergebnisse kongruent mit bekannten neuropathologischen Mechanismen zeigten.

### **3.5 Geruchswahrnehmung**

Bei der Riechphysiologie wird zwischen verschiedenen Geruchsschwellen auf Basis unterschieden. So wird die alleinige Wahrnehmung eines Geruchs, ohne diesen Geruch zu benennen, als Geruchsdetektion bezeichnet. Im Vergleich dazu spricht man bei Erkennung eines spezifischen Geruches, also ob es sich z.B. um Rose oder Minze handelt, von der Geruchsidentifikation. Mit der Unterschiedsschwelle schließlich, ist die Konzentration gemeint, bei der man einen Intensitätsunterschied zwischen zwei gleichen Duftstoffen feststellt. Im Allgemeinen unterscheidet man zwischen gesunden Normosmikern, klinisch relevant beeinträchtigten Hyposmikern und Anosmikern, ohne nennenswerten Geruchssinn.

Gerüche werden in der Nase an den Zilien der Riechköpfchen der entsprechenden Sinneszellen primär registriert. Die Axone der Riechsinneszellen bündeln sich im Bulbus olfactorius (BO) an den Mitrazellen, wobei bis hierhin die Funktion der Riechschwelle repräsentiert ist. Weiter projiziert der Tractus olfactorius unter anderem in das Riechhirn (Rhinenzephalon), mit den Arealen des anterioren olfaktorischen nucleus, des olfaktorischen Tuberkel, des anterioren pyriformen Kortex und des

posterioren pyriformen Kortex. Zu den Projektionsgebieten gehören dann weitergehend das area enthorinalis und der Corpus amygdaloideum, welche hippocampalen Strukturen sehr nahe liegen und zusammen mit dem Riechhirn zu den primären olfaktorischen Projektionsgebieten zählen (Hatt 2001, Gottfried 2010). In Abbildung 3.5 (mit freundlicher Genehmigung des Autors M. Stoddart und Erlaubnis durch Encyclopaedia Britannica, Inc., Copyright 1992, aus Stoddart 1993) Abbildung 3.5 Verlauf der Riechbahnen im menschlichen Gehirn: Dargestellt wird der Verlauf der Riechbahnen im menschlichen Gehirn. Die blauen Bahnen zeigen den Weg der bewussten Riechwahrnehmung vom Riechkolben (Bulbus Olfactorius) über die Riechrinde im pyriformen Kortex zum Thalamus. Die roten Bahnen geben die Verschaltung der Riechbahnen mit dem limbischen System wieder. Vom pyriformen Kortex zur Amygdala und über den Hippocampus zum Hypothalamus (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Autors M. Stoddart und Erlaubnis durch Encyclopaedia Britannica, Inc., Copyright 1992, aus Stoddart 1993). sind die Riechbahnen des Gehirns näher dargestellt. Bemerkenswert ist die enge (reziproke) Verknüpfung mit limbischen und mnestischen Hirngebieten.

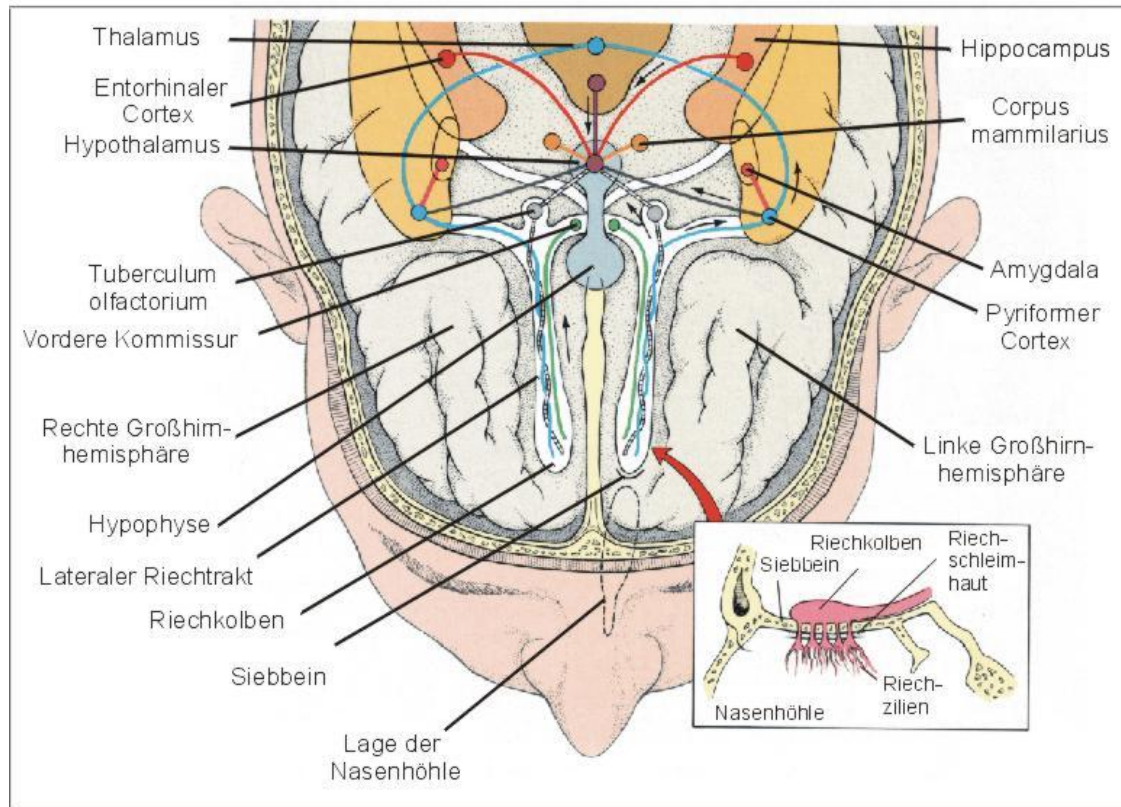


Abbildung 3.5 Verlauf der Riechbahnen im menschlichen Gehirn: Dargestellt wird der Verlauf der Riechbahnen im menschlichen Gehirn. Die blauen Bahnen zeigen den Weg der bewussten Riechwahrnehmung vom Riechkolben (Bulbus Olfactorius) über die Riechrinde im pyriformen Kortex zum Thalamus. Die roten Bahnen geben die Verschaltung der Riechbahnen mit dem limbischen System wieder. Vom pyriformen Kortex zur Amygdala und über den Hippocampus zum Hypothalamus (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Autors M. Stoddart und Erlaubnis durch Encyclopaedia Britannica, Inc., Copyright 1992, aus Stoddart 1993).

Die Riechfähigkeit wird vom Alter und Lebensgewohnheiten beeinflusst (Venstrom & Amoore, 1968; Hummel, Kobal, Gudziol & Mackay-Simet, 2007). Auch Rauchen vermindert das Riechvermögen im Allgemeinen (Hummel und Lötsch, 2010). Larsson und Kollegen (2009) fanden, dass die Geruchsdetektion bei absteigenden Verdünnungsstufen von n-Butanol mit dem Verlust der Dopamin Transporter (DAT) im Putamen, aber nicht im nucleus caudatus assoziiert ist. Die Autoren bieten in dieser PET- Studie als Erklärung für den Zusammenhang zwischen dem Altern und einem Nachlassen des Riechvermögens den Verlust der Bindefähigkeit der Dopamintransporter.

Die anatomische Ausprägung olfaktorischer Strukturen und die Riechleistung stehen in direktem Zusammenhang wie Frasnelli und Kollegen (2010) zeigen konnten. Diese untersuchten mittels MRI die Kortexdicke olfaktorischer Regionen und prüften

deren Zusammenhang mit der Riechfähigkeit, erhoben mit Sniffin Sticks. Sie fanden speziell einen Zusammenhang zwischen der Geruchsidentifikation und der Dicke eines Gebietes das sich von der rechten insula bis zum rechten superioren temporalen Gyrus erstreckt. Es fanden sich aber keine Zusammenhänge zwischen Geruchsdetektion, -diskrimination und der kortikalen Dicke. Die Autoren erklären diesen Umstand damit, dass Identifikationsleistungen höhere Hirnfunktionen darstellen, wohingegen die bloße Schwellendetektion periphere Leistungen des BO widerspiegeln (Vergleiche hierzu auch Martzke, Kopala und Good, 1997). Dabei liegen hirntopographisch die Strukturen der Geruchsidentifikation sehr nahe an den Strukturen des medialen Temporallappens, welche bei einer AD, als erstes erfasst werden. Somit erklärt sich warum in schon in frühen Phasen der AD nicht nur das Gedächtnis, sondern auch die Geruchsidentifikation betroffen sein kann, da beide Hirnstrukturen gleichermaßen unter der Degeneration leiden. In Abbildung 3.6 (mit freundlicher Genehmigung des Autors J. A. Gottfried und Erlaubnis durch Nature Publishing Group aus Gottfried 2010) ist die Anatomie des menschlichen olfaktorischen Gehirns dargestellt.



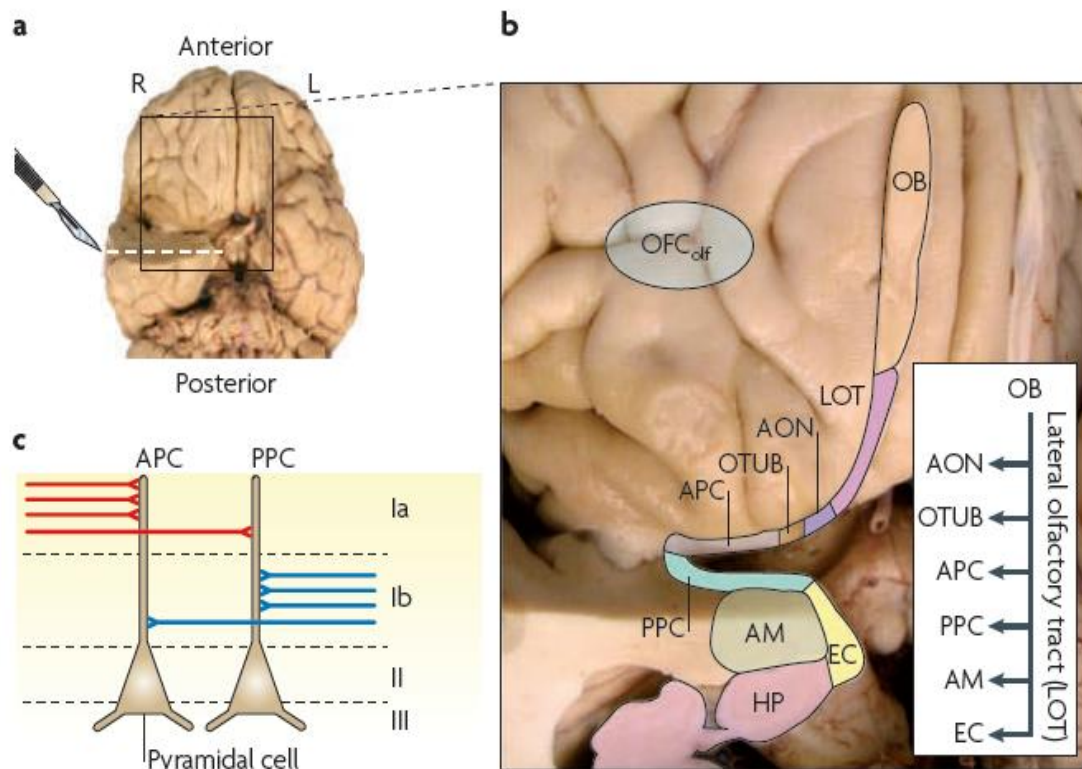


Abbildung 3.6: Anatomie des menschlichen olfaktorischen Gehirns; **a** Ventrale Ansicht auf das menschliche Gehirn (Teil **a**) mit einem Schnitt durch den rechten anterioren Temporallappen für eine Sicht auf limbische und olfaktorische Hirngebiete (Teil **b**), das umrahmte Gebiet in Teil **a** ist in Teil **b** dargestellt, die Schnittfläche durch den Temporallappen ist durch eine weiße gestrichelte Linie dargestellt; **b** Afferente Bahnen des bulbus olfactorius (OB) durch den lateralen olfaktorischen Trakt (LOT) mit monosynaptischen Projektionen in verschiedene Gebiete wie den anterioren olfaktorischen nucleus (AON), olfaktorisches Tuberkel (OTUB), anterioren piriformen Kortex (APC), posterioren piriformen Kortex (PPC), Amygdala (AM) und enthorinalen Kortex (EC); weitere nachgeschaltete Areale stellen der Hippocampus (HP) und putative olfaktorische Projektionsgebiete im orbitofrontalen Kortex dar (OFC<sub>olf</sub>); **c** Schematische Repräsentation der zellulären Organisation des piriformen Kortex, Pyramidenzellen sind in den Schichten II und III repräsentiert, Afferenzen des OB (rot) erreichen die Zellen in Schicht Ia, in Schicht Ib erfolgen Eingänge (blau) aus anderen Gebieten des primären olfaktorischen Kortex und anderen übergeordneten Arealen (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Autors J. A. Gottfried und Erlaubnis durch Nature Publishing Group aus Gottfried 2010).

Bezüglich der Demenzfrüherkennung zeigten Wilson und Kollegen (2009) in einer Langzeitstudie bei gesunden Älteren eindrücklich, dass die Abnahme der Geruchsidentifikation, erfasst mit dem 12 Item Brief Smell Identification Test (BSIT), mit der Entwicklung einer MCI, dem Abbau in Gedächtnismaßen und einer AD Pathologie im Hirngewebe assoziiert ist. Dabei wurden Faktoren wie Alter, Geschlecht, Bildung, genetische Veranlagung ( $\epsilon 4$ ) und gegebenenfalls Dauer zwischen Gewebeanalyse und Riechtestung kontrolliert, so dass Geruchsidentifikation als unabhängiger, präklinischer Prädiktor identifiziert wurde, der unmittelbar mit der

Entwicklung einer Alzheimer Pathologie assoziiert ist. Diese Sichtweise wird durch frühere Analysen derselben Studie gestützt (Wilson et al 2007), bei der sich zeigte, dass die Geruchsidentifikation umgekehrt proportional mit der Anlagerung von Neurofibrillen in Hippocampus und dem enthorinalen Kortex assoziiert ist. Die Abnahme der Fähigkeit zur Identifikation unterschiedlicher Gerüche ist also wahrscheinlich auf eine frühe Anlagerung neurofibrillärer Pathologien auch in zentralen olfaktorischen Strukturen zurückzuführen. Damit werden also spezifische Strukturen der Geruchsidentifikation angegriffen, weshalb diese Funktion als Prodrom einer AD gestört sein kann.

So fanden Devanand und Kollegen (2000) bei einer Studie mit 90 MCI-Patienten, die Sie über 2 Jahre lange begleiteten, dass eine verminderte Geruchsidentifikationsleistung, gemessen mit dem UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), die Konvertierung zu einer AD voraussagte. Eine schlechte Riechleistung sagte aber nur in Kombination mit einer fehlenden Wahrnehmung der eigenen Riechschwäche die Zeit bis zur Konvertierung voraus. Die Patienten mit einer sich entwickelnden AD sind also quasi ihrem spezifischen Defizit bei der Identifikation von Gerüchen gegenüber *blind* (Anosognosie) und zeigen sich sonst im Riechen unbeeinträchtigt. Entsprechend müsste sich, bei einer intakten Geruchsdetektion ein spezifischer Zusammenhang zwischen schlechten Gedächtnisleistungen und einer verminderten Geruchsidentifikation zeigen lassen, sofern diese Defizite auf derselben Neuropathologie beruhen. Jedoch gibt es methodische Einschränkungen bei der erläuterten Arbeit. So wurde lediglich mit einer Ja/Nein-Frage erhoben ob die Patienten Riechprobleme haben, nicht ob sich diese verschlechtert hat. Dabei wurde weder nach einer Veränderung noch nach spezifischen Riechleistungen wie Detektion oder Identifikation gefragt. Auch gab es keine Angaben zur subjektiven Einschätzung der Kontrollgruppe.

Darauf aufbauend untersuchten Bahar-Fuchs, Moss, Rowe und Savage (2011) in einer kleinen Stichprobe von amnestischen MCI-Patienten (N= 25), AD-Patienten (N= 25) und einer Kontrollgruppe (N= 22) die Zusammenhänge zwischen spezifischen Aussagen zur Verschlechterung der Riechidentifikation wie auch Detektion und der Konversionsrate im 12monatigen follow-up. Zunächst einmal unterschieden sich die einzelnen Gruppen nicht hinsichtlich ihrer Aussagen zum Riechvermögen. Die MCI- und AD-Patienten zeigten sowohl bei Detektion und Identifikation schlechtere Werte

im Vergleich zur Kontrollgruppe, die subjektive Einschätzung des Riechvermögens war aber nicht prädiktiv für die Konversionsrate bei 13 Konvertierten von MCI zu AD. Generell zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der subjektiven Beurteilung und der tatsächlichen Riechleistung (Vergleiche auch Djordjevic, Jones-Gotman, De Sousa & Chertkow, 2008). Es ist also umstritten ob Geruchsidentifikation alleine den besten Prädiktor für eine Konversion darstellt. Zumal Bahar-Fuchs und Kollegen (2011) auch Einschränkungen bei der Geruchsdetektion bei ihren Patienten feststellten.

In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von Talamo und Kollegen (1989) von Interesse. Diese fanden in Nervenzellen des Nasenepithels bei Alzheimerpatienten pathologische Veränderung der Morphologie, Verteilung und Immunreaktion. Dies legt nahe, dass pathologische dementielle Veränderungen auch basale Strukturen der Riechverarbeitung betreffen. Da es sich aber um bereits erkrankte Personen handelt, tritt diese pathologische Veränderung evtl. erst später ein.

Schmitt, Livingston Reese und Davis (2010) theoretisieren daher, dass die Geruchsidentifikation als höhere Funktion und im Zusammenhang mit einer damit verbundenen Gedächtnisleistung, als erstes in Mitleidenschaft gezogen wird, wohingegen die Geruchsdetektion als basale Funktion erst später leidet. Im frühen Stadium werden also Strukturen angegriffen, die direkt das Geruchsgedächtnis betreffen, also die Erinnerung, welcher Geruch welchem Namen bzw. welcher Quelle zuzuordnen ist.

### **3.6 Amyloid- $\beta$ 40 und - $\beta$ 42 im Serum**

Wie bereits angeführt werden als Marker der Früherkennung für AD Amyloidpeptide diskutiert, die eng mit Neuropathologie (Amyloidplaques) von AD verknüpft sind. Dabei erweist A $\beta$ -42 als vielsprechender Marker in der zerebrospinalen Flüssigkeit (Hampel et al., 2008). Um jedoch ein weniger invasives und besser akzeptiertes Verfahren als die Gewinnung von CSF zu haben, rückte die Suche nach Biomarkern im Blut aktuell in den Mittelpunkt. Da täglich eine nicht unerhebliche Menge von CSF in den Blutkreislauf absorbiert wird und zudem eine Schädigung der Bluthirnschranke im Verlauf einer AD auftritt (Zipser et al., 2007), scheint es auch hier vielsprechend, nach spezifischen Biomarkern der AD- Pathologie zu suchen

Entsprechend stellen Schneider und Kollegen (2009) in ihrem Überblick fest, dass die Frühdiagnostik anhand von biologischen Markern aus dem Blut an Bedeutung in

der Forschung gewinnt, jedoch ausreichend sensitive Marker fehlen. Bezüglich A $\beta$ -Peptiden finden sie uneinheitliche Befunde, wobei mehrere Studien übereinstimmend ein Absinken von A $\beta$ -42 im Blut bzw. ein Ansteigen des Verhältnisses von A $\beta$ -40 zu A $\beta$ -42 als Prodrom einer AD finden. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass im Rahmen der Alzheimerpathologie sich A $\beta$ -42-Plaques im Gehirn anlagern und daher nicht im Rahmen des Abbauprozesses ins Blut gelangen.

In einem systematischen Review der Befundlage zu A $\beta$ -Konzentration im Blut kamen Song und Kollegen (2011) zu einem differenzierteren Bild. Sie trugen Befunde aus Querschnittsuntersuchungen zwischen AD-Patienten und Gesunden sowie Längsschnittstudien bezüglich der Konversion zu einer Alzheimerdemenz zusammen. Dabei zeigte sich im Querschnitt, dass AD-Patienten lediglich geringfügig erniedrigte A $\beta$ -42-Konzentration im Vergleich zu gesunden Kontrollen hatte. Im Längsschnitt hatten Personen, die zu einer AD konvertierten, sowohl erhöhte A $\beta$ -40 und -42-Konzentration. Im Lichte weiterer Befunde und in Hinblick auf die Phasen der Alzheimerpathologie schlagen die Autoren das Modell vor, dass bei gesundem Altern die A $\beta$ -Konzentration im Blut wie auch CSF konstant ansteigen. Personen die eine AD-Pathologie entwickeln, haben jedoch noch vor deren Auftreten erhöhte Konzentration, die bis zum Auftreten erster kognitiver Defizite ansteigen und danach stetig bis unter das Niveau gesunder Vergleichspersonen abfallen. Als Erklärung wird angenommen, dass Personen, die eine AD entwickeln aufgrund eines fehlerhaften Abbauprozesses mehr A $\beta$ -Peptide im Gehirn produzieren, was die AD-Entwicklung beschleunigt. Mit Entwicklung der AD Versagen zudem die Abbauprozesse der Amyloidplaques, was zu deren vermehrten Einlagerung im Gehirn führt und die geringeren Konzentrationen in CSF und Blut erklärt. Der Verlauf der Konzentration des  $\beta$ -Amyloids-42 wird in Abbildung 3.7 modellhaft dargestellt.

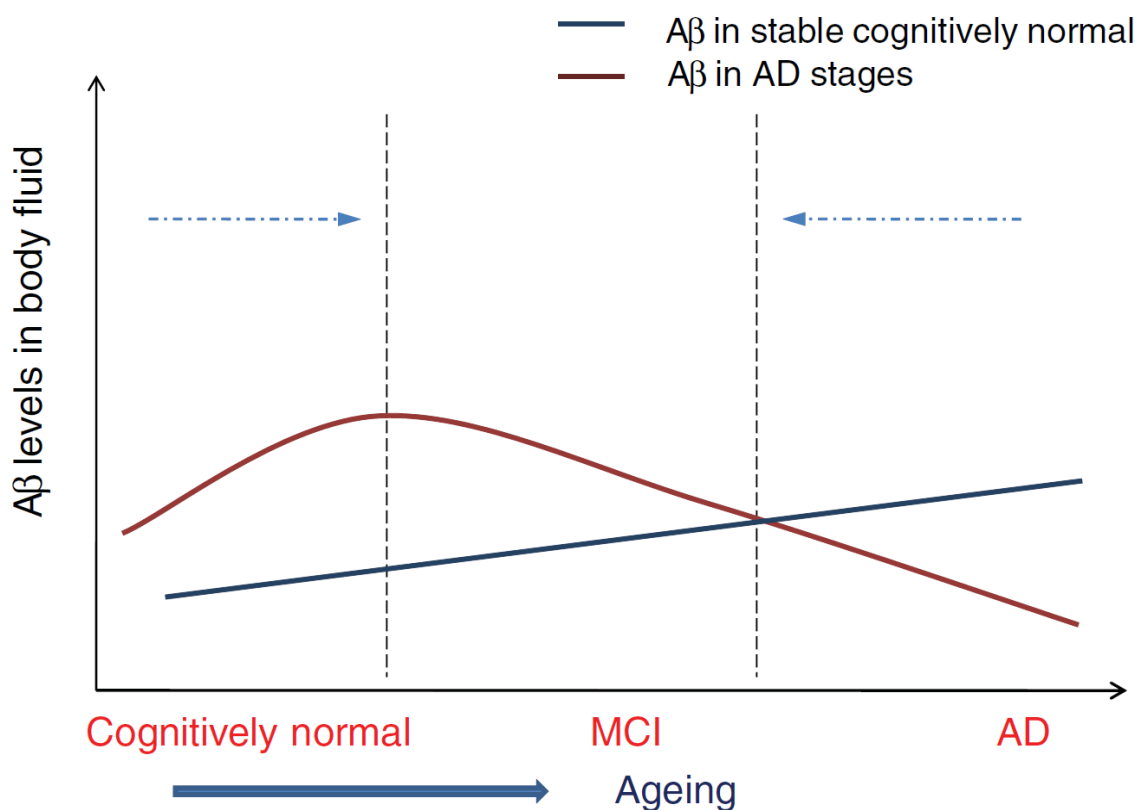


Abbildung 3.7: Modellhafter Verlauf der Serumkonzentration von A $\beta$ -42 bei der Entwicklung einer AD und kognitiv normalen Personen in einzelnen Krankheitsphasen: Personen welche eine AD entwickeln weisen erhöhte Werte im präklinischen Stadium auf mit einem Maximum vor der Entwicklung klinischer Symptome und einem Absinken unter das Niveau gesunder Kontrollpersonen bei Einsetzen der Erkrankung; (mit freundlicher Genehmigung des Autors und IOS Press aus Song et al 2011<sup>1</sup>).

Sun und Kollegen (2008) fanden bei einer Querschnittsanalyse einer Altenstudie Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen der Amyloid- Peptiden  $\beta$ -40 und  $\beta$ -42 sowie der Depressivität. So wiesen Personen mit einer erhöhten Depressivität (CES-D >16) einen niedrigeren A $\beta$ -42-Konzentration im Vergleich zu Nicht-

<sup>1</sup> Nachgedruckt aus: Journal of Alzheimer's Disease; Vol. 26; F. Song, A. Poljak, M. Valenzuela, R. Mayeux, G. A. Smythe, P. S. Sachdev' Meta-Analysis of plasma Amyloid- $\beta$  levels in Alzheimer's Disease; 365-375; 2011 mit freundlicher Genehmigung des Autors und IOS Press.

Depressiven auf. Vergleich man nur die Personen ohne vaskuläre Vorbelastungen zeigten Depressive ebenfalls niedrigere A $\beta$ -42- Konzentration, ein erhöhtes Verhältnis von A $\beta$ -40/42 und einen tendenziell, aber nicht signifikant, erhöhten A $\beta$ -40- Konzentration. In einer Regressionsanalyse war die Interaktion zwischen A $\beta$ -40/42- Verhältnis und Depressivität signifikant mit den neuropsychologischen Markern des verzögerten Abrufs, der verbalen Flüssigkeit und der kognitiven Flexibilität (TMT B) assoziiert. Dieser Zusammenhang galt nur als Prodrom und nicht wenn die Betroffenen bereits starke kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen. Eine Korrelation zwischen Gedächtniseigenschaften und A $\beta$ -42 zeigte sich nur in dem höchsten Quartil von A $\beta$ -40. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine sogenannte Amyloid assoziierte Depression mit erhöhten Werten beim Verhältnis A $\beta$ -40/42 und depressiver Verstimmung als Prodrom einer AD aufgefasst werden kann, was die damit verbundenen Gedächtniseinschränkungen erklären würde. Diese beruht jedoch sowohl auf dem Absinken des A $\beta$ -42- Konzentration wie auch der Zunahme der A $\beta$ -40 Konzentration. Dies würde nach dem oben beschrieben Modell bereits der Entwicklung der manifesten AD- Pathologie entsprechen. Bemerkenswert ist an dieser Studie zudem, dass der A $\beta$ -42-Effekt nur in Personen ohne distinktes vaskuläres Risiko gezeigt werden konnte und somit der Bezug auf eine Reinform des AD-Prodrom hergestellt wurde und potentielle vaskulär verursachte Depressionen so ausgeschlossen wurden.

## 4 Die TREND-Studie

Das Akronym TREND steht für Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration. Ziel der Studie ist es eine Kohorte von älteren Personen (Alter bei Einschluss 50 bis 80 Jahre) über einen Zeitraum von mindestens 20 Jahren zu verfolgen, um Frühmarker neurodegenerativer Erkrankungen (wie z.B. Parkinson und Alzheimer Krankheit) zu identifizieren.

Dabei wurden auch verhältnismäßig „junge Alte“ ab dem 50ten Lebensjahr eingeschlossen, was ermöglichen soll neurodegenerative Prozesse vom allerersten Beginn an zu verfolgen. Zielpopulation sind hierbei Personen bei denen bereits bekannte Risikomarker für Neurodegeneration (Depression, REM-Schlafstörung, Hyposmie; vgl. Berg 2008) vorliegen, deren Spezifität für sich jedoch noch zu gering ist. So können einerseits die Spezifität bekannter Marker und deren Kombination erweitert bzw. bessere Marker identifiziert werden.

### 4.1 Probandenakquise

Als Zielstichprobe sollten je 200 Personen aus den drei Risikogruppen (Depressive, Hyposmiker und REM-Schlafgestörte) und einer gesunden Kontrollgruppe rekrutiert werden. Für die depressive Subgruppe wurden zunächst Interessenten und Teilnehmer einer Studie zur Rückfallprävention bei Depression im Alter (SALOME-Studie) angerufen. Darüber hinaus wurde durch Zeitungsannoncen, Pressebriefing und Bekanntmachung in Funk- und Fernsehen versucht eine Zielgruppe von 50 bis 80 Jahren zu erreichen, bei denen Depressionen, eine Riechstörung oder spezielle Schlafstörungen (REM- Schlafstörung) bekannt sind.

Alle Interessenten wurden zunächst telefonisch in Hinblick auf Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Zudem wurde gezielt versucht eine Vorabzuteilung in eine der Risikokohorten bzw. die Kontrollkohorte vorzunehmen, um ausgeglichene Gruppengrößen zu gewährleisten.

Hierfür wurden folgende Kriterien abgefragt.

- Depressionskohorte: Eine depressive Episode laut Eigenaussage oder ärztlicher Diagnose
- REM-Schlafstörungs-Kohorte: 1. Bewegung der Beine oder des Körpers assoziiert mit Traumaktivität und 2. eines der folgenden drei Kriterien: (potentiell) gefährdendes Schlafverhalten, „Ausleben von Träumen“, Unterbrechung der Schlafkontinuität.
- Hyposmie: Subjektiv vermindertes Riechvermögen in den letzten Jahren
- Gesunde Kontrollkohorte: Keine Zugehörigkeit zu den oben genannten Risikogruppen

Zudem wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien jeweils in Eigenaussagen telefonisch abgefragt:

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 50 und 80 Jahre alt
- Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien:

- Jede Beeinträchtigung, die den Probanden davon abhält, seine selbstständige Einverständniserklärung zu geben
- Andere Erkrankungen, welches es dem Studienteilnehmer unmöglich machen, den erforderlichen Aufgaben im Rahmen der Studie nachzukommen oder mit dem Studienarzt zu kommunizieren
- Einschränkungen in der selbstständigen Lebensführung
- Einnahme von klassischen Neuroleptika oder Valproat in den letzten 3 Monaten
- Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte
- Benzodiazepameinnahme von mehr als der Äquivalenzdosis zu 1,5 mg Lorazepam/Tag
- Kognitive Defizite, welche nicht durch die bestehenden Symptome (z.B. Depression) erklärbar sind
- Demenz
- Konkrete Umzugspläne in eine Region außerhalb von Baden-Württemberg



- schwere Hirntraumata, Schlaganfälle und vergleichbare schwere neuronale Erkrankungen oder Schädigungen
- schwere psychische Erkrankungen (andere als Depression) wie bipolare Störungen, psychotische Störungen, langjährige Anorexie oder schwere Persönlichkeitsstörungen

#### **4.2 Instrumente und Daten**

Zur Erhebung der Daten wurden für die Testrunden fünf Teststationen, vergleichbar mit einem Zirkeltraining aufgebaut, die von den jeweils 5 Probanden alle innerhalb von 3,5 Stunden durchlaufen wurden. Jede Station war auf die Dauer von 40 Minuten ausgerichtet, so dass es zu ungefähr zeitgleichen Wechseln kam. Fragebögen konnten vor Testbeginn, innerhalb von Pausen zwischen den einzelnen Stationen und nach der Testung ausgefüllt werden.

Die Testrunden wurden immer á Block von ca. 6 Wochen in den an verschiedenen Standorten in Tübingen und Stuttgart durchgeführt. Die Erhebung der Gesamtstichprobe wurde in einem Zeitraum von 11 Monaten jeweils in den Semesterferien vorgenommen.

Die Teststationen umfassten:

1. Medizinische/neurologische Untersuchungen, Blutentnahme und Anamneseerhebung
2. Sonographische Untersuchung des Hirnstammes
3. Neuropsychologische Testung und autonome Testung
4. Prüfung des Riechvermögens
5. Bewegungsmessung

Die für die vorliegende Arbeit relevanten Instrumente sind in der Folge dargestellt.

#### 4.2.1 Demographische Daten und Krankheitsanamnese

Die im Screening erhobenen Daten wurden bei der Anamneseerhebung (Station 1) auf Richtigkeit und Vollständigkeit hin überprüft und ergänzt. So wurde erfragt, sowie ob jemals die Diagnose eine Depression gestellt wurde. Darüber hinaus wurden Vorerkrankungen und mögliche Beeinträchtigungen bei der Alltagsbewältigung abgefragt. Zur Erfassung von Vorerkrankungen wurde ein Fragenkatalog der Bundes-Gesundheitssurvey (siehe Anhang, Abbildung 9.4) verwendet. Dieser umfasste 44 Fragen zu bekannten Erkrankungen. Die Probanden sollten angeben ob eine Erkrankung bei ihnen vorliegt (Ja, Nein, Weiß nicht) und zusätzlich in welchem Jahr diese das erste Mal diagnostiziert wurde. Für spätere Auswertungen wurden die Angaben zum Auftreten von Hypertonie, Verengung der Herzkranzgefäße, Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Verschlusskrankheit, transitorisch ischämische Attacke, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus (mit und ohne Insulinbehandlung) zu einer Variable „kardiovaskuläres Risiko“ aufaddiert, die angibt, inwieweit ein Häufung von Risikofaktoren im kardiovaskulären Bereich vorliegt. Dabei entspricht eine „Ja-Antwort“ einem Punkt, so dass eine höhere Punktzahl einem größeren kardiovaskulären Risiko entspricht.

#### 4.2.2 Depressionsfragebögen: BDI, ADS-L und GDS

Die Geriatric Depression Scale (GDS, Yesavage et al, 1983) wurde speziell zur Erfassung von Depression im Alter erfasst und orientiert sich an den Kernsymptomen der depressiven Erkrankung. Die Fragen sind dabei weniger somatisch orientiert, um einer Verfälschung aufgrund von häufig komorbiden Erkrankungen im Alter vorzubeugen. In der hier verwendeten Kurzform werden 15 Ja/Nein- Fragen gestellt, bei denen Antworten im Sinne einer depressiven Symptomatik (z.B. Sind sie grundsätzlich mit ihrem Leben zufrieden? → Nein) mit einem Punkt gewertet wurden. Konnte sich ein Proband bei einem Item nicht für Zustimmung oder Ablehnung entscheiden, wurden konservativ ebenfalls ein Punkt vergeben. In der ursprünglich im angloamerikanischen Sprachraum publizierten Kurzform des GDS gaben Yesavage und Kollegen (1983) eine Gesamtscore von 7 als Punkt höchster Sensitivität für eine depressive Störung an. Bach, Nikolaus, Oster und Schlierf (1995), als auch Gauggel und Birkner (1998) in ihrer Übersichtsarbeit, berichteten für die deutsche Version zunächst eine Gesamtscore  $> 4$  als Cut-off für eine vorliegende Depressionsdiagnose.

In einer noch neueren Arbeit kommen Gauggel und Birkner (1999) jedoch zum Ergebnis, dass bei einem Wert  $>5$  die höchste Sensitivität erreicht wird, weshalb dieser Wert als Cut-off gewählt wird.

Das Becks Depressionsinventar (BDI; deutsche Adaptation: Hautzinger, Bailer, Keller & Worall, 1995) ist das am weitesten verbreitete Selbstbeurteilungsmaß depressiver Störungen. Die revidierte Fassung BDI-II wurde an die DSM-IV-Kriterien-Symptome angepasst und seine psychometrischen Eigenschaften von Kühner, Bürger, Keller und Hautzinger (2007) für eine deutschsprachige Stichprobe validiert. Dabei wurde festgestellt, dass Nicht-Depressive Punktwerte im Bereich von 0 bis 13 aufwiesen. Entsprechend wurde als Cut-off-Wert für Depression ein Gesamtscore von  $\geq 14$  gewählt. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 2 Wochen.

Bei der Allgemeinen Depressionsskala, in ihrer langen Version ADS-L (Hautzinger & Bailer, 1993), handelt es sich um die Adaptation der CES-D-Skala (Center for Epidemiological Studies Depression Scale) in deutscher Sprache. Es werden Kriterien einer Depression wie z.B. Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Antriebslosigkeit und Weinen für den Bezugszeitraum der letzten Woche erfragt. Dem Manual der ADS-L (Hautzinger & Bailer 1993) ist zu entnehmen, dass Gesamtscores  $\geq 24$  in Stichproben nicht-klinischer und klinischer Bevölkerungsgruppen auf die Möglichkeit einer ernsthaften depressiven Störung hin. Daher wurde ein entsprechender Cut-off-Wert für eine aktuelle depressive Störung gewählt. Die genannte Normierung erfolgte dabei an einer Stichprobe von 1205 Personen (20-70 Jahre alt). Alle drei Instrumente sind gut etablierte Standardverfahren mit hinlänglicher Reliabilität und Validität.

#### 4.2.3 Sniffin Sticks

Die Sniffin Sticks Testbatterie (Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli & Kobal, 1997) verfügt über drei unabhängige Tests um die Leistung bei der Geruchsidentifikation, -detektion und -diskrimination zu erfassen. Die Gerüche werden jeweils identischen Filzstiften präsentiert die sich lediglich anhand von Nummern bzw. Farbkennzeichnungen unterscheiden lassen.

Zur Leistungsmessung der Geruchsidentifikation werden 16 Riechstifte mit unterschiedlichen Aromen präsentiert. Der Proband wählt jeweils aus vier Antwortmöglichkeiten den Geruch aus, den er wahrzunehmen glaubt oder wird

gebeten zu raten. Als Identifikationsleistung wurde die Anzahl richtig erkannten Aromen gewertet.

Zur Leistungsmessung der Geruchsdetektion, also der Schwellenbestimmung, wurden 16 verschiedene Verdünnungsstufen von N-Butanol in den Riechstiften gewählt. Dabei wurde eine stufenweise auf- und absteigende Schwellenbestimmung gewählt. Auf jeder Verdünnungsstufe wurden drei Stifte dargeboten, von denen nur einer den Riechstoff in einer bestimmten Verdünnung enthielt. Wurde der entsprechende Riechstift zweimal hintereinander richtig erkannt kam es zur Schwellenumkehr. Von sieben Umkehrpunkten wurde von den letzten vier das arithmetische Mittel als Kennwert für die Geruchsdetektion herangezogen.

Zur Bestimmung der Geruchdiskriminationsleistung wurden 16 Triplets von Riechstiften dargeboten. Der Proband musste aus jedem Triplet bestimmen welcher Riechstift sich in der Intensität (N-Butanol in verschiedenen Verdünnungsstufen) von den beiden anderen unterscheidet.

Für Identifikation, Diskrimination und Detektion konnte jeweils ein Punktwert von 0-16 erreicht werden. Der TDI ist die Summe aus allen Einzelkennwerten und stellt einem globalen Kennwert des Riechvermögens dar.

#### 4.2.4 Neuropsychologische Marker

Zur Erfassung der kognitiven Eigenschaften der Stichprobe wurde die CERAD-NP herangezogen. Desweiteren wurden Einzelwerte aus der Bewegungsmessung übernommen, welche ebenfalls Marker bestimmter kognitiver Fähigkeiten darstellen. Im Folgenden wird nun kurz auf die Bewegungsmessung eingegangen, um Herkunft und Beschaffenheit der extrahierten Marker zu erläutern, dann erfolgt eine ausführlichere Beschreibung der neuropsychologischen Tests der CERAD-Testatterie.

##### *Bewegungsmessung*

Im Rahmen der Früherkennung der Parkinson Krankheit wird in der TREND-Studie eine Messung der verschiedenster Parameter von Probanden in Bewegung erhoben. Dabei gehen die Probanden unter anderem eine 20 Meter lange Strecke, während ein auf Hüfthöhe geschnallter Sensor die Bewegung erfasst. Um eventuell maskierte Defizite im Bewegungsablauf zu erfassen, wurden die Probanden im Gehen mit einer kognitivfordernden Aufgabe zusätzlich belastet.

Die dual task Bedingung besteht im Gehen und gleichzeitige Kopfrechnen, indem Sie ausgehend von einer dreistelligen Zahl fortwährend 7 subtrahieren. Dies stellt eine besondere Herausforderung dar, da in diesem Bereich keine vorgelehrnten Muster (Einmaleins) existieren und die Zwischenergebnisse keiner Systematik folgen. Die Rechenaufgaben stellen primär Marker des Arbeitsgedächtnisses und sekundär der Exekutivfunktionen dar. Es muss Information im Gedächtnis aufrechterhalten werden und aktiv verarbeitet. Dies erfordert stetig Überwachung und Aufmerksamkeit. Im dual task muss zusätzlich ein Wechsel der Aufmerksamkeit und Koordination beider Aufgaben vorgenommen werden.

Zur Vergleichbarkeit wurde die Kopfrechenaufgabe zunächst als single-task gestellt, wobei die Zeit für 10 Subtraktionen gemessen wurde. Unter der Anweisung möglichst schnell zu rechnen, resultierte daraus die Subtraktionsgeschwindigkeit. Im dual task legten die Probanden 20 Meter zurück und wurden aufgefordert gleichzeitig zu rechnen. Die Prämisse war es auch wieder möglichst schnell zu sein, wobei keine Priorisierung für Gehen oder Rechnen vorgegeben war. Aus der gemessenen Zeit ergab sich die Bewegungsgeschwindigkeit.

Bewegungsgeschwindigkeit im dual task (m/s) und Subtraktionsgeschwindigkeit im single task (Subtraktionen/sec) ergaben gemäß ROC-Kurven (persönliche Korrespondenz bezüglich der Arbeit Hobert et al 2011) die besten Variablen zur Trennung bei Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen und stellen damit zusätzlicher Marker der Exekutivfunktion dar.

### *CERAD-Neuropsychologische Testbatterie*

Das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Diseases (CERAD) veröffentlichte 1989 (Morris et al) eine neuropsychologische Testbatterie zur Bewertung und Verlaufskontrolle der Alzheimer Krankheit. Diese hat sich seit der Erstveröffentlichung gut bewährt und gilt als Standard der neuropsychologischen Untersuchung bei AD. Um einen einheitlichen Standard neuropsychologischer Testung bei AD im deutschsprachigen Raum zu schaffen, normierten Thalmann und Kollegen (2000) der Memory Clinic Basel die CERAD-NP in einem multizentrischen Studie erstmals für den gesamten deutschsprachigen Raum. Eine ausführliche Beschreibung findet man bei Aebi (2002). Die ursprüngliche Testbatterie CERAD-NP wurde an

einer Stichprobe von N= 1100 gesunden Personen normiert, die Normen der Plus-Tests basieren auf Daten von zusätzlichen N= 604 Gesunden (Memory Clinic Basel, 2005).

Damit war ein neuropsychologisches Instrumentarium geschaffen, mit dem individuelle Leistungen auf Basis von Alters-, Geschlechts- und Bildungsnormen bewertet werden können. Für jeden Untertest können entsprechend z- normierte Werte zur Bewertung jedes einzelnen Probanden herangezogen werden.

Die ursprüngliche Testbatterie wurde in der Version CERAD-Plus der Memory Clinic Basel zusätzlich mit der phonematischen Wortflüssigkeit, als Maß der Sprachfähigkeit und den Trail Making Test (TMT), als Maß der kognitiven Flexibilität und somit der Exekutivfunktionen, erweitert. Dies sollte zur besseren Abgrenzung von subkortikalen und kortikalen Demenzen führen (Aebi, 2002; Memory Clinic Basel, 2011). Für die vorliegende Arbeit wurde als die Testbatterie des obengenannten CERAD-Plus verwendet. Im Folgenden wird der Inhalt der verwendeten Testbatterie dargestellt, aufgeteilt nach der ursprünglichen CERAD-NP und den zusätzlichen hinzugefügten Tests des CERAD-Plus.

#### *CERAD-NP*

##### ➤ ***Semantische Wortflüssigkeit (Tiere) :***

Der Proband wird aufgefordert innerhalb einer Minute möglichst viele Tiere zu nennen. Es wird die Anzahl richtiger Nennungen, ohne Wiederholungen oder Eigennamen (z.B. Fifi für Hund), zur Auswertung herangezogen. Diese Aufgabe prüft lexikalisch-semantische Anteile der Sprache und exekutive Funktionen (Isaacs & Kennie, 1973).

##### ➤ ***Boston Naming Test (BNT):***

Der Proband hat jeweils 10 Sekunden Zeit eine Strichzeichnung zu benennen. Dabei werden 15 Bilder mit je 5 leichtem (z.B. Baum), mittleren (z.B. Vulkan) und schwerem (z.B. Dominosteine) Anforderungsgrad, auf Basis der Häufigkeit in der Sprache, herangezogen. Als Kriterium der Auswertung gilt die Anzahl richtiger Benennung. Hierbei werden konfrontativ Wortfindungsstörungen geprüft und somit das lexikalische Gedächtnis geprüft. Es handelt sich um einer modifizierte Version des Originals mit 60 Zeichnungen (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978).

➤ ***Mini Mental Status Examination (MMSE):***

Hierbei handelt es sich um ein weit verbreitetes Instrument um den allgemeinen kognitiven Status einer Person abzuschätzen (Folstein Folstein & McHugh, 1975). Die maximale Punktzahl beträgt 30 Punkte, die sich aus verschiedenen Subkategorien zusammensetzen, wie sie im Detail bereits gemäß Jefferson und Kollegen (2002) beschrieben wurden. Im Gegensatz zum Original MMSE wird in der CERAD.NP und CERAD-Plus das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „PREIS“ als Komponente des Arbeitsgedächtnisses verwendet.

➤ ***Wortliste Lernen: direkter Abruf, verzögerter Abruf, Diskriminabilität, Intrusionen, Savings:***

Der Proband lernt durch das einzelne Vorlesen 10 gedruckter Worte eine Wortliste (Atkinson & Shiffrin, 1971) in drei Wiederholungen in jeweils unterschiedlicher Reihenfolge. Im direkten Abruf rekapitulieren die Probanden die Liste direkt nach dem Lesen. Die Kennwerte sind jeweils die Anzahl richtig erinnerter Worte in jeder Lernrunde bzw. als Summe (maximal 30).

Im verzögerten Abruf werden die Probanden nach der intermediären Aufgabe „Figuren abzeichnen“ (s.u.) aufgefordert die Liste erneut abzurufen. Die Anzahl richtiger Nennungen ergibt den Kennwert. Bei der Diskriminabilität (Mohs, Kim, Johns, Dunn & Davis, 1986) ist der Proband aufgefordert die Wortliste aus einer Liste von 20 Worten (10 Distraktoren) zu erkennen. Erfasst werden sowohl richtige Bejahung als auch richtige Zurückweisung (jeweils 10) sowie der Prozentwert insgesamt richtiger Antworten gemäß folgender Formel:

$$\left( \frac{\text{Richtige Bejahung} + \text{richtige Zurückweisung}}{20} \right) * 100$$

Intrusionen sind die Gesamtzahl fälschlich genannter Worte in den drei direkten und dem einen verzögerten Abruf der Wortliste.

Savings ist die Prozentzahl der behaltenen Worte im verzögerten Abruf der Wortliste und wird nach folgender Formel berechnet:

$$\left( \frac{\text{richtige Nennungen verzögerter Abruf}}{\text{richtige Nennunge 3. direkter Abruf}} \right) * 100$$

Die Aufgaben zum Abruf der Wortliste stellen Parameter zum verbalen bzw. episodischen Gedächtnis dar.

➤ **Figuren: Abzeichnen, Abrufen, Savings:**

Beim Figuren abzeichnen (Rosen, Mohs, & Davis, 1984) wird der Proband gebeten nacheinander vier einfache geometrische Figuren (Kreis, Raute, überschneidende Rechtecke, Würfel) von einer Vorlage abzuzeichnen. Nach einer intermediären Aufgabe beim Abruf der Figuren (verzögerter Abruf und Diskriminabilität der Wortliste) soll der Proband die Figuren aus dem Gedächtnis erneut zeichnen.

Als Kennwerte geht die Bewertung der Figuren anhand bestimmter Kriterien in die Auswertung ein. Für das Erfüllen eines Kriteriums (z.B. Kreis ist annähernd rund) wird ein Punkt vergeben. Maximal können 11 Punkte über alle Figuren erreicht werden.

Savings der Figuren ist der prozentuale Anteil an der richtige gezeichneten Figuren im Abruf im Vergleich zur Leistung beim Abzeichnen. Die Bewertung erfolgt anhand der Kriteriumspunkte und wird durch folgende Formel berechnet:

$$\left( \frac{\text{Figuren Abrufen Total}}{\text{Figuren Abzeichnen Total}} \right) * 100$$

Die Aufgaben zum Abzeichnen und Abrufen der Figuren stellen ein generelles Maß zu visuokonstruktiven bzw. visuospatialen Fähigkeiten und der damit verbundenen Gedächtnisfunktion dar.

*CERAD-Plus*

➤ **Trail Making Test Teil A und B:**

Im Trail Making Test (TMT nach Reitan, 1958) Teil A verbindet der Proband der Reihe nach aufsteigend die Zahlen von 1 bis 25. Im Teil B sollen ebenfalls 25 Felder mit Zahlen aufsteigend und Buchstaben dem Alphabet nach verbunden werden, wobei beginnend mit der Zahl eins immer zwischen beiden Bezugssystem abgewechselt werden soll. Der Zielkennwert ist die benötigte Zeit für jeden Teil.

Zusätzlich wird das Verhältnis der benötigten Zeit von Teil B zu Teil A berechnet. Das Verhältnis gibt Auskunft über den Zeitzuwachs aufgrund des Wechsels zwischen zwei Bezugssystemen, da der motorische Aufwand identisch bleibt.

Der TMT stellt ein wohl etabliertes Maß der Exekutivfunktionen dar mit einem besonderen Augenmerk auf Aufmerksamkeitslenkung und Persistenz sowie im Verhältnis Teil B/A der kognitiven Flexibilität.



➤ **Phonematische Wortflüssigkeit (S-Wörter):**

Hierbei wird der Proband aufgefordert innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter zu generieren die mit dem Buchstaben S beginnen. Zahlwörter, Eigennamen und verschiedene Deklinationen werden nicht gewertet. Der Kennwert ist die Anzahl richtiger, generierter Wörter. Hierbei wird die Sprachgeschwindigkeit außerhalb eines semantischen Kontexts geprüft, es handelt sich zudem um ein Maß der Exekutivfunktionen.

#### 4.2.5 Serummarker Amyloid- $\beta$ 40 und - $\beta$ 42

Zur Gewinnung der Biomarker Amyloid-  $\beta$ 40 und Amyloid- $\beta$ 42 aus dem Blutserum wurden bei der Abnahme polypropylen-Röhrchen mit sodium EDTA als Gerinnungshemmer verwendet. Dieses Material soll ein Anheften der Peptide an der Röhrchenoberfläche verhindern. Zur A $\beta$ -Quantifizierung wurde das Prüfverfahren INNO-BIA Plasma A $\beta$ -Formen von Innogenetics (Ghent, Belgien) genutzt. Die Serumkonzentration wird jeweils in pg/mL angegeben.

### 4.3 Stichprobenbeschreibung

Zunächst wird die gesamte erhobene Stichprobe mit ihren demographischen Eigenschaften beschrieben. Im Anschluss daran wird auf die Einteilung in einzelne Risikogruppen eingegangen und deren Eigenschaften werden eingehender beschrieben.

#### 4.3.1 Gesamtstichprobe

Die Gesamtstichprobe umfasst 715 Personen mit 378 Frauen und 337 Männern. Das Durchschnittsalter beträgt 63,79 Jahre (SD= 7,31). Aufgrund von Screening-Fehlern wurden Personen von 48 bis 81 Jahren eingeschlossen, welche aufgrund nur geringer Abweichung von den Einschlusskriterien für die weiteren Analyse nicht ausgeschlossen wurden. In Abbildung 4.1 ist die Altersverteilung getrennt nach Geschlechtern dargestellt. Auffällig sind lokale Maxima kurz nach dem 65ten Lebensjahr. Es wird angenommen werden, dass viele Personen mit Eintritt in das Rentenalter beginnen, sich intensiver mit ihrer Gesundheit zu beschäftigen und auch nun auch die Zeit haben an Studien teilzunehmen.

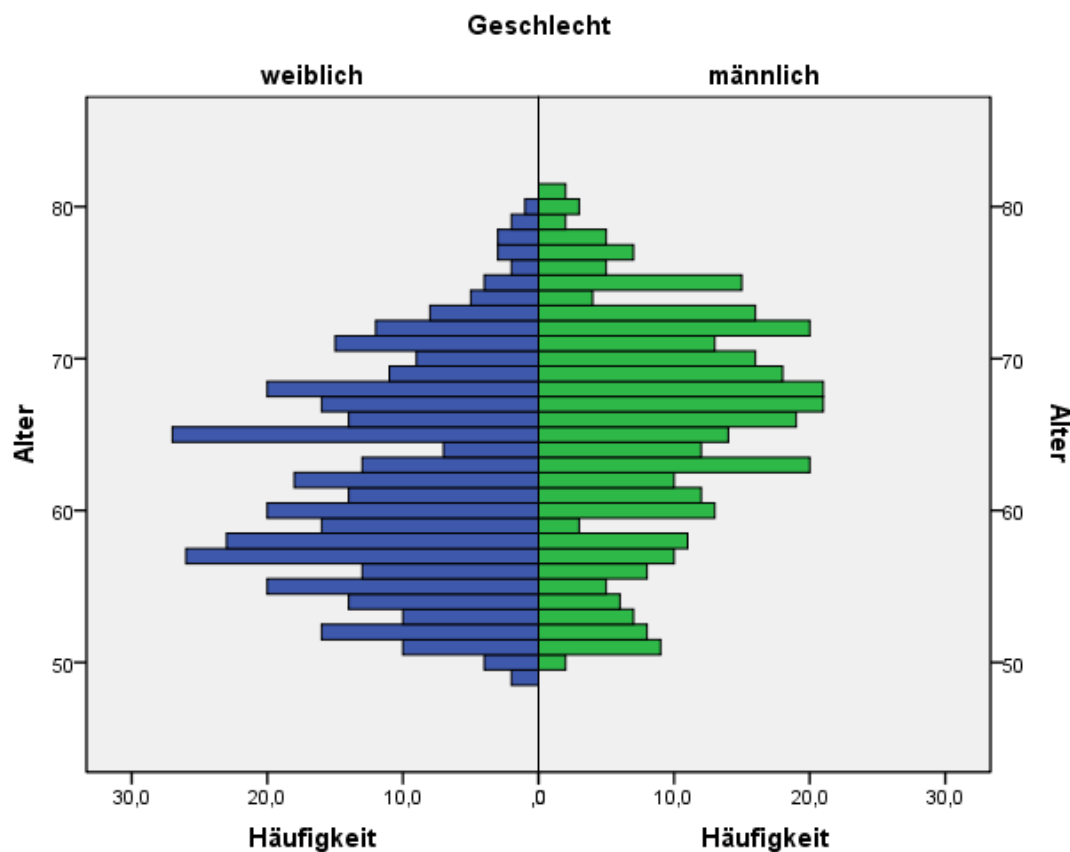


Abbildung 4.1: Altersverteilung der TREND-Gesamtstichprobe aufgeteilt nach Geschlechtern.

In Tabelle 4.1 sind die Eigenschaften der gesamten Stichprobe, wie Alter, Geschlecht, Bildung, allgemeiner kognitiver Status und Depressivität dargestellt. Frauen sind dabei im Schnitt jünger, weisen weniger Bildungsjahre auf, haben eine geringfügig bessere kognitive Leistung und haben in zwei Maßen (BDI und ADS-L) höhere Depressionsscores. Die Geschlechtervergleiche wurden aufgrund mangelnder Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Signifikanzniveau 5%) und sind im Detail in der Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 4.1**

Demographische Daten der Gesamtstichprobe aufgeteilt nach Geschlechtern und für die Gesamtheit. MMSE: Mini Mental State Examination, GDS-15: Geriatric Depression Scale 15 Items, ADS-L: Allgemeine Depressionsskala lange Version, BDI: Becks Depression Inventory; Man-Whitney-U-Test vergleicht Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den jeweiligen Variablen.

		Alter	Schul-/ Lehrjahre	MMSE	GDS	BDI	ADS- L
weiblich	M	62.14	13.70	28.94	2.85	9.14	13.00
	SD	6.983	2.872	1.060	3.154	7.202	9.952
	N	378	378	377	375	368	377
	Min	49	7	25	0	0	0
	Max	80	20	30	14	42	51
	Schiefe	.260	.269	-1.041	1.453	1.307	.926
männlich	M	65.64	15.40	28.64	2.49	6.97	10.54
	SD	7.239	4.590	1.395	2.703	6.213	8.195
	N	337	337	337	335	333	335
	Min	50	8	19	0	0	0
	Max	81	71	30	14	38	48
	Schiefe	-.259	6.714	-2.207	1.628	1.828	1.385
Gesamt	M	63.79	14.50	28.80	2.68	8.11	11.84
	SD	7.312	3.872	1.238	2.953	6.833	9.243
	N	715	715	714	710	701	712
	Min	49	7	19	0	0	0
	Max	81	71	30	14	42	51
	Schiefe	0.027	5.587	-1.925	1.545	1.517	1.136
Man-Whitney-U		45932	45997	56058	60579	49176	54975
Z		-6.45	-6.46	-2.84	-0.83	-4.53	-2.99
p		.000	.000	.005	.405	.000	.003

#### 4.3.2 Depressionskohorte

Die Zuordnung zur Subgruppe der Depressiven geschah zunächst anhand der Feststellung, ob jemals eine depressive Episode bei dem Probanden aufgetreten ist und/oder aktuell eine depressive Episode vorliegt.

##### *Lebensgeschichtliche depressive Episode*

Alle mit einer bekannten Depressionsdiagnose bzw. zumindest einer depressiven Episode in der Vorgeschichte, jedoch nicht unbedingt mit einer aktuellen depressiven Verstimmung (siehe unten) wurden als lebensgeschichtlich belastet angesehen. Dabei wurden folgende Informationsquellen genutzt:

- a. Zunächst wurde in einem Anamnesegespräch erfragt, ob beim Probanden jemals von einem Arzt die Diagnose einer Depression gestellt wurde und wenn ja, wann das der Fall war. Bei Menschen die diese Frage bejahen, wurde davon ausgegangen, dass zumindest eine depressive Episode vorlag.
- b. Zudem konnte für eine Substichprobe (N= 51), die aus einer anderen Studie (SALOME-Studie) überführt wurde, Diagnosedaten aus SKID-Interviews (Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1994) herangezogen werden. Diese beinhalteten eine genaue Diagnose und den Beginn der Erkrankung.

##### *Aktuelle Depressive Episode*

Zur Einschätzung, ob **aktuell** (zum Zeitpunkt der Messung) die Diagnose einer **Depression** erfüllt wurde, dienten die Fragebogendaten der Depressionsskalen BDI, GDS und ADS-L. Dabei wurden einmal die Kriterien nach **ICD-10** und einmal nach **DSM-IV** (s.u.) überprüft und nur wenn beide Diagnosekriterien übereinstimmend erfüllt wurden, wurde eine aktuelle Depression angenommen. So vorher noch keine Depressionsdiagnose vorlag, wurde das Alter zum Testzeitpunkt als Ersterkrankungsalter angenommen.

Diese rigide Vorgehensweise ist dem Umstand geschuldet, dass viele Kriterien (z.B. Schlafprobleme, Libidoverlust) bei älteren Personen eher unspezifisch sind und über Fragebögen nicht hinsichtlich klinischer Relevanz getrennt werden kann.

Im Folgenden wird detailliert dargestellt, wie die Kriterien einer depressiven Episode jeweils anhand der vorliegenden Daten überprüft wurden.

**a. Kriterien ICD-10:**

Es müssen mindestens **zwei** der folgenden drei Kardinalsymptome erfüllt werden:

- Gedrückte Stimmung (ADS- L: Item 6 > 2 oder Item 18 > 2)
- verminderter Antrieb/Aktivität (ADS-L: Item 20 > 2) oder
- Interesselosigkeit (BDI: Item L > 1)

Zusätzlich musste noch **vier** oder mehr der folgenden Symptome erfüllt sein:

- Verlust der Freude (BDI: Item D > 1)
- schlechtere Konzentrationsfähigkeit (ADS-L: Item 5 > 2)
- schnellere Ermüdung (BDI: Item Q>1), Schlafstörung: (BDI: Item P > 1), weniger Appetit (BDI Item R > 1)
- weniger Selbstvertrauen/Selbstwertgefühl (BDI: Item C, Item H oder Item N > 1)
- Schuldgefühle/Gedanken der Wertlosigkeit (BDI: Item E > 1) oder
- Gewichtsverlust: (BDI: Item S > 1 ohne Absicht)

Libidoverlust war als Item zu unspezifisch. Früherwachen, psychomotorische Hemmung und Agitiertheit wurden als Symptome nicht spezifisch genug erfasst, so dass diese nicht einbezogen wurden.

**b. Kriterien DSM-IV:**

Es mussten mindestens 50% der folgenden Symptome erfüllt sein, um eine Diagnose zu bekommen:

- depressive Verstimmung (ADS-L: Item 6 oder Item 18 > 2)
- Verlust der Freude (BDI: Item D > 1)
- deutlicher Gewichtsverlust (BDI: Item S > 1 ohne Absicht), Schlafstörungen (BDI: Item P > 1)
- Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung, Energieverlust, Wertlosigkeits- und Schuldgefühle (BDI: Item E > 1)
- Konzentrationsmangel (ADS-L: Item 5 > 2)
- Todesgedanken/Suizidhandlungen (BDI: Item I > 1)

### *Early-onset und late-onset Depression*

Wie bereits erläutert, wird die Unterscheidung in eine EOD oder LOD anhand des Ersterkrankungsalters bei der Depression getroffen. Das relevante Alter hierfür ist das 60te Lebensjahr. Entsprechend wurden auch alle Personen innerhalb der Depressionskohorte eingeteilt. Im Anamnesegespräch wurde erfragt, wann die erste Episode auftrat. Sofern eine depressive Episode erst im Rahmen der Untersuchung der TREND-Studie das erste mal auftrat, wurde das Alter zum Testzeitpunkt als Ersterkrankungsalter gewertet.

### *aktuellen Depressivität*

Darüber hinaus wurde geprüft, ob eine aktuelle depressive Verstimmung (CAVE: Die Kriterien sind nicht zwingend identisch mit einer aktuelle vorliegenden depressiven Episode, s.o.) vorliegt. Personen, die bei zwei oder mehr Depressionsfragebögen die Cut-off- Werte der Gesamt-Scores ( $BDI \geq 14$ ,  $ADS-L \geq 24$  und  $GDS \geq 6$ ) erfüllten, wurden als aktuell depressiv verstimmt klassifiziert. Diese Cut-off Werte wurden in Abschnitt 4.2.2 hinreichend begründet. Insgesamt sollte die Verwendung dreier wohl etablierter und weit verbreiteter Depressionsmaße in Kombination mit der Verwendung eher konservativer Cut-off Werte sowie der Kreuzvalidierung von mindestens immer zwei Fragebögen, eine hinreichend valide Trennung zwischen gesunden und aktuell depressiv verstimmten Personen sicherstellen.

### *Depressionskohorte*

Die Kohorte der Depressiven umfasst 245 Personen, bei denen eine depressive Episode aktuell oder in der Vorgeschichte vorlag. Davon gaben 226 Personen im Anamnesegespräch mindestens eine frühere depressive Episode an. Bei N= 46 Personen wurde auf Basis der Fragebogendaten und anhand sowohl DSM-IV als auch ICD-10 Kriterien eine aktuelle depressive Episode festgestellt. Demnach litten N= 34 Personen an einer aktuellen Episode bei bekannter Depression in der Vorgeschichte, wohingegen bei N= 12 eine depressive Episode das erste Mal festgestellt wurde.

Aus der Depressionskohorte weisen 188 Depressive ein Ersterkrankungsalter vor dem 60ten Lebensjahr auf und 50 erkrankten nach dem 60ten Lebensjahr. Entsprechend fehlen bei N= 7 (davon 3 mit aktueller depressiver Episode) Angaben zum Ersterkrankungsalter aus dem Anamnesegespräch. Tabelle 4.2 gibt einen Überblick über die Depressionskohorte, aufgeschlüsselt nach aktuelle depressiver Episode, Depressionsbeginn und Anamnese.

**Tabelle 4.2**

Aufschlüsselung der Depressionskohorte nach Beginn der Depression, aktueller Episode und Depressionsanamnese; \*N= 14 mit Depressive mit positiver Anamnese machten keine Angaben zu Ersterkrankungsalter, von diesen litten N= 3 Personen unter einer aktuellen depressiven Episode.

		Typisierung: Depressionsbeginn*/aktuelle Episode					Gesamt
		keine Depression	(teil-)remittierte EOD	(teil-)remittierte LOD	aktuelle EOD	aktuelle LOD	
Typisierung: Depressionsanamnese/ aktuelle depressive Episode	keine Depression	470	0	0	0	0	470
	positive Anamnese aktuelle Episode	0	0	0	29	2	31
	positive Anamnese remittiert	0	157	38	0	0	195
	negative Anamnese aktuelle Episode	0	0	0	2	10	12
Gesamt		470	157	38	31	12	708

In Tabelle 4.3 werden die basalen Eigenschaften der Depressionskohorten, wie Alter, Bildung, kognitives Funktionsniveau, vaskuläres Risiko und Depressivität aufgeführt. Gruppenunterschiede werden im Ergebnisteil behandelt.

**Tabelle 4.3**

Eigenschaften der Depressionskohorten early-onset (EOD) und late-onset (LOD) Depression mit aktueller depressiver Episode oder in (Teil-)Remission; w= weiblich.

	<b>(teil-)remittierte EOD</b>					<b>(teil-)remittierte LOD</b>				
	N (w)	M	SD	Min	Max	N (w)	M	SD	Min	Max
Alter	157 (99)	60.52	6.73	50	79	38 (20)	69.61	4.23	62	80
Ausbildungsjahre	157 (99)	14.55	4.36	7	52	38 (20)	14.74	3.52	8	20
MMSE	157 (99)	28.88	1.07	24	30	38 (20)	28.82	1.04	26	30
GDS	157 (99)	3.71	2.85	0	12	38 (20)	2.97	2.50	0	9
BDI	157 (99)	10.73	6.84	0	36	38 (20)	9.55	5.57	0	21
Vaskuläres Risiko	157 (99)	1.13	0.95	0	4	38 (20)	1.45	1.13	0	4
	<b>aktuelle EOD</b>					<b>aktuelle LOD</b>				
	N (w)	M	SD	Min	Max	N (w)	M	SD	Min	Max
Alter	31 (23)	59.84	7.51	49	78	12 (5)	68.50	4.32	63	78
Ausbildungsjahre	31 (23)	13.71	2.93	8	18	12 (5)	13.75	2.80	9	19
MMSE	31 (23)	28.81	1.19	26	30	12 (5)	28.08	0.90	27	30
GDS	31 (23)	9.68	2.84	3	14	12 (5)	9.08	2.31	6	14
BDI	31 (23)	23.65	7.88	10	42	12 (5)	21.92	6.30	11	38
Vaskuläres Risiko	31 (23)	1.42	1.12	0	6	12 (5)	0.83	1.47	0	5



### 4.3.3 Hyposmiekohorte

Für die Einteilung in Normosmiker und Hyposmiker wie auch Anosmiker wurden die objektiven Daten der Sniffin Sticks –Testbatterie herangezogen. Dabei wurden die Werte des Gesamtscores TDI entsprechend der Cut-off- Kriterien gemäß (Hummel et al, 2006) verwendet.

Normosmie:  $TDI > 30,5$ ; Hyposmie:  $TDI = 16,5 - 30$  und Anosmie:  $TDI < 16,5$

An dieser Stelle soll vermerkt werden, dass zwar Geschlechts- und Alterseffekte auf das Riechvermögen eine gut beschriebene Tatsache sind, jedoch für diese Alterskohorte noch immer keine verlässlichen Normwerte existieren, so dass das verwendete Kriterium den validesten Cut-off darstellt. Bezüglich des subjektiven Riechvermögens wurden die Eigenaussagen aus dem Telefonscreening herangezogen.

Es erfüllten 296 Personen die Kriterien einer Hyposmie, 44 Personen die einer Anosmie und bei 15 Personen gab es keine vollständigen Daten um den TDI zu erheben. Beim Screening gaben N= 232 Personen an unter einer Riechstörung zu leiden, wobei Daten von 6 Personen zum subjektiven Riechvermögen fehlten.

In Tabelle 4.4 ist die Kohorte der Hypsomiker nach objektiver Riechleistung und subjektiver Einschätzung des Riechvermögens aufgeschlüsselt.

**Tabelle 4.4**

Aufschlüsselung nach vorliegender objektiver Riechleistung und subjektiver Riechstörung; \* N=15 Daten fehlten für eine objektive Leistungserhebung; # N= 6 Personen machten keine Angaben zum Riechvermögen; Insgesamt fehlen Daten von N= 21 Personen.

		objektive Riechleistung*			Gesamt
		keine Hyposmie	Hyposmie	Anosmie	
<b>subjektive Riechstörung#</b>	keine Riechstörung	296	171	5	472
	Riechstörung	61	122	39	222
Gesamt		357	293	44	694

#### 4.3.4 Kohorte mit REM-Schlafstörung

Zur Einschätzung einer vorliegenden REM-Schlafstörung (RBD: Rapid eye movement behavior disorder) wurden der REM sleep behaviour disorder Screening Questionnaire (RBD-SQ, Stiasny-Kolster, Mayer, Schäfer, Möller, Heinzel-Gutenbrunner & Oertel, 2007) erhoben und Fragen im Anamnesegespräch gestellt.

Als REM-Schlafgestörter wurde jeder Proband gemäß Kriterien der ICSD (International Classification of Sleep Disorders, AASM 2011) angesehen der mehr als 5 Items im RBD bejahte und gleichzeitig die Fragen nach „Sprechen/Schreien im Schlaf“, „starker Bewegung im Schlaf“ und „Alpträumen“ im Anamnesegespräch als zumeist zutreffend bezeichnete. Insgesamt wiesen 96 Personen eine REM-Schlafstörung auf, bei 4 Personen waren die entsprechenden Datensätze unvollständig.

#### 4.3.5 Gesunde Kontrollgruppe

Die Einteilung in diese Subkohorte wird über das Ausschlussverfahren getroffen. Wenn ein Proband keiner Risikogruppe (Hyposmie, Depression oder REM-Schlafstörung) angehört wird er der gesunden Kontrollgruppe zugerechnet. Dabei können durchaus die Kriterien einer MCI oder aktuellen depressiven Verstimmung erfüllt (dann eher im Sinne einer Dysthymie) sein, sofern die Kriterien keiner Risikogruppe vollständig erfüllt werden. Insgesamt waren 212 Personen gesund in dem Sinne, dass sie keiner Risikogruppe angehören, wobei bei 19 Personen unvollständige Daten für eine Gesamt-Klassifikation vorliegen. Wie anhand der bereits aufgeführten Zahlen ersichtlich ist, überschneidet sich teilweise die Zugehörigkeit zu den einzelnen Risikokohorten. In Abbildung 4.2 sind die Stichprobenzahlen der Risikogruppen und deren Überlappungen dargestellt. Von 19 Personen gibt es bei der Riechleistung (N= 15) oder dem RBD-Fragebogen (N= 4) unzureichende Daten, so dass keine Einteilung hinsichtlich aller Risikogruppen vorgenommen werden konnte. Von diesen weisen 6 eine Depression, 4 eine Hyposmie und 4 eine REM-Schlafstörung auf. Überschneidungen gibt es bei 2 von Depression und Hyposmie sowie 1 von Depression und REM-Schlafstörung.

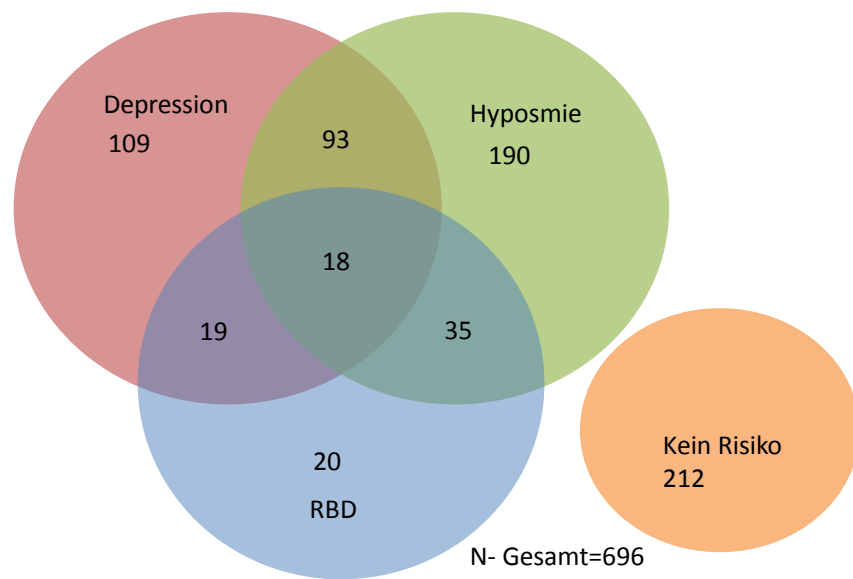


Abbildung 4.2: Einteilung in Risikogruppen mit Überlappungen der Subkohorten, Fehlende Daten von N= 19 Personen, RBD= REM-Schlafstörung.

#### 4.3.6 Mild Cognitive Impairment (MCI)

Folgende Kriterien wurden für die Klassifikation einer MCI herangezogen, wobei ein Abgleich zu den bereits beschriebenen Kriterien vorgenommen wird:

- Es müssen eine oder mehrere kognitive Funktionsbereiche über das normale Maß hinaus eingeschränkt sein. Diese Veränderung sollte eine Verschlechterung darstellen, was in dieser Querschnittsanalyse nicht in valider Form vorliegen kann. Daher wird das schwächere Kriterium eines Abgleich mit Normwerten (z-Werten) vorgenommen.
- Es sollte eine kognitiver Abbau vom Probanden selbst oder von Angehörigen wahrgenommen werden. Die subjektiven Beschwerden wurden teilweise bei der Anamnese erfragt. Angaben von Angehörigen gibt es nur in Ausnahmefällen. Viele Studien verzichten jedoch auf dieses Kriterium. In den uns vorliegenden Daten fiel teilweise eine große Diskrepanz zwischen wahrgenommenen Probleme und objektiven, kognitiven Defiziten auf (siehe unten), so dass auf dieses Kriterium verzichtet wurde.
- Als weiteres Kriterium sollten keine Einschränkungen bei der Lebensführung vorliegen. Dies wurde als Ausschlusskriterium im Telefon-screening bereits erhoben. Gemäß Petersen und Negash (2008) sind jedoch auch leichte Funktionseinschränkungen durchaus mit einer MCI vereinbar, so dass bei den Teilnehmern an der TREND-Studie von keinen massiven Einschränkungen in der Lebensführung ausgegangen wird.

Als Klassifikationskriterium für eine vorliegende MCI wurden folgende festgelegt:

- $MMSE \leq 27$
- signifikante Einschränkung in einem kognitiven Funktionsbereich mit einem z-Wert  $< -1,5$  in einer der Variablen, wie sie dargestellt in Tabelle 4.5 aufgeführt sind

**Tabelle 4.5**

Die relevanten, kognitiven Variablen für die Feststellung und Kategorisierung einer MCI werden dargestellt, nebst den Funktionsbereichen, die diese widerspiegeln.

<b>Variable</b>	Kognitiver Funktionsbereich
<b>Semantische und Phonematische Wortflüssigkeit</b>	<b>Sprache</b>
<b>Boston Naming Test</b>	<b>Wortfindung</b>
<b>Wortliste Lernen Total</b>	<b>Verbales Gedächtnis</b>
<b>Wortliste Abrufen</b>	<b>Verbales Gedächtnis</b>
<b>Wortliste - Intrusionen</b>	<b>Verbales Gedächtnis</b>
<b>Diskriminabilität</b>	<b>Verbales Gedächtnis</b>
<b>Figuren Abzeichnen</b>	<b>Visuokonstruktive Fähigkeiten</b>
<b>Figuren Abrufen</b>	<b>Visuokonstruktive Fähigkeiten</b>
<b>Trail Making Test, Part A</b>	<b>Exekutivfunktionen</b>
<b>Trail Making Test, B/A</b>	<b>Exekutivfunktionen</b>

Die Einteilung in MCI Subtypen wurde entsprechend der Flow-Chart in Abbildung 3.4 vorgenommen. Zunächst wurde festgestellt, ob ein amnestisches Defizit in dem Bereich des verbalen Gedächtnisses vorliegt (amnesic MCI), anschließend ob in einem weiteren nicht-amnestischen Funktionsbereich noch Defizite vorliegen (non-amnesic MCI). Bei nur einem Defizit in einem Bereich wird von einer single domain MCI gesprochen, bei Defiziten in verschiedenen Funktionsbereichen von einer multiple domain MCI.

Folgende Gruppengrößen ließen sich dabei finden:

- amnesic single domain MCI N=5
- amnesic multiple domain MCI N= 14
- non-amnesic single domain MCI N= 10
- non-amnesic multiple domain MCI N= 13

## 5 Hypothesen

Den Kern der Arbeit bilden Fragestellungen bezüglich der Früherkennung bzw. Differenzierung neurodegenerativer Prozesse bzw. die Abgrenzung von Personengruppen hinsichtlich unterschiedlich begründeter kognitiver Defizite. Insbesondere mögliche Subtypen bei Altersdepression mit ihren vermuteten Ursachen, aber auch Effekte auf kognitive Domänen, liegen im Fokus der vorliegenden Arbeit.

Neuropsychologische Daten werden mit Biomarkern aus dem Blutserum, Daten zum Riechvermögen und der Krankheitsanamnese und weiteren Verhaltensmaßen ergänzt. Zunächst wird die Struktur der neuropsychologischen Daten analysiert. Als nächstes werden die zu erwartenden kognitiven Unterschiede einzelner Subgruppen von Personen mit Depression hinsichtlich Gedächtnis- und Exekutivfunktionen dargestellt. Abschließend werden spezifische Fragestellungen zum Zusammenhang der Gedächtnisfunktion und Maßen der Geruchswahrnehmung dargestellt.

### 5.1 Eigenschaften der CERAD-NP

Aufgrund der dargestellten Vorbefunde wird angenommen, dass sich verbales Gedächtnis und Exekutivfunktionen als distinkte, kognitive Funktionsbereiche in den Daten der CERAD-NP finden lassen. Aufgrund der uneinheitlichen Befundlage und der speziellen Stichprobeneigenschaften erscheint jedoch ein explorativ-faktorenanalytisches Vorgehen sinnvoll.

#### I. Hypothese zur Struktur der neuropsychologischen Daten:

Den neuropsychologischen Verhaltensmaßen liegt eine Struktur zugrunde, welche die kognitiven Funktionsbereiche des Gedächtnisses und der Exekutivfunktion widerspiegelt.

## **5.2 Kognitive Eigenschaften depressiver Subgruppen**

Hinsichtlich der kognitiven Eigenschaften der depressiven Subgruppe wird erwartet, dass sich Defizitmuster in zwei Hauptbereichen zeigen. Entweder sollten Gedächtniseinschränkungen aufgrund einer Volumenreduktion hippocampaler Strukturen bei early-onset Depression vorliegen oder sich entsprechende Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen, aufgrund subcorticaler Dyskonnektion bei late-onset Depression finden lassen. Fraglich ist, ob diese beiden Defizitmuster unabhängig voneinander auftreten.

Personen, die an einer lebenslangen, rezidivierenden depressiven Erkrankung leiden, können durch die stressbedingte Atrophie entsprechender Strukturen Beeinträchtigungen des Gedächtnisses aufweisen.

Dahingegen können bei Depressiven, deren Ersterkrankungsalter jenseits des 60ten Lebensjahres liegt vor allem vaskuläre Ursachen angenommen werden.

Eine vaskuläre Erkrankung kann durch die Schädigung subkortikaler Nervenbahnen im Frontalhirnbereich zu einer Dyskonnektion orbitofrontaler von limbischen Strukturen führen, so dass es zu depressiven Symptomen kommen kann. Die Betroffenen müssten aber auch vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen.

Jedoch ist eine Spätdepression auch als Prodrom einer AD beschrieben, weshalb wiederum typische Frühsymptome der Gedächtniseinschränkung damit verbunden sein können. Hier gilt es anhand vaskulärer Risikofaktoren und Amyloidkonzentration im Serum beide Gruppen zu bilden. So sollten die Konzentration der Amyloid-Peptide  $\beta$  40,  $\beta$  42 und deren Verhältnis ( $A\beta$ -40/42) zueinander im Blutserum mit Risiken für die Entwicklung einer Demenz assoziiert sein.

---

*Hypothesen zu kognitiven Profilen der depressiven Subgruppen*

## I. Hypothese:

Ältere Personen mit einer early-onset Depression sollten aufgrund der Atrophie hippocampaler Strukturen (z.B. durch neurotoxische Effekte bei der Entgleisung der HHN-Achse) primäre Gedächtniseinschränkungen aufweisen.

## II. Hypothese:

Ältere Personen mit einer late-onset Depression und vermehrten cerebrovaskulären Risikofaktoren (vaskuläre Depression) sollten vor allem Einschränkungen der Exekutivfunktionen aufweisen, da hierbei Ursachen in Störungen der frontalen und subkortikalen Hirnstrukturen vermutet werden.

## III. Hypothese:

Personen mit einer late-onset Depression und ohne vaskuläre Risikofaktoren könnten eine Risikogruppe für eine neurodegenerative Erkrankung z.B. des Alzheimertypus darstellen. Damit sollten vor allem die Häufung anderer Risikofaktoren (wie Zugehörigkeit zu Risikogruppen) und entsprechende kognitive Defizite verbunden sein.

Es gilt jedoch zu bedenken, dass eine early-onset Depression ebenfalls das Auftreten einer Demenz im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität begünstigen kann. Zudem gibt es Hinweise, dass vaskuläre Risiken auch die Entwicklung einer Alzheimer Demenz fördern.

Insofern ist kaum zu erwarten, dass kognitive Defizite eine klare Ätiologie aufweisen bzw. sich dezidierte Depressionstypen im Sinne eines Prodroms oder einer vaskulären Depression von einer early-onset Depression abgrenzen lassen. Analysen können jedoch nur Hinweise für die Berechtigung der Hypothesen liefern.



### 5.3 Geruchswahrnehmung und Gedächtnis

Es wird der Frage nachgegangen, inwieweit es einen Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Gedächtnisleistung besteht. Topographisch nahe zusammen liegende Hirnstrukturen, die mit den jeweiligen Leistungen assoziiert sind, sind bei neurodegenerativen Prozessen früh und zeitgleich betroffen.

Die Frage ob und welche Geruchsleistungen früh mit einem Gedächtnisabbau assoziiert sind, ist Inhalt aktueller Debatten. Die vorliegende Arbeit kann nur auf Basis querschnittlicher Daten offene Hypothesen formulieren. Es bietet sich an die gesamte Stichprobe in Hinblick auf eine größere ökologische Validität, als auch eine AD-Hochrisikostichprobe von MCI-Patienten zur größeren Konstruktvalidität zu untersuchen.

Spezifischer wird nun geprüft ob nur die Geruchsidentifikation oder auch Diskrimination und Detektion mit einer schlechteren Gedächtnisleistung assoziiert sind. Darüber hinaus wird der Frage nachgegangen inwieweit die subjektive Einschätzung des eigenen Riechvermögens den Zusammenhang zwischen Gedächtnis- und Riechleistung moderiert.

#### I. Fragestellung

Ist die Gedächtnisleistung mit allen Geruchskennwerten (Identifikation, Detektion, Diskrimination) assoziiert oder gibt es eine spezifische Assoziation zwischen Gedächtnisleistung und Identifikation, wenn der Einfluss der Detektionsfähigkeit kontrolliert wird?

#### II. Fragestellung

Welchen Effekt hat die subjektiv wahrgenommene Verminderung der Geruchswahrnehmung auf den Zusammenhang zwischen Geruchswahrnehmung und Gedächtnis? Wie verteilen sich Personen mit oder ohne eine subjektive Riechstörung hinsichtlich einer objektiven Riechstörung?

Welche Zusammenhänge gibt es bei Personen mit oder ohne subjektive Riechstörungen zwischen Gedächtnisleistung und Geruchskennwerten? Wie verhält sich dabei die Assoziation zwischen Gedächtnis und Identifikationsfähigkeit, wenn zusätzlich die Detektionsfähigkeit kontrolliert wird?

## 6 Auswertung und Ergebnisse

### 6.1 Datenpflege und Plausibilitätsprüfung

Um eine eindeutige Zuordnung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wurden die demographischen Daten hinsichtlich Übereinstimmung zwischen digitalen und Originalformaten in Inventuren überprüft. Gefundene Konflikte wurden anhand der Originaldaten bereinigt. Zur Sicherung der Plausibilität und Konsistenz der Daten wurden alle verwendeten Daten daraufhin überprüft, ob die eingetragenen Werte, je nach Variable, plausibel sind (z.B. z-werte: von -5 bis +5, Alter 50- 80 Jahre etc.). Es wurden 53 offene Fragen gefunden und anhand der Originaldaten verbessert.

Im Anschluss wurde eine Zufallsstichprobe von 2,5% (18 von 715 kompletten Datensätzen) der eingegebenen Daten auf Übereinstimmung mit den Originaldaten hin überprüft, um eine Schätzung der Fehlervarianz der eingegebenen Daten zu bekommen. Dabei wurden in 38 Fällen Änderungen und Korrekturen vorgenommen, was einer Fehlerquote von weniger als 0,001% aller Einzeleintragungen in die Datenbank entspricht.

### 6.2 Datentransformation

Die Voraussetzung der Anwendung parametrisch statistischer Verfahren ist die Normalverteilung der eingehenden Daten. Zudem ist eine erhöhte Varianzhomogenität der Qualität und Aussagekraft statistischer Test oftmals zuträglich. Die Box-Cox Transformation (Osborne 2010) bietet hierbei ein Verfahren, das sich das Prinzip gängiger Transformationsverfahren (z.B. Normallogarithmieren, Quadrat-Wurzel Transformation) zu Nutze macht und erlaubt, die jeweils beste Transformation der vorliegenden Daten auszuwählen. Man spricht auch von einer Power-Transformation. Ermittelt wird jeweils die optimale Größe des Power-Parameters  $\lambda$ , bei dem sich die Schiefe der Verteilung Null am weitesten nähert. Damit wird eine Stabilisierung der Varianz und Annäherung an die Normalverteilung erreicht.

Für die Durchführung einer Faktorenanalyse wurde versucht die Daten so weit notwendig zu transformieren, dass die statistischen Voraussetzungen für die Verfahren erfüllt waren. Bei den einzelnen statistischen Verfahren wird jeweils auf die Durchführung einer Transformation hingewiesen.

### 6.3 Faktorenanalyse der neuropsychologischen Marker

Zunächst soll die zugrunde liegende Datenstruktur der neuropsychologischen Daten mit Hilfe einer Faktorenanalyse explorativ untersucht werden. Die hierzu formulierte Hypothese lautete:

I. Hypothese zur Struktur der neuropsychologischen Daten:

Den neuropsychologischen Verhaltensmaßen liegt eine Struktur zugrunde, welche die kognitiven Funktionsbereiche des Gedächtnisses und der Exekutivfunktion widerspiegelt.

Je nach Eignung der Daten können auf Basis der Faktoren Einzelvariablen gebildet werden, die in die weiteren Berechnungen eingehen.

#### Methodik

Zur besseren Interpretation der großen Datenmenge und in der Absicht die erwarteten Basisfunktionen zu identifizieren, wurde eine Faktorenanalyse durchgeführt. Die eingehenden Variablen wurden, sofern die Schiefe der Ursprungsverteilung  $> |0.1|$  war, zunächst einer Box-Cox Transformation unterzogen. Entsprechend der zu erwartenden zugrunde liegenden Struktur wurde eine Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation durchgeführt, welche besser interpretierbare Faktoren liefert. Die Annahme unabhängiger Faktoren wurde zunächst beibehalten, da zwar sämtliche kognitiven Funktionen (im Sinne einer Gesamtgehirntätigkeit) in gewisser Abhängigkeit zueinander stehen, diese aber auch klar abgrenzbare Einzelleistungen bestimmter Teilbereiche des Gehirns sein sollten.

Es wurden nur Faktoren mit einem Eigenwert größer 1 zugelassen, da diese dem Erklärungswert zumindest einer eingehenden Variable entsprechen. Zusätzlich wurde jedoch auf Basis der Korrelationsmatrix Velicer's MAP Test durchgeführt, der Auskunft über die Anzahl der verwendbaren Faktoren gibt. Die verwendete Syntax und Informationen zum Verfahren wurden O'Connor (2000) entnommen.

Damit möglichst viele Daten in die Analyse eingehen, wurde ein paarweiser Ausschluss fehlender Werte gewählt, um Ausfälle in Einzelbereichen (Phonematische Wortflüssigkeit, TMT) zu kompensieren.

Um den Einfluss depressiver Verstimmungen zu kontrollieren wurde die beschriebene Faktorenanalyse jeweils mit der Gesamtstichprobe, aber auch mit Subkohorten durchgeführt. Dabei wurde die Depressionskohorte teilweise

ausgeschlossen, wobei eine Trennung nach einer aktuell vorliegenden depressiven Episode und einer lebensgeschichtlich remittierten Episode vorgenommen wurde.

Folgenden Subgruppen wurden gebildet:

- Gesamtstichprobe
- Gesamtstichprobe ohne gesamte Depressionskohorte
- Depressionskohorte (teil- remittiert und aktuell depressiv)
- Depressionskohorte ohne aktuell Depressive

Eine Faktorenanalyse der aktuell Depressiven ist aufgrund der zu geringen Stichprobe nicht möglich. In die Analyse gingen die Rohwerte der CERAD-NP ein, mitsamt des MMSE-Gesamtscores sowie der MMSE- Indizes nach Jefferson und Kollegen (2002). Sofern ein Index in einer Stichprobe keine Varianz aufwies, wurde diese von der Analyse ausgeschlossen.

Nominell verfügt die CERAD-NP lediglich über ein explizites Maß der Exekutivfunktionen, den TMT. Hinzu kommt jedoch der Index „Arbeitsgedächtnis“ der MMSE, welcher eingeschränkt auch Exekutivfunktionen wiedergibt. Um diese Funktionen stärker wieder zugeben und eventuell als eigenen Faktor definieren zu können wurden zusätzliche Variablen aus der Bewegungsmessung eingeführt. Die Probanden hatten hierbei verschiedene Aufgaben, die als dual task kombiniert wurden. Die Gehgeschwindigkeit in der dual task Bedingung sowie die Anzahl von Subtraktionen pro Minute in der single task Bedingung, gingen als Variablen in die Auswertung ein.

In Tabelle 6.1 sind alle Variablen aufgeführt, die in die Faktorenanalysen eingehen sollen. Dabei wurden für die Daten aus der CERAD-NP jeweils die z-normierten Werte genommen, da diese am besten die tatsächliche Leistung der Probanden wiedergeben. So weit notwendig wurden die Daten Box-Cox transformiert, das  $\lambda$  der Transformation wird entsprechend angegeben. Lediglich für die Maße der Bewegungsmessung und die Indizes des MMSE wurden Rohwerte verwendet.

**Tabelle 6.1**

Aufgeführt sind Variablen die in die Faktorenanalyse eingehen, ggbs. ist das  $\lambda$  der Box Cox Transformation aufgeführt.

Variable	Box Cox Transformation	Variable	Box Cox Transformation
	$\lambda$		$\lambda$
Semantische Flüssigkeit (Tiere) z- Wert	0.9	Savings Wortliste z- Wert	-
Boston Naming Test (15 Items) z- Wert	3.4	Diskriminabilität z- Wert	3.9
MMSE- Gesamtscore z- Wert	1.6	Figuren abzeichnen z- Wert	4.5
MMSE- Indizes:		Figuren erinnern z- Wert	2.3
Zeitliche Orientierung	-	Savings Figuren z- Wert	1.6
Örtliche Orientierung	-	Phonematische Wortflüssigkeit z- Wert	-
Direkte Wiedergabe	-	Trail Making Test	
Sprache	-	Version A z- Wert	1.1
Arbeitsgedächtnis	-	Version B z- Wert	0.9
Verzögerter Abruf	-	Verhältnis B/A z- Wert	-
Konstruktive Praxis	-	Bewegungsgeschwindigkeit dual task (m/s)	-
Wortliste lernen direkter Abruf z- Wert	1.2	Subtraktionsgeschwindigkeit single task (Subtraktionen/sec)	0.5
Wortliste verzögerter Abruf z- Wert	-		

Als Indikator der Stichprobeneignung wurde das Kaiser-Meyer-Olkin-Maß (KMO-Maß nach Kaiser 1974) verwendet.

In Tabelle 6.2 sind die Stichprobenzahlen der einzelnen Subkohorten aufgelistet. Nur der MMSE-Index der „direkten Wiedergabe“ musste wegen fehlender Varianz von der Analyse ausgeschlossen werden. Insgesamt gab es nur wenige fehlende Daten, außer bei der phonematischen Wortflüssigkeit, bei der insgesamt die Daten von insgesamt 182 Personen fehlen. Eine parallel durchgeführte Faktorenanalyse unter Ausschluss der Variable phonematische Wortflüssigkeit erbrachte keine nennenswerten Änderungen in der Faktorenstruktur (Ergebnisse nicht berichtet).

Tabelle 6.2

Aufgeführt sind die Stichprobenzahlen der einzelnen Analysekohorten; <sup>1</sup>Diese Variable wurde aufgrund fehlender Varianz nicht in die Analyse aufgenommen.

Variablen	Gesamtstichprobe		Gesamtstichprobe ohne Depressionskohorte		Depressionskohorte komplett		Depressionskohorte ohne aktuell Depressive	
	N Analyse	N fehlend	N Analyse	N fehlend	N Analyse	N fehlend	N Analyse	N fehlend
Semantische Flüssigkeit (Tiere)	715	0	470	0	245	0	199	0
Boston Naming Test	715	0	470	0	245	0	199	0
MMSE- Gesamtscore	714	1	470	0	244	1	198	1
MMSE- Indizes:								
Zeitliche Orientierung	715	0	470	0	245	0	199	0
Örtliche Orientierung	715	0	470	0	245	0	199	0
Sprache	715	0	470	0	245	0	199	0
Arbeitsgedächtnis	715	0	470	0	245	0	199	0
Verzögerter Abruf <sup>1</sup>	715	0	470	0	245	0	199	0
Konstruktive Praxis	715	0	a	a	245	0	199	0
Wortliste lernen direkter Abruf	715	0	470	0	245	0	199	0
Wortliste verzögerter Abruf	715	0	470	0	245	0	199	0
Savings Wortliste	715	0	470	0	245	0	199	0
Diskriminabilität	714	1	469	1	245	0	199	0
Figuren abzeichnen	715	0	470	0	245	0	199	0
Figuren erinnern	715	0	470	0	245	0	199	0
Savings Figuren	715	0	470	0	245	0	199	0
Phonematische Wortflüssigkeit	533	182	280	90	153	92	124	75
Trail Making Test								
Version A	713	2	470	0	243	2	197	2
Version B	709	6	468	2	241	4	195	4
Verhältnis B/A	709	6	468	2	241	4	195	4
Bewegungsgeschw. dual task	715	3	470	0	245	0	199	0
Subtraktionsgeschw. single task	712	2	468	2	244	1	199	0

Der Bartlett-Test auf Sphärizität war für jede Stichprobe signifikant, womit überzufällige Korrelationen zwischen den Variablen bestehen und somit die weiter gehende Extraktion von Faktoren zulässig ist. Das Maß der Stichprobeneignung nach Kaiser-Meyer-Olkin lag für die einzelnen Analysekohorten zwischen 0,427 und 0,455, was als inakzeptabel gilt (vgl. Kaiser 1974). Die Menge an unsystematischer Varianz in den Stichproben ist somit zu groß. Dies schwächt auch die Aussagekraft der gefundenen Faktoren. In Tabelle 6.3 sind die Maße der Stichprobeneignung (Kaiser-Mayer-Olkin und Bartletts Test auf Sphärizität) für die einzelnen Analysekohorten aufgeführt.

**Tabelle 6.3**

Kaiser-Meyer-Olkin-Maß der Stichprobeneignung und Bartlett-Test auf Sphärizität aufgeschlüsselt nach einzelnen Analysekohorten.

	Gesamtstichprobe	Gesamtstichprobe ohne Depressionskohorte	Depressionskohorte komplett	Depressionskohorte (teil-)remittiert
KMO- Maß	0.450	0.446	0.427	0.427
Bartlett- Test				
$\chi^2$	4678.43	3528.01	1296.28	1078.06
df	253	231	253	253
p	<.000	<.000	<.000	<.000

## Faktorenextraktion

Velicer's MAP Test legte für jede Analysekohorten die Extraktion lediglich eines Faktors nahe. Angesichts der obigen Ergebnisse zur Stichprobeneignung gemäß KMO-Maß ist jedoch auch dessen Verwendung nicht zulässig. Dennoch bieten die gefundenen Strukturen Hinweise zur grundsätzlichen Beschaffenheit der kognitiven Eigenschaften der Stichproben.

Zieht man als Extraktionskriterium einen Eigenwert  $> 1$  heran, fanden sich für die Gesamtstichprobe mit und ohne Depressive 9 Faktoren. Für die gesamte Depressionskohorte waren es 11 Faktoren. Schließt man auch hier die aktuell Depressiven aus, sind es wiederum 9 Faktoren. Zieht man zusätzlich noch das Augenscheinkriterium des Screeplot hinzu lässt sich eine unterschiedliche Anzahl von validen Faktoren für die Gesamtstichprobe (mit und ohne Depressionskohorte) und die Depressionskohorte finden. Im Anhang (Abbildung 9.1) sind die Screeplotkurven exemplarisch für die Gesamtstichprobe (ohne Depressionskohorte) und die Depressionskohorte, sowohl mit als auch ohne aktuell Depressive dargestellt.

Folgt man also dem Screeplot- Kriterium und zieht zu dem die Rationale von verwertbaren Faktoren heran, stellt sich die Anzahl der extrahierbaren Faktoren für jede Stichprobe wie folgt dar:

- Gesamtstichprobe: **3**
- Gesamtstichprobe ohne gesamte Depressionskohorte: **3**
- Gesamte Depressionskohorte (teil-remittiert und aktuell depressiv): **4**
- Der Depressionskohorte ohne aktuell Depressive: **3**

Die Extraktion von Faktoren auf Basis der vorliegenden Datenlage ist kaum valide möglich. Vielmehr folgt die Auswahl und Interpretation der Augenscheinanalyse und Heuristik zu erwartender kognitiven Funktionsbereichen. Die gewonnenen Faktoren sollen lediglich der ansatzweisen Überprüfung der angenommenen Hypothesen dienen und können nicht für weitere Auswertungen herangezogen werden.



### ***Faktoren der Gesamtstichprobe***

In Tabelle 6.4 sind exemplarisch die Faktorladungen der ersten drei Faktoren für die Gesamtstichprobe ohne die Depressionskohorte dargestellt. Inhaltlich unterscheiden sich die interpretierbaren Faktoren nicht grundsätzlich zwischen den Analysekohorten der Gesamtstichprobe mit und ohne der Depressionskohorte, so dass nur die Ergebnisse der letzteren dargestellt werden. Es werden lediglich Faktorladungen  $> 0,3$  dargestellt.

Auf den ersten Faktor laden die Gedächtnisparameter *Wortliste lernen total* und *verzögerter Abruf der Wortliste*, *Savings beim Abruf*, *wie auch Diskriminabilität beim Wiedererkennen*. Dieser Faktor spiegelt das allgemeine verbale Gedächtnis wieder.

Auf den zweiten Faktoren laden eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren mit allen TMT- Maßen, den beiden Maße der Bewegungsmessung und sowohl der phonematischen als auch der semantischen Wortflüssigkeit. Man kann vermuten, dass es sich um Exekutivfunktionen handelt, da die Aufrechterhaltung der Konzentration in den verschiedenen Aufgaben bzw. die Koordination zweier unterschiedlicher Aufgaben diesen verschiedenen Variablen als Grundleistung gemein ist.

Der dritte Faktor gibt den MMSE wieder, da auf diesen der Gesamtscore neben den Subindizes *zeitliche Orientierung*, *verzögerter Abruf* und *Arbeitsgedächtnis* laden. Diese Subindizes sind auch mit der größten Varianz innerhalb des MMSE assoziiert.

**Tabelle 6.4**

Faktorenladung der Gesamtstichprobe der ersten drei Faktoren gemäß Screeplot- Analyse. Es werden nur Ladungen > 0,3 dargestellt. Laden zwei Faktoren auf eine Variable wird die höhere Ladung dargestellt

	Faktor I	Faktor II	Faktor III
Semantische Flüssigkeit (Tiere)		444	
Boston Naming Test (15 Items)			
MMSE- Gesamtscore			898
MMSE- Indizes:			
Zeitliche Orientierung		318	398
Örtliche Orientierung			
Sprache			
Arbeitsgedächtnis			630
Verzögerter Abruf			758
Konstruktive Praxis			
Wortliste lernen direkter Abruf	674		
Wortliste verzögerter Abruf	870		
Savings Wortliste	687		
Diskriminabilität	599		
Figuren abzeichnen			
Figuren erinnern			
Savings Figuren			
Phonematische Wortflüssigkeit		525	
Trail Making Test			
Version A		316	
Version B		693	
Verhältnis B/A		393	
Subtraktion/Sekunde single task		653	
Gehgeschwindigkeit dual task		529	

***Faktoren der Depressionskohorte (teil-remittiert)***

Für die (teil-)remittierte Depressionskohorte ergibt sich ein ähnliches Bild. In Tabelle 6.5 sind die drei Faktoren mit ihren Ladungen auf die einzelnen Variablen dargestellt.

Der erste Faktor spiegelt mit den Variablen *Figuren zeichnen*, *Abrufen* und dem dazugehörigen *Savings* visuokonstruktive Fähigkeiten und vor allem deren Gedächtnisleistung wieder.

Der zweite Faktor entspricht dem verbalen Gedächtnisfaktor, wie bei der Gesamtstichprobe.

Im dritten Faktor laden vor allem der *TMT in Version B* und das *Verhältnis von B/A*. Die *Gehgeschwindigkeit im dual task* ist in einem anderen Faktor mit einer höheren Faktorenladung vertreten. Insgesamt spiegelt sich hier jedoch die Exekutivfunktion, spezifischer die kognitive Flexibilität wieder.

**Tabelle 6.5**

Faktorenladung der (teil-)remittierten Depressionskohorte der ersten drei Faktoren gemäß Screeplot-Analyse; Es werden nur Ladungen > 0,3 dargestellt; Laden zwei Faktoren auf eine Variable wird die höhere Ladung fett dargestellt.

	Faktor I	Faktor II	Faktor III
Semantische Flüssigkeit (Tiere)			
Boston Naming Test (15 Items)			
MMSE- Gesamtscore			
MMSE- Indizes:			
Zeitliche Orientierung			
Örtliche Orientierung			
Sprache			
Arbeitsgedächtnis			
Verzögerter Abruf			
Konstruktive Praxis			
Wortliste lernen direkter Abruf		394	
Wortliste verzögerter Abruf		864	
Savings Wortliste		783	
Diskriminabilität		576	
Figuren abzeichnen	478		
Figuren erinnern	924		
Savings Figuren	887		
Phonematische Wortflüssigkeit			
Trail Making Test			
Version A			
Version B			753
Verhältnis B/A			925
Subtraktion/Sekunde single task			
Gehgeschwindigkeit dual task			307

***Faktoren der gesamten Depressionskohorte***

In der gesamten Depressionskohorte bietet sich ein anderes Bild (Tabelle 6.6). Auch hier werden lediglich Faktorladungen  $> 0,3$  dargestellt.

Der erste Faktor spiegelt wiederum die visuokonstruktiven Fähigkeiten wieder.

Faktor zwei entspricht wiederum dem MMSE mit der Gesamtscore und den varianzstärksten Indizes des *Arbeitsgedächtnis* und *verzögerten Abrufs*.

Im dritten Faktor spiegelt sich wiederum das Gedächtnis wieder, mit stärkerer Betonung auf dem verzögerten Abruf, da lediglich die Variablen des *verzögerten Abrufs*, der *Savings* und der *Diskriminabilität*, nicht jedoch des *direkten Abruf* relevante Ladungen zeigen.

Der vierte Faktor stellt die psychomotorische Geschwindigkeit dar, da auf diesen zwar der *TMT* in *Version A* und *B*, jedoch nicht deren Verhältnisvariable laden.

**Tabelle 6.6**

Faktorenladung der gesamten Depressionskohorte der ersten vier Faktoren gemäß Screeplot- Analyse. Es werden nur Ladungen > 0,3 dargestellt. Laden zwei Faktoren auf eine Variable wird die höhere Ladung dargestellt.

	Faktor I	Faktor II	Faktor III	Faktor IV
Semantische Flüssigkeit (Tiere)				
Boston Naming Test (15 Items)				
MMSE- Gesamtscore		888		
MMSE- Indizes:				
Zeitliche Orientierung				
Örtliche Orientierung				
Sprache				
Arbeitsgedächtnis		476		
Verzögerter Abruf		773		
Konstruktive Praxis				
Wortliste lernen direkter Abruf				
Wortliste verzögerter Abruf			777	
Savings Wortliste			922	
Diskriminabilität			420	
Figuren abzeichnen	427			
Figuren erinnern	918			
Savings Figuren	874			
Phonematische Wortflüssigkeit				
Trail Making Test:				
Version A				872
Version B				804
Verhältnis B/A				
Subtraktion/Sekunde single task				
Gehgeschwindigkeit dual task				

Der MMSE Index *direkter Abruf* wurde als Variable in den beiden Tabellen der Depressionskohorten nicht dargestellt, da er in der Gesamtstichprobe entfiel (s.o.) und in der Depressionskohorte keine relevanten Beitrag brachte. Die gefundenen Faktoren aller Einzelanalysen sind in Tabelle 6.7 zusammengefasst.

**Tabelle 6.7**

Die extrahierten Faktoren sind für jede Subkohorte dargestellt; die Faktoren der Gesamtstichprobe blieben auch in der Analyse ohne die Depressionskohorte inhaltlich identisch und sind zusammen dargestellt.

Stichprobe	Faktorenhalt			
	Faktor I	Faktor II	Faktor III	Faktor IV
Gesamtstichprobe mit und ohne Depressionskohorte	Verbales Gedächtnis	Exekutivfunktion	MMSE	---
(teil-)remittierte Depressionskohorte	Visuokonstruktion	Verbales Gedächtnis	Exekutivfunktion	---
Gesamte Depressionskohorte	Visuokonstruktion	MMSE	Verbales Gedächtnis	Exekutivfunktion

## 6.4 Clusteranalysen

Bevor die Hypothesen zu den depressiven Subgruppen anhand expliziter Gruppenvergleiche untersucht werden, scheint es lohnenswert, die Hypothesen zu den vermuteten Ätiologiemechanismen bzw. deren neuropsychologischen Äquivalenten global an der gesamten Stichprobe zu untersuchen. Dabei wird angenommen, dass die neuropsychologischen Daten, als Korrelate der Hirnphysiologie grundsätzlich Prozesse widerspiegeln.

### *Hypothesen zu kognitiven Profilen der depressiven Subgruppe*

#### I. Hypothese:

Ältere Personen mit einer early-onset Depression sollten aufgrund der Atrophie hippocampaler Strukturen (z.B. durch neurotoxische Effekte bei der Entgleisung der HHN-Achse) primäre Gedächtniseinschränkungen aufweisen.

#### II. Hypothese:

Ältere Personen mit einer late-onset Depression und vermehrten cerebrovaskulären Risikofaktoren (vaskuläre Depression) sollten vor allem Einschränkungen der Exekutivfunktionen aufweisen, da hierbei Ursachen in Störungen der frontalen und subkortikalen Hirnstrukturen vermutet werden.

#### III. Hypothese:

Personen mit einer late-onset Depression und ohne vaskuläre Risikofaktoren könnten eine Risikogruppe für eine neurodegenerative Erkrankung z.B. des Alzheimertypus darstellen. Damit sollten vor allem die Häufung anderer Risikofaktoren (wie Zugehörigkeit zu Risikogruppen) und entsprechende kognitive Defizite verbunden sein.

Es gilt jedoch zu bedenken, dass eine early-onset Depression ebenfalls das Auftreten einer Demenz im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität des Gehirns begünstigen kann. Zudem gibt es Hinweise, dass vaskuläre Risiken auch die Entwicklung einer Alzheimer Demenz fördern.

In Anbetracht der großen Stichprobe erscheint es methodisch zunächst einmal sinnvoll, die genannten Hypothesen anhand der Gesamtstichprobe und sinnvoll umgrenzten Substichproben zu überprüfen. Zwar kann nur ein Drittel der Stichprobe tatsächlich der Depressionskohorte zugeteilt werden, jedoch müssen die hirnelektrophysiologischen und hirneuropathologischen Veränderungen und die entsprechenden



kognitiven Korrelate dimensional betrachtet werden. Das heißt, auch geringe Veränderungen in entsprechenden Strukturen des Gehirns rufen entsprechende Veränderungen in den kognitiven Leistungen hervor. Somit sollten sich die grundlegenden Ätiologiemechanismen mit entsprechenden Analysen auch in der Grundgesamtheit der Stichprobe veranschaulichen lassen.

Hierzu eignen sich Clusteranalysen, die auf Basis relevanter Variablen entsprechende Cluster von Personen bilden, die sich in Hinblick auf die Variablen am ähnlichsten sind. Die so bestimmten Gruppen werden anhand ihrer Eigenschaften klassifiziert und bilden dann evtl. Personengruppen ab, bei denen Effekte aufgrund desselben Pathologiemechanismus zu beobachten sind. Das Verfahren kombiniert explorative Anteile mit konfirmatorischen. So wird eine Struktur in den vorhandenen Daten gesucht, wobei Vorannahmen die eingehenden Daten bestimmen.

In diesem Fall sollen Personen anhand ihrer kognitiven Eigenschaften und anderer relevanter Merkmale zu Gruppen zusammengefasst werden, bei denen ähnliche hirnhysiologische Merkmale vorliegen, die auf vergleichbare Ätiologien beruhen. Ziel ist es zu untersuchen, ob sich die hypothetisierten Untergruppen der early-onset Depression, der late-onset Depression (mit den möglichen Ätiologiemechanismen einer vaskulären Demenz oder Alzheimer Demenz) sowie den Gesunden finden lassen.

#### 6.4.1 Methodik der Clusteranalyse

Die Ähnlichkeit zweier Personen wird anhand eines Distanzmaßes berechnet. Dieses gibt die absolute Distanz bzw. Proximität zwischen zwei Objekten auf Basis aller Merkmale wieder. Für intervallskalierte Variablen wird üblicherweise das euklidische Maß verwendet.

In diesem Fall findet das quadrierte euklidische Maß Anwendung, das sich aufgrund der Verwendung der Ward-Methode (siehe unten) empfiehlt. Im Nachfolgenden ist die Formel hierfür dargestellt:

$$D^2 = \sum_{i=1}^v (X_i - Y_i)^2$$

Das Distanzmaß gibt den Unterschied zwischen zwei Objekten wieder und entspricht dabei der Summe der quadrierten Differenzen aller Merkmale die in die Analyse eingehen.

Auf Basis des Distanzmaßes gibt es verschiedene Vorgehensweisen bei Clusterbildung. Hierarchische Verfahren ordnen zunächst jedes Objekt bzw. jede Person als eigenes Cluster an und fassen stufenweise alle Cluster zusammen bis theoretisch nur noch ein Cluster übrig bleibt. Einmal gebildete Cluster werden hierbei nicht mehr aufgelöst. Nicht-Hierarchische Verfahren dahingegen lassen die Auflösung und Neuordnung von Objekten in andere Cluster zu, bis eine Lösung mit den sich ähnlichsten Gruppen gefunden ist.

Für die vorliegende Analyse wird eine hierarchische Clusteranalyse angewendet. Fusionskriterien bestimmen, welche zwei Cluster miteinander verschmolzen werden. Bortz (1999) empfiehlt hierbei die sogenannte Ward-Methode bei der immer diejenigen Elemente, also Cluster oder Objekte, miteinander fusioniert werden, bei denen die geringste Zunahme der gesamten Fehlerquadratsumme einhergeht. Es werden „... (gewichtet) quadrierte, euklidische Distanzen zwischen den Clusterschwerpunkten bestimmt.“ (Bortz 1999, S. 560). Die Distanzen sind äquivalent zu Fehlerquadratsummen. „Die Minimierung der Fehlerquadratsummen-Zuwächse ist gleichbedeutend mit der Minimierung der quadrierten, euklidischen Distanz der zu fusionierenden Cluster.“ (Bortz 1999, S. 560). Es handelt sich dabei um ein eher konservatives Verfahren.

Damit die unterschiedlichen Maßstäbe bzw. Dimensionen der eingehenden Variablen keinen Einfluss auf das Verfahren haben, werden alle gleichförmig z-transformiert.

An dieser Stelle sind die relevanten Eigenschaften der Clusteranalyse zusammenfassen dargestellt:

- Hierarchische Clusteranalyse
- Quadriertes Euklidisches Distanzmaß
- Fusionskriterium: Ward- Methode
- Datentransformation in z- Werte

Zusätzlich werden in Tabelle 6.8 die eingehenden Variablen, sortiert nach Eigenschaftsgruppen, dargestellt. Die kognitiven Merkmale gehen so weit möglich als alters-, geschlechts- und bildungsnormierte z-Werte ein, um die spezifischen Normabweichungen bzw. möglichen Pathologien adäquat wiederzugeben. Das Alter wird als zusätzliche Variable in der Analyse geführt um die Differenzierung zwischen

early-onset und late-onset Depression abzubilden. Das Alter und alle anderen Variablen werden anhand der vorliegenden Daten z-transformiert (vgl. Legende Tabelle 6.8). Die Variable *phonematische Wortflüssigkeit* ging aufgrund eines zu großen Anteils fehlender Wert nicht in die Analyse ein.

Nach der eigentlichen Clusteranalyse gilt es zu entscheiden, wie viele Cluster aufgrund der vorliegen Daten gebildet werden, also auf welcher Stufe der Clusterbildung der Prozess sinnvollerweise abgebrochen werden kann. Als Kriterium zur Bestimmung der Clusteranzahl kommen mehrere Verfahren in Frage. Die *Stopping rule* von Morjena wurde speziell für die Ward-Methode entwickelt und besagt, dass die Clusterbildung abgebrochen werden sollte, sobald das Heterogenitätsniveau, dargestellt durch den Faktor  $\varphi$ , ein Niveau von 1.25 oder auch 2.0 überschreitet. Der Faktor  $\varphi$  errechnet sich als die Differenz des Mittelwerts der Fehlerquadratsumme aller Clusterstufen von der Fehlerquadratsumme jeder einzelnen Clusterstufe, geteilt durch die Standardabweichung über alle Fehlerquadratsummen. Dieser Zusammenhang wird in der unten stehenden Formel dargestellt:

$$\varphi_t = \frac{d(m,s)_{t+1} - \bar{d}}{s_d}$$

Das *elbow*-Kriterium dahingegen analysiert graphisch die Zunahme der Fehlerquadratsummen auf den einzelnen Clusterstufen. Wenn in dem Graphen ein deutlicher Knick mit Zunahme der Fehlerquadratsumme erkennbar ist, der *elbow*, kann die Clusterbildung abgebrochen werden.

**Tabelle 6.8**

Variablen der Clusteranalyse: \*: z-Transformation auf Basis von Alters- und Bildungsnormen; #: z-Transformation anhand der vorhandenen Daten.

<b>Neuropsychologie</b>	<b>Riechfähigkeit</b>
Semantische Wortflüssigkeit*	Geruchsidentifikation#
MMSE- Gesamtscore*	Geruchsdetektion#
Wortliste lernen direkter Abruf*	Geruchsdiskrimination#
Wortliste verzögerter Abruf*	
Savings Wortliste*	<b>Biomarker</b>
Diskriminabilität*	A $\beta$ -40 (Serum)#
Figuren abzeichnen*	A $\beta$ -42 (Serum)#
Figuren erinnern*	A $\beta$ -40/42 (Serum)#
Savings Figuren*	kardiovaskuläres Risiko#
Trail Making Test:	<b>Depressionsmarker</b>
Version A*	BDI#
Version B*	GDS#
Verhältnis B/A*	ADS-L#
Subtraktion/Sekunde single task#	
Gehgeschwindigkeit dual task#	<b>Demographie</b>
	Alter#

#### 6.4.2 Clusteranalyse der Gesamtstichprobe

Es konnte 625 Personen in die Clusteranalyse eingeschlossen werden, von denen die Daten vollständig vorhanden waren. Die Personen, welche aufgrund fehlender Werte von der Analyse ausgeschlossen wurden, unterschieden sich weder im Alter ( $N= 90$ ;  $t= -0.13$ ;  $df= 713$ ;  $p= .866$ ), Geschlecht ( $N= 90$ ;  $\chi^2= 0.59$ ;  $df= 1$ ;  $p= .260$ ), der Ausbildung ( $N= 90$ ;  $t= 0.38$ ;  $df= 713$ ;  $p= .866$ ), MMSE ( $N= 89$ ;  $t= 0.62$ ;  $df= 713$ ;  $p= .710$ ), globalem Riechvermögen ( $N= 71$ ;  $t= 0.86$ ;  $df= 694$ ;  $p= .533$ ), BDI ( $N= 76$ ;  $t= -0.02$ ;  $df= 699$ ;  $p= .980$ ), GDS ( $N= 85$ ;  $t= 1.61$ ;  $df= 708$ ;  $p= .110$ ) noch ADS-L ( $N= 87$ ;  $t= 0.63$ ;  $df= 710$ ;  $p= .530$ ) signifikant von der Stichprobe der Clusteranalyse.

Die Serummarker A $\beta$ -40 ( $N= 61$ ;  $t= -3.78$ ;  $df= 64.45$ ;  $p= .000$ ) und A $\beta$ -42 ( $N= 61$ ;  $t= -3.36$ ;  $df= 61.86$ ;  $p= .001$ ) wichen bei den ausgeschlossenen Personen signifikant ab. In Anbetracht des immer noch experimentellen Status dieser Marker kann und muss dies in Kauf genommen werden.

Hinsichtlich der Bestimmung der Clusteranzahl ergab das Kriterium der *stopping-rule* nach Morjena einen Abbruch nach der Bildung von 34 Clustern bei einem Heterogenitätsniveau von  $\varphi= 2.0$ . Das Struktogramm (siehe Abbildung 6.1) ergab bei einer Analyse nach dem *elbow*-Kriterium kein schlüssiges Abbruchkriterium. Nach der Bildung von 4 Clustern scheint es einen leichten Knick zu geben, insgesamt ist aber der Trend einer stetig ansteigenden Fehlerquadratsumme über den gesamten Verlauf zu beobachten. In Abbildung 6.1 sind lediglich die Werte der letzten 10 Cluster aufgetragen, wobei der vorherige Verlauf einem graduellen Anstieg entspricht.

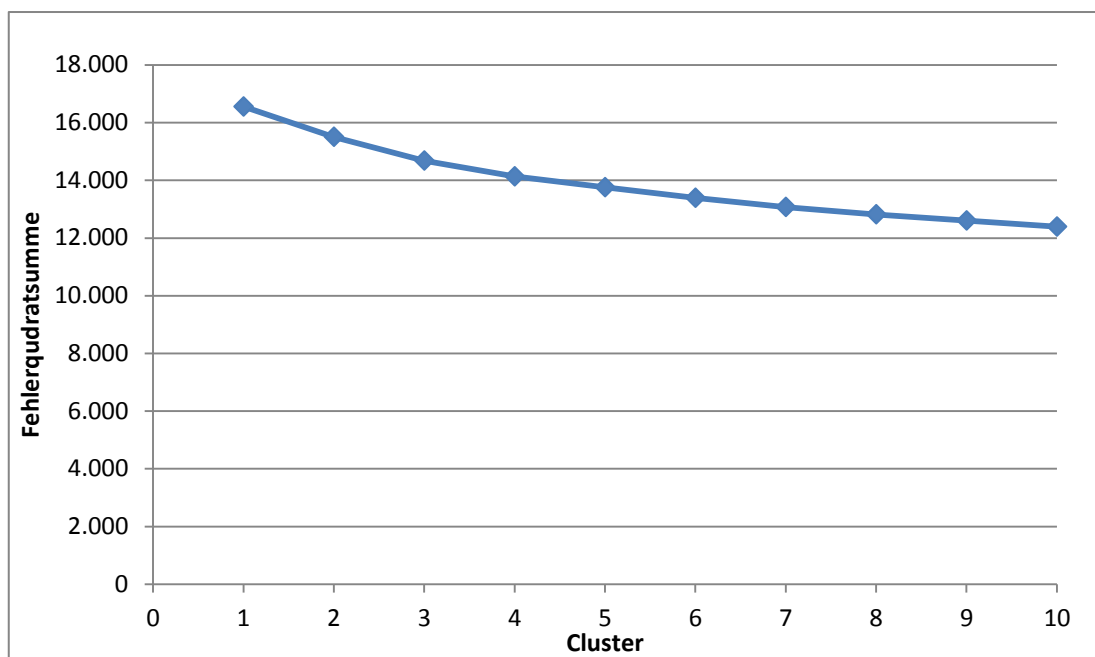


Abbildung 6.1: Struktogramm der Clusteranalyse; Dargestellt sind die Fehlerquadratsummen bei Bildung der einzelnen Cluster.

Von den beiden anhand der Kriterien möglichen Lösungen bei der Wahl der Clusteranzahl erscheinen 4 Cluster der zu erwartenden Verteilung zu entsprechen, weshalb diese Lösung gewählt wird. Insgesamt legt das hohe Heterogenitätsniveau eine Eignung der Stichprobe für eine Clusteranalyse nahe, wobei ein früherer Abbruch keine gut interpretierbaren Cluster liefern würde. Das Augenscheinkriterium im Struktogramm ist problematisch, da es mit einem subjektiven Urteil verbunden ist. Da die Analyse in ihrer Variablenauswahl auf gut untermauerten theoretischen Annahmen fußt, ist die Auswahl der Clusteranzahl auf Basis einer Eignung der Stichprobe (Heterogenitätsniveau), einem weichen Auswahlkriterium (*elbow*-Kriterium) und theoretischen Grundannahmen vertretbar. Das Dendrogramm der gesamten Analyse ist im Anhang als Abbildung 9.2 aufgeführt.

### *Typisierung der Cluster der Gesamtstichprobe*

Nachdem die Personen mittels der vorangegangenen Analyse, anhand neuropsychologischer und andere Frühmarker einzelnen Clustern zugeordnet wurden, soll nun eine inhaltliche Einteilung dieser Cluster vorgenommen werden.

#### **Methodik**

Hierzu werden die Mittelwerte der Basisdaten (Alter, Geschlecht, Bildung, MMSE, TDI, Depressivität) und die neuropsychologischen Kennwerte der einzelnen Cluster deskriptiv dargestellt und mittels einer MANOVA sowie einem anschließenden Post-Hoc-Tests (Tukey-Test) auf Unterschiede zwischen den Clustern untersucht. Somit erhält man klare Profile hinsichtlich distinkter Eigenschaften der Personen innerhalb der einzelnen Clustern. Anhand dieser lassen sich die gefundenen Cluster inhaltlich definieren bzw. klassifizieren. Als unabhängige Variable geht jeweils die Einteilung in Cluster (4-stufig) ein. Die abhängigen Variablen werden entsprechend in den einzelnen Tabellen aufgeführt und umfassen demographische, neuropsychologische und Serummarker.

#### **Ergebnisse**

In Tabelle 6.9 sind die Basisdaten der Cluster und die Ergebnisse der MANOVA aufgeführt. Die Cluster weisen unterschiedliche Größen auf und unterscheiden sich teilweise auf Basis distinkter Merkmale. Hinsichtlich Alter, MMSE, TDI, BDI und GDS ergaben sich im multivariaten Modell signifikante Unterschiede. Die Zellenbesetzung im  $\chi^2$ -Test war überzufällig unterschiedlich bei den Geschlechtern ( $\chi^2= 29.04$ ;  $df= 3$ ;  $p= .000$ ).

In Cluster 1 sind 101 Personen von fast gleicher Geschlechterverteilung mit keinen distinkten Unterscheidungsmerkmalen und klinisch unauffälligen Werten. Deren Alleinstellungsmerkmal ist wohl in den neuropsychologischen Kennwerten zu suchen.

Cluster 2 beinhaltet mehr Frauen ( $m= 47$ ;  $w= 81$ ) und es zeigen sich deutlich erhöhte Depressionskennwerte im Vergleich zu allen anderen Clustern. Entsprechend handelt es sich hierbei um die Depressionsgruppe.

Bei Cluster 3 fallen das im Vergleich zu allen anderen Clustern erhöhte Alter und die klinische wie auch statistische relevante Riecheinschränkung auf. Zudem handelt es sich vorwiegend um Männer ( $m= 57$ ,  $w= 20$ ). Dies entspricht dem Befund

einer Riechverschlechterung im Alter und dem schlechteren Riechvermögen von Männern. Es könnte sich um eine Gruppe mit altersbedingter Hyposmie handeln. Dies muss anhand der neuropsychologischen Kennwerte repliziert werden.

Die größte Gruppe akkumuliert sich in Cluster 4 (m= 167, w= 152) und dürfte theoretisch die Mehrheit der im Grunde unbeeinträchtigten Gesunden darstellen.

**Tabelle 6.9**

Basisdaten der Clustergruppen; \*= signifikante Abweichung von allen anderen Gruppen; #= jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den gekennzeichneten Gruppen; p= Signifikanzniveau gemäß multivariater Testung.

	N (w)		Alter	Ausbildung	MMS	TDI	BDI	GDS
Cluster 1	101(59)	M	64.30	13.83	28.69	29.79	6,70	1.87
		SD	7.34	2.81	1.20	6.12	4,70	1.70
Cluster 2	128(81)	M	61.98	14.75	28.81	30.62	<b>16,85*</b>	<b>6.30*</b>
		SD	6.92	2.94	1.08	5.47	8,17	3.52
Cluster 3	77(20)	M	<b>69.77*</b>	14.96	28.34#	<b>18.50*</b>	6,26	2.03
		SD	6.61	5.32	1.92	7.04	4,76	2.11
Cluster 4	319(152)	M	62.95	14.46	28.92#	31.62	5,50	1.51
		SD	6.89	4.23	1.11	5.57	3,92	1.59
p			0.000	0,218	0.003	0.000	0.000	0.000
F (3; 621)			23.72	1.48	4.73	106.62	148.62	152.30

Im nächsten Schritt werden die Cluster in Hinsicht auf ihre neuropsychologischen Kennwerte verglichen, um eine klarer Abgrenzung zu ermöglichen. In Tabelle 6.10 sind entsprechend die kognitiven Eigenschaften aufgeschlüsselt nach den Clustern dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse der MANOVA aufgeführt.



**Tabelle 6.10**

Kognitive Eigenschaften der Cluster in z-Werten; \*= z-Werte anhand von Alters- Bildungs- und Geschlechtsnormen; #= z-Werttransformation anhand vorliegender Daten. Die Ergebnisse der MANOVA sind für jede Variable rechts aufgeführt.

Cluster:	1 (n= 101)		2 (N= 128)		3 (N= 77)		4 (N= 319)		F	p
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
<b>Variablen:</b>									(3; 621)	0,000
Semantische Wortflüssigkeit	0.02	1.03	-0.34	1.17	0.13	1.11	0.37	1.22	11.47	.185
MMSE- Gesamtscore	-0.50	1.01	-0.63	1.02	-0.52	1.39	-0.40	0.97	1.61	.000
Wortliste lernen direkter Abruf	-0.55	0.95	-0.65	0.91	-0.28	1.08	-0.02	0.95	16.67	.000
Wortliste verzögerter Abruf	-0.64	0.83	-0.44	0.91	-0.02	0.92	0.10	0.85	25.17	.000
Savings Wortliste	-0.70	1.08	-0.35	1.25	0.12	1.10	0.05	1.03	14.82	.000
Diskriminabilität	0.02	0.79	0.03	0.79	0.37	0.82	0.24	0.67	5.71	.001
Figuren abzeichnen	-0.27	1.45	0.30	0.87	0.15	0.90	0.31	0.91	9.05	.000
Figuren erinnern	-1.85	0.99	0.14	1.34	-0.01	1.16	0.52	1.02	118.08	.000
Savings Figuren	-1.30	0.86	0.00	0.92	-0.06	0.89	0.27	0.76	92.88	.000
TMT Version A	0.23	1.13	0.30	1.13	0.21	1.30	0.83	1.02	14.41	.000
TMT Version B	0.08	1.16	-0.19	1.14	-0.02	1.18	0.71	1.13	24.16	.000
TMT Verhältnis B/A	-0.13	1.07	-0.48	1.01	-0.14	1.30	-0.10	1.03	4.04	.000
Subtraktion/Sekunde single task	-0.04	0.94	-0.28	0.90	-0.33	1.24	0.20	0.92	11.23	.000
Gehgeschwindigkeit dual task	0.03	1.01	-0.34	0.92	-0.34	0.85	0.18	0.99	12.26	.000

### *Neuropsychologische Kennwerte*

In Tabelle 6.11 werden nun die Ergebnisse des Tukey-Test (post-hoc) dargestellt und aufgezeigt, inwieweit die Cluster sich anhand der jeweiligen Variable unterscheiden. Besetzte Zellen in der gleichen Untergruppe bedeuten, dass die jeweiligen Cluster sich nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 6.11

Clusterunterschiede der neuropsychologischen Marker im Tukey-Test: Zellen geben die Mittelwerte der jeweiligen Variablen wieder, alle Variablen sind z-transformiert, Cluster ohne gleichzeitige Zellenbesetzung in einer Untergruppen unterscheiden sich überzufällig, p-Wert: Tukey- Test.

Variable	Cluster	Untergruppen			Variable	Cluster	Untergruppen		
		1	2	3			1	2	3
Semantische Wortflüssigkeit	2	-0.34			Figuren erinnern	1	-1.85		
	1	0.02	0.02			3		-0.01	
	3		0.13			2		0.14	
	4		0.37			4			0.52
	p-Wert	.090	.100			p-Wert	.999	.730	.999
MMSE- Gesamtscore	2	-0.63			Savings Figuren	1	-1.30		
	3	-0.52				3		-0.06	
	1	-0.50				2		0.00	0.00
	4	-0.40				4			0.27
	p-Wert	.310				p-Wert	.999	.940	.050
Wortliste direkter Abruf	2	-0.65			TMT Version A	3	0.21		
	1	-0.55	-0.55			1	0.23		
	3		-0.28	-0.28		2	0.30		
	4			-0.02		4		0.83	
	p-Wert	.840	.160	.150		p-Wert	.940	.999	
Wortliste verzögerter Abruf	1	-0.64			TMT Version B	2	-0.19		
	2	-0.44				3	-0.02		
	3		-0.02			1	0.08		
	4		0.10			4		0.71	
	p-Wert	.280	.690			p-Wert	.260	.999	
Savings Wortliste	1	-0.70			TMT Verhältnis B/A	2	-0.48		
	2	-0.35				3	-0.14	-0.14	
	4		0.05			1	-0.13	-0.13	
	3		0.12			4		-0.10	
	p-Wert	.070	.960			p-Wert	.060	.990	
Diskriminabilität	1	0.02			Subtraktion/Sekunde single task	3	-0.33		
	2	0.03				2	-0.28		
	4	0.24	0.24			1	-0.04	-0.04	
	3		0.37			4		0.20	
	p-Wert	.110	.550			p-Wert	.100	.220	
Figuren abzeichnen	1	-0.27			Gehgeschwindigkeit dual task	2	-0.34		
	3		0.15			3	-0.34		
	2		0.30			1		0.03	
	4		0.31			4		0.18	
	p-Wert	.999	.590			p-Wert	.999	.650	

Die Personen in Cluster 1 und Cluster 2 zeigen sich oftmals signifikant schlechter in ihren kognitiven Eigenschaften im Vergleich zu Cluster 3 und 4, wobei diese sich nicht signifikant voneinander unterscheiden. Dies trifft bei der semantischen Wortflüssigkeit, dem direkten und verzögerten Abruf (wie auch den Savings) der Wortliste zu. Das alles sind Fähigkeiten die mehr oder minder mit dem episodischen Gedächtnis assoziiert sind. Als Alleinstellungsmerkmal finden sich bei Cluster 1 jedoch klare Defizite im visuokonstruktiven Bereich.

Cluster 3 liegt oftmals in Hinblick auf die neuropsychologischen Kennwerte zwischen den eher defizitären Clustern 1 und 2 sowie dem zumeist unbeeinträchtigten Cluster 4. Eine Ausnahme bilden die exekutiven Funktionen. Bei denen die Cluster 1 bis 3 im TMT und bei den Subtraktionen im single task alle vergleichbar sind und eher Defizite aufweisen. Bei der Gehgeschwindigkeit stehen Cluster 2 und 3 mit klaren Defiziten für sich allein. Dies kann man bei Cluster 2 auf die Depressivität und bei Cluster 3 eher auf das höhere Alter zurückführen.

#### ***A $\beta$ -40 und A $\beta$ -42 im Serum***

Zudem erscheint es sinnvoll, zusätzlich zu den neuropsychologischen Markern auch die Variable des Amyloid- $\beta$ 40 und - $\beta$ 42 im Serum zu betrachten. Hierbei soll die Konzentration der Peptide und das Verhältnis dieser zueinander (A $\beta$ -40/42) zwischen den gefundenen Clustern verglichen werden. Hierzu wird wiederum eine MANOVA mit post-hoc Tukey-Test berechnet.

Es fanden sich signifikante Effekte für die Variablen A $\beta$ -42 ( $F(3; 621)= 6.18$ ;  $p= .000$ ) und das Verhältnismaß A $\beta$ -40/42 ( $F(3,621)= 6.26$ ;  $p< 0.000$ ). Im Tukey- Test zeigte sich, dass die Cluster 2 und 3 eine geringere Serumkonzentration von A $\beta$ -42 als Cluster 1 aufweisen. Cluster 4 unterscheidet sich nicht signifikant von allen anderen drei Clustern. Das Verhältnis A $\beta$ -40/42 ist in Cluster 2 signifikant größer im Vergleich zu Cluster 1 und 4, lediglich Cluster 3 unterscheidet sich nicht überzufällig von allen anderen drei Clustern. In Tabelle 6.12 sind die Ergebnisse noch einmal ausführlich dargestellt.

Zusammenfassend scheinen die Cluster 2 (Depressive) und 3 (Hyposmiker) eine erniedrigte A $\beta$ -42-Konzentration im Serum aufzuweisen als die Cluster 1 (kognitiv Beeinträchtigte) und 4 (Unbeeinträchtigte). Entsprechend ist das Verhältnis A $\beta$ -40/42 höher, da die A $\beta$ -40-Konzentration keine signifikanten Unterschiede zeigt.

Tabelle 6.12 gibt die Clustervergleiche bezüglich der A $\beta$ -Peptide im Tukey-Test wieder.

**Tabelle 6.12**

Ergebnisse des Post-Hoc- Test der MANOVA für A $\beta$ -42 und A $\beta$ -40/42. Die Zellenbesetzungen geben die Mittelwerte der Variablen für die einzelnen Cluster wieder. Zahlen in derselben Untergruppe weisen auf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Clustern hin.

Variable	Cluster	N	Untergruppe	
			1	2
A $\beta$ -42	2	128	38.0078	
	3	77	39.1299	
	4	319	40.1254	40.1254
	1	101		42.6832
	p- Wert		.210	.088
A $\beta$ -40/42	1	101	4.8749	
	4	319	5.1428	
	3	77	5.2268	5.2268
	2	128		5.5682
	p- Wert		.090	.106

### ***Kardiovaskuläres Risiko***

Abschließend soll das kardiovaskuläre Risiko der einzelnen Cluster mittels univariater ANOVA untereinander verglichen werden. Dabei zeigten die Cluster deutliche Unterschiede hinsichtlich ihres Risikos ( $F(3,621)= 6.77$ ;  $p < 0.000$ ). Der post-hoc-Tukey Test offenbarte das geringste Risiko für Cluster 3 und 4, mit einem leicht erhöhten Risiko des Clusters 1 (vergleichbar noch mit Cluster 4) und dem stärksten Risiko bei Cluster 2 (vergleichbar noch mit Cluster 1).

An dieser Stelle ist es sinnvoll, die relevanten Informationen in Bezug auf die einzelnen Cluster noch einmal zusammenzufassen und eine nominelle Vorab-Klassifikation vorzunehmen.

Cluster 1: → **Kognitiv Beeinträchtigte**

- Alter von durchschnittlich 64 Jahren
- Keine Riechstörung
- Keine Depressivität
- Defizite im episodischen Gedächtnis
- Defizite in den visuokonstruktiven Fähigkeiten (Alleinstellungsmerkmal)
- Leichte exekutive Beeinträchtigung
- Erhöhtes A $\beta$ -42

Cluster 2: → **Depressive**

- Alter von durchschnittlich 62 Jahren
- Höherer Frauenanteil
- Erhöhte Depressivität
- Defizite im episodischen Gedächtnis
- Leichte exekutive Beeinträchtigung
- Erniedrigtes A $\beta$ -42 und erhöhtes Verhältnis A $\beta$ -40/42

Cluster 3: → **Hyposmiker**

- Alter von durchschnittlich 69 Jahren
- Riechstörung
- Höherer Männeranteil
- Keine Depressivität
- Leichte exekutive Beeinträchtigung
- Verminderte Gehgeschwindigkeit
- Erniedrigtes A $\beta$ -42

Cluster 4: → **Gesunde**

- Alter von durchschnittlich 63 Jahren
- Keine Depressivität
- Keine Riechstörung
- Keine kognitiven Defizite

Diese grobe Einteilung lässt sich durch Abgleich mit bereits bekannten Gruppen verifizieren. So wird nun die Verteilung folgender Gruppierungen auf die einzelnen Cluster in Kreuztabellen dargestellt:

→ Depression: early-onset oder late onset/rezidiert oder aktuell (Tabelle 6.13)

→ Hyposmiker (Tabelle 6.14)

→ MCI: amnestic oder non-amnestic/single oder multiple domain (Tabelle 6.15)

Aus Tabelle 6.13 geht hervor, dass entsprechend der propagierten Clustereinteilung 65% der Personen in Cluster 2 der Depressionsgruppe entstammen. Dabei sind 92% der aktuell Depressiven (early-onset und late onset) in diesem Cluster zu finden. Bei den Personen mit einer rezidivierenden Depression unterscheidet sich die Verteilung zwischen early-onset und late-onset Depression. Bei Ersterer sind lediglich 32% in Cluster 2 (Depressive), 17% entfallen auf Cluster 1 (kognitiv Beeinträchtigte) und 44% sind dem Cluster 4 (Unbeeinträchtigte) zugewiesen.

Bei Personen mit einer rezidivierenden late onset Depression entfallen 37% auf Cluster 4 (Unbeeinträchtigte), fast gleiche Anteile von 22% auf Cluster 1 (kognitiv Beeinträchtigte) und 25% auf Cluster 3 (Hyposmiker). Lediglich 14% sind dem eigentlich Depressionscluster 2 zugewiesen.

Zusammenfassend konnte in der Clusteranalyse relativ gut zwischen aktuell Depressiven und anderweitig kognitiv Beeinträchtigten getrennt werden. Auch bei der rezidivierenden early-onset Depression ist die Mehrheit entweder im Cluster der Unbeeinträchtigten oder Depressiven zu finden. Lediglich Personen mit einer late-onset Depression sind distinkt häufiger den anderen Clustern vertreten, wobei auch eine Häufung bei den Gesunden zu beobachten ist.

**Tabelle 6.13**

Die Verteilung der Depressionsgruppen aufgeschlüsselt nach aktueller und rezidivierender sowie early-onset und late-onset Depression wird über die Cluster dargestellt; %-Werte werden über die einzelnen Cluster und innerhalb der einzelnen Depressionstypen dargestellt.

Depressionskohorte		Cluster				Gesamt
		1	2	3	4	
keine Depression	N	70	44	58	244	416
	% innerhalb der Depressionskohorte	16.8%	10.6%	13.9%	58.7%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	69.3%	<b>34.4%</b>	75.3%	76.5%	66.6%
rezidivierende early-onset Depression	N	23	44	8	61	136
	% innerhalb der Depressionskohorte	16.9%	32.4%	5.9%	44.9%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	22.8%	34.4%	<b>10.4%</b>	19.1%	21.8%
rezidivierende late-onset Depression	N	8	5	9	13	35
	% innerhalb der Depressionskohorte	22.9%	14.3%	25.7%	37.1%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	7.9%	3.9%	<b>11.7%</b>	4.1%	5.6%
aktuelle early-onset Depression	N	0	27	1	0	28
	% innerhalb der Depressionskohorte	0%	96.4%	3.6%	0%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	0%	<b>21.1%</b>	1.3%	0%	4.5%
aktuelle late-onset Depression	N	0	8	1	1	10
	% innerhalb der Depressionskohorte	.0%	80.0%	10.0%	10.0%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	0%	<b>6.3%</b>	1.3%	.3%	1.6%
Gesamt	N	101	128	77	319	625
	% innerhalb der Depressionskohorte	16,2%	20.5%	12.3%	51.0%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Wie man in Tabelle 6.14 sehen kann, setzt sich erwartungsgemäß das Cluster 3, welches als Hyposmie-Cluster definiert wurde, zu 92% aus Hyposmikern zusammen. Jedoch sind mit 42% fast die Hälfte der Hyposmiker dem Cluster 4, also den Unbeeinträchtigten zugeordnet. Dementsprechend hebt sich das Cluster 3 mit einem höheren Alter sowie leichten Einschränkungen der Exekutivfunktionen und nicht nur mit Riecheinschränkungen ab.

**Tabelle 6.14**

Die Verteilung von Normosmikern und Hyposmikern innerhalb der einzelnen Cluster; %-Werte werden über die einzelnen Cluster und innerhalb der Hyposmiegruppen dargestellt.

Hyposmiekohorte		Cluster				Gesamt
		1	2	3	4	
Normosmie	N	49	70	6	190	315
	% innerhalb der Normosmiker	15.6%	22.2%	1.9%	60.3%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	49.0%	55.6%	<b>7.8%</b>	59.7%	50.7%
Hyposmie	N	51	56	71	128	306
	% innerhalb der Hyposmiker	16.7%	18.3%	23.2%	41.8%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	51.0%	44.4%	<b>92.2%</b>	40.3%	49.3%
Gesamt	N	100	126	77	318	621
	% innerhalb der Depressionskohorte	16.1%	20.3%	12.4%	51.2%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Schließlich ist in Tabelle 6.15 sichtbar, dass sich definitionsgemäß das Cluster 4 (Unbeeinträchtigte) zu 98% aus Personen ohne eine MCI zusammensetzt. Grob die Hälfte (53%) der Personen ohne eine MCI waren entsprechend in diesem Cluster zu finden. Dass nur 20% der Personen ohne MCI im Cluster 2 (Depressive) zu finden sind, ist auch damit zu erklären, dass Personen mit einer aktuellen Depression in unserem Fall nicht als MCI klassifiziert wurden.

Die einzelnen MCI-Untergruppen weisen einen geringen Umfang auf, so dass man nur mit Bedacht Interpretationen vornehmen kann. Bemerkenswert scheint, dass Personen mit einer multiple domain MCI besonders häufig dem Cluster 1 zugeordnet sind (amnesic: 50%; non-amnesic: 66%). Dieser Umstand ist der Methodik der Clusteranalyse geschuldet, in der das stärkste Gewicht auf kognitiven bzw. neuropsychologischen Variablen lag.

Erwähnenswert erscheint noch, dass 20-30% der MCI-Untergruppen dem Cluster 3 (Hyposmie) zugeordnet sind. Dies spricht wiederum für einen besonderen Schwerpunkt des Clusters auf kognitive Fähigkeiten neben dem Riechvermögen.

**Tabelle 6.15**

Die Verteilung der MCI- Gruppen aufgeschlüsselt nach amnestic und non-amnestic sowie single wie auch multiple domain wird über die Cluster dargestellt; %-Werte werden über die einzelnen Cluster dargestellt.

MCI Subtypen		Cluster				Gesamt
		1	2	3	4	
keine MCI	Anzahl	86	123	67	312	588
	% innerhalb der MCI-Typen	14.6%	20.9%	11.4%	53.1%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	85.1%	96.1%	87.0%	97.8%	94.1%
amnestic MCI single domain	Anzahl	1	0	1	3	5
	% innerhalb der MCI-Typen	20.0%	.0%	20.0%	60.0%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	1.0%	.0%	1.3%	.9%	.8%
amnestic MCI multiple domain	Anzahl	5	2	3	0	10
	% innerhalb der MCI-Typen	50.0%	20.0%	30.0%	0%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	5.0%	1.6%	3.9%	0%	1.6%
non amnestic MCI single domain	Anzahl	1	3	3	3	10
	% innerhalb der MCI-Typen	10.0%	30.0%	30.0%	30.0%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	1.0%	2.3%	3.9%	.9%	1.6%
non amnestic MCI multiple domain	Anzahl	8	0	3	1	12
	% innerhalb der MCI-Typen	66.7%	0%	25.0%	8.3%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	7.9%	0%	3.9%	.3%	1.9%
Gesamt	Anzahl	101	128	77	319	625
	% innerhalb der MCI-Typen	16.2%	20.5%	12.3%	51.0%	100.0%
	% innerhalb der Clusters	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

### 6.4.3 Clusteranalyse der Alterskohorten

Die Gesamtstichprobe wurde clusteranalytisch untersucht, so dass es nun sinnvoll erscheint mögliche Alterseffekte durch eine Teilung der Stichprobe zu prüfen. Hierzu werden Clusteranalysen jeweils für die Stichprobe der Personen jünger als 60 Jahre (<60) sowie der Personen mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber (60+) berechnet. Wie bereits dargestellt, liegt ein besonderes Augenmerk auf der Stichprobe mit 60+ Jahren, da bei dieser bereits Effekte neurodegenerativen Prozessen erwartet werden können.

#### Methodik

Es wird dasselbe Analyseverfahren verwendet, wie es bereits in Absatz 6.4.1 erläutert wurde. Entsprechend werden nun die Ergebnisse in leicht verkürzter Form dargestellt. Dabei werden die Befunde der Stichprobe der Personen jünger als 60 Jahre und denen der Personen mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber bei jedem Analyseschritt gegenübergestellt.

#### Ergebnisse

Es konnten für die Stichprobe <60 Jahre 233 Personen eingeschlossen werden, bei den Personen mit 60+ Jahren waren es 392. Insgesamt wurden 90 Personen aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen. Diese unterscheiden sich nicht in relevanten Kriterien von der Hautstichprobe, wie oben bereits gezeigt wurde. In Tabelle 6.16 sind die Stichprobenzahlen dargestellt.

**Tabelle 6.16**

Stichprobenzahl der Clusteranalysen für Person jünger als 60 Jahre und Personen mit einem Lebensalter von 60 Jahren und älter, differenziert nach tatsächlich Eingeschlossenen und Fehlenden.

Alter < 60 Jahre			Alter 60+ Jahre		
Fälle			Fälle		
N Eingeschlossene	N Fehlende	N Gesamt	N Eingeschlossene	N Fehlende	N Gesamt
233	34	267	392	56	448

Bei der Bestimmung der Clusteranzahl fanden sich gemäß dem Kriterium der *stopping-rule* nach Morjena bei den Jüngeren 12 Cluster, bei den Älteren 21 Cluster, jeweils nach Erreichen eines Heterogenitätsniveau von  $\phi = 2,00$ . Eine so große Clusteranzahl ist kaum sinnvoll interpretierbar, jedoch weist das Erreichen des Heterogenitätsniveaus auf stabile und valide Cluster hin.

Zieht man zusätzlich das *elbow*-Kriterium hinzu, lassen sich für die Jüngeren vergleichbar zur Gesamtstichprobe 4 sinnvolle Cluster bilden, wohingegen bei den Älteren 6 Cluster zu Tage treten. Das Struktogramm der Älteren ist im Anhang als Abbildung 9.3 abgebildet.

Die Geschlechterverteilung und Personenanzahl in den einzelnen Cluster ist nun getrennt nach Stichproben dargestellt (Alter <60 Jahre: Tabelle 6.17, Alter 60+ Jahre: Tabelle 6.18). Im  $\chi^2$ - Test war die Geschlechterverteilung in beiden Stichproben nicht signifikant unterschiedlich über alle Zellen.

Bei den Jüngeren zeigen sich unterschiedlich stark besetzte Cluster (Maximum Cluster 3 mit N= 87 und Minimum Cluster 4 mit N= 37), bei denen jeweils mehr Frauen als Männer in jedem Cluster zu finden sind. Dieser Umstand ist der Geschlechterverteilung in der gesamten Stichprobe geschuldet.

**Tabelle 6.17**

Geschlechterverteilung über die gefundenen Cluster bei Personen mit einem Alter <60 Jahre.

		Geschlecht		N Gesamt
		N weiblich	N männlich	
Cluster	1	38	22	60
	2	36	13	49
	3	55	32	87
	4	30	7	37
Gesamt		159	74	233

Die Älteren zeigen ebenfalls große Unterschiede in der Clusterbesetzung, bei mehr als 100 Personen in der Clustern 3 und 4 sowie einem Minimum von 33 Personen in Cluster 6. Die Geschlechterverteilung ist fast ausgeglichen, mit einem leichten Überhang an Männern, aufgrund der allgemeinen Stichprobeneigenschaften.

**Tabelle 6.18**

Geschlechterverteilung über die Cluster der Stichprobe mit 60 Jahre und älter

		Geschlecht		N Gesamt
		N weiblich	N männlich	
Cluster	1	25	38	63
	2	15	31	46
	3	53	54	107
	4	42	61	103
	5	19	21	40
	6	14	19	33
Gesamt		168	224	392

Im Folgenden werden nun getrennt nach Jüngeren und Älteren die Basisdaten (Alter, Bildung, MMSE, TDI, Depressivität: BDI und GDS) und die neuropsychologischen Kennwerte der einzelnen Cluster deskriptiv dargestellt und mittels einer MANOVA sowie einem anschließenden post-hoc-Tests (Tukey-Test) auf Unterschiede zwischen den Clustern untersucht.

Als unabhängige Variable der MANOVA geht jeweils die Einteilung in Cluster (4-stufig bzw. 6-stufig) ein, als abhängige Variablen gehen Alter, Bildung in Ausbildungsjahren, der Rohwert des MMSE, das globale Riechvermögen in Form des TDI und Depressivität, repräsentiert durch die Skalen BDI und GDS, in die Analyse ein.

Wie in Tabelle 6.19 zu sehen, zeigen sich bei den Basisdaten der Jüngeren lediglich Unterschiede zwischen den Clustern 1 und 3 hinsichtlich des MMSE, wobei diese Differenz klinisch marginal ist. Cluster 4 zeigt jedoch eine klar distinkt stärkere Ausprägung der Depressivität im Vergleich zu allen anderen Clustern.

**Tabelle 6.19**

Basisdaten der Clustergruppen für Personen eines Alters <60 Jahre; \*= signifikante Abweichung von allen anderen Gruppen; #= jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den gekennzeichneten Gruppen; p= Signifikanzniveau gemäß multivariater Testung.

N (w)			Alter	Ausbildung	MMS	TDI	BDI	GDS
Cluster 1	60 (38)	M	56.07	14.80	<b>29.56#</b>	33.08	5.28	1.47
		SD	2.96	2.71	0.70	5.38	3.63	1.56
Cluster 2	49 (36)	M	56.57	13.67	29.12	31.74	7.02	1.92
		SD	3.14	2.59	1.07	6.20	4.70	1.66
Cluster 3	87 (55)	M	56.09	15.33	<b>28.72#</b>	30.32	7.20	2.24
		SD	3.12	4.94	1.23	6.89	5.27	2.18
Cluster 4	37 (30)	M	55.51	14.24	29.16	31.52	<b>21.95*</b>	<b>9.37*</b>
		SD	4.19	2.72	0.76	4.80	6.62	2.43
p			.533	.076	.000	.062	.000	.000
F (3; 232)			0.73	2.32	8.31	2.47	98.70	149.31

Bei den Älteren ist in Tabelle 6.20 ersichtlich, dass die 6 Cluster sich bezüglich Alter und Ausbildung relativ homogen verhalten. Beim MMSE sticht das Cluster 6 durch einen niedrigeren Wert als alle anderen Cluster hervor, zudem unterscheiden sich Cluster 2 und 4 auf statistisch, aber nicht klinisch relevante Weise. In Bezug auf die Depressivität weisen die Personen in Cluster 5 in beiden Skalen signifikant erhöhte Werte auf. Zudem grenzen sich im BDI Cluster 1 und 4 überzufällig voneinander ab, im GDS trifft dies auf Cluster 1 mit jeweils den Cluster 2 und 4 zu.

**Tabelle 6.20**

Basisdaten der Clustergruppen für Personen eines Alters 60+ Jahre; Es werden die Ergebnisse des Tukey-Test mit Sonderzeichen dargestellt, \*= signifikante Abweichung von allen anderen Gruppen; # = jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den gekennzeichneten Gruppen; p= Signifikanzniveau gemäß multivariater Testung

N (w)		Alter	Ausbildung	MMS	TDI	BDI	GDS	
Cluster 1	63 (38)	M	69.73	14.03	28.90	23.54	<b>7.89#</b>	<b>2.62#+</b>
		SD	4.56	2.83	0.95	8.72	5.39	2.25
Cluster 2	46 (31)	M	69.48	14.43	<b>29.30#</b>	26.88	5.76	<b>1.50#</b>
		SD	4.98	2.84	0.73	9.05	4.01	1.76
Cluster 3	107 (54)	M	68.28	14.03	28.73	29.32	6.36	1.84
		SD	4.74	3.05	1.00	6.00	4.01	1.59
Cluster 4	103 (61)	M	67.57	14.81	<b>28.54#</b>	31.02	<b>4.99#</b>	<b>1.38*</b>
		SD	4.53	6.25	1.19	5.47	3.76	1.46
Cluster 5	40 (21)	M	67.55	15.00	28.85	30.06	<b>19.58*</b>	<b>7.03*</b>
		SD	4.74	2.95	1.05	6.56	8.21	3.08
Cluster 6	33 (19)	M	68.24	13.85	<b>26.73*</b>	25.45	7.03	1.73
		SD	4.65	3.26	2.24	8.12	5.73	1.97
p		.034	.577	.000	.000	.000	.000	
F (5, 391)		2.43	0.76	21.62	11.30	56.02	56.56	

Die Gruppenunterschiede im TDI sind weitaus komplexer, weshalb diese Ergebnisse gesondert in Tabelle 6.21 wiedergegeben werden. Es zeigt sich ein weites Spektrum der Riechfähigkeit, welches graduell zwischen den Cluster zu- bzw. abnimmt. Die Cluster 1, 2 und 6 stellen die Personen mit den größten Riecheinschränkungen dar, wohingegen in den Clustern 3, 4 und 5 die Personen mit dem besten Riechvermögen zusammengruppiert sind. Insgesamt ist das Riechvermögen in Absolutwerten ausgedrückt schwächer, was auf einen Alterseffekt zurückgehen dürfte.

**Tabelle 6.21**

Tukey-Test des TDI für Personen eines Alters 60+ Jahren; Zellen geben die Mittelwerte der jeweiligen Variablen wieder, Cluster ohne gleichzeitige Zellenbesetzung in einer Untergruppen unterscheiden sich überzufällig, p-Wert: Tukey-Test innerhalb einer Untergruppe.

Sniffin Sticks TDI		Untergruppen			
		1	2	3	4
<b>Cluster</b>	1	23.54			
	6	25.45	25.45		
	2	26.88	26.88	26.88	
	3		29.32	29.32	29.32
	5			30.06	30.06
	4				31.02
	p- Wert	.140	.052	.179	.811

Nun werden zunächst für die 4 gefundenen Cluster der jüngeren Stichprobe und dann die 6 Cluster der älteren Stichprobe, die in die Clusteranalyse eingegangen, relevanten, kognitiven Variablen (vgl. Tabelle 6.8) auf Unterschiede zwischen den Cluster überprüft. Hierzu wurde eine MANOVA gerechnet mit den gefundenen Clustern als unabhängige Variable (Jüngere: 4-stufig; Ältere: 6-stufig), deren Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 9.1 für die jüngere Stichprobe und in Tabelle 9.2 für die Ältere dargestellt sind. Dabei wurden lediglich die Variablen dargestellt, bei denen signifikante Unterschiede gefunden wurden, so diese nicht bereits bei den Basisdaten beschrieben wurden. Es sind jeweils sowohl die Ergebnisse für den Faktor Cluster als auch die des Post-Hoc-Tests (Tukey-Test) aufgeführt.

Bei den Personen *jünger als 60 Jahre* zeigen die dem Clusters 1 Zugeordneten bei vielen Variablen (semantische Flüssigkeit, Wortliste Lernen und Abruf, TMT A und B, single und dual task, Riechdiskrimination) signifikant bessere Leistungen, als die in den anderen Clustern. In Cluster 2 sind noch besondere Defizite bei den visuokonstruktiven Fähigkeiten zu verzeichnen und die schlechteste Leistung bei den *Savings* des *Abrufs der Wortliste*, so dass ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Cluster 1 besteht. Darüberhinaus ist nimmt die Leistung bei der Gehgeschwindigkeit im dual task von Cluster 1 bis Cluster 4 stetig ab. Erwähnenswert ist noch, dass die Personen in Cluster 4 bei dem Abruf von Figuren und entsprechend



auch bei den *Savings* der *Figuren* im Vergleich zur Spitzenleistung in Cluster 1 eine signifikant schlechtere Leistung zeigen.

Für die Personen mit einem Alter von 60 Jahren und darüber zeigen sich dezidierte Unterschiede zwischen den Clustern. Die genauen Profile sind in Tabelle 9.2 aufgeführt, so dass an dieser Stelle nur auf die wichtigsten Punkte eingegangen wird.

So sticht in Cluster 1 die im Vergleich schlechteste Leistung in der Riechfähigkeit heraus, welche die Variablen der Identifikation und Diskrimination betrifft. Leichte Defizite im verbalen Gedächtnis stehen durchschnittlichen Leistungen bei der semantischen Flüssigkeit und visuokonstruktiven Aufgaben gegenüber. Bemerkenswert ist dahingegen die im Vergleich schlechteste Leistung beim Verhältnis von TMT B zu A, gerade im Kontext einer sehr guten Leistung im TMT A. Kongruent damit sind Defizite im single und dual task. A $\beta$ -42 ist im Cluster 1 am niedrigsten, das Verhältnis A $\beta$ -40/42 am höchsten.

Die Personen in Cluster 2 zeichnen sich durch durchweg gute bis sehr gute Leistungen in den neuropsychologischen Variablen aus.

Cluster 3 sticht durch dezidierte Defizite im visuokonstruktiven Abruf hervor, was dessen Alleinstellungsmerkmal darstellt.

Die Personen in Cluster 4 heben sich vor allem durch sehr gute Leistungen Teil A und B des TMT, sowie bei den visuokonstruktiven Aufgaben ab. Der niedrige A $\beta$ -40-Wert bedingt den geringsten Wert im Verhältnis von A $\beta$ -40/42.

In Cluster 5 lässt sich eine klinisch und statistisch signifikante depressive Verstimmung beobachten. Entsprechend finden sich Defizite in der semantischen Flüssigkeit und dem verbalen Gedächtnis.

Cluster 6 schließlich fasst Personen zusammen, bei denen eine starke Beeinträchtigung des Riechvermögens in der Identifikation und der Diskrimination vorliegt. Die Leistungen im verbalen Gedächtnis, den visuokonstruktiven Fähigkeiten sowie die Kennwerten aus dem dual und single task sind im Vergleich auf dem untersten Niveau. Auch zeigen sich Defizite in allen TMT- Variablen.

Ein univariater Vergleich der zerebrovaskulären Risiken zwischen den Clustern erbrachte weder für die Gruppen jünger als 60 Jahre ( $df= 3$ ;  $F= 1.90$ ;  $p= .190$ ) noch die mit 60 Jahren und mehr ( $df= 5$ ;  $F= 1.70$ ;  $p= .130$ ) signifikante Unterschiede.

### *Clustertypisierung der Personen unter 60 Jahren*

Bei den multivariaten Verfahren konnten im Vergleich zur Gesamtstichprobe oftmals keine distinkten Unterschiede herausgearbeitet werden. Auf Basis der deskriptiven Daten lasse sich jedoch durchaus gewisse Profile ableiten. Für jedes Cluster werden nun die bestimmenden Unterschiede herausgearbeitet:

**Cluster 1: → Gesunde**

- Beste Leistung in diversen kognitiven Domänen und der Riechfähigkeit

**Cluster 2: → Visuokonstruktiv/mnestisch Beeinträchtigte**

- Distinkte visuokonstruktive Defizite
- Verhältnismäßige Defizite im verbalen Gedächtnis
- keine Defizite in den Exekutivfunktionen (deskriptiv)

**Cluster 3: → Exekutiv Beeinträchtigte**

- Stärkstes Defizit im MiniMentalStatus
- Leichte Defizite in Semantische Flüssigkeit, Gedächtnis, TMT, single und dual task

**Cluster 4: → Depressive**

- Deutliche Depressivität
- Defizite im Gedächtnis, sowie single /dual task Aufgabe

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich kaum distinkte Defizitmuster erkennen lassen, so dass die Klassifikation nicht im Sinne einer pathologischen Zuordnung verstanden werden kann. Auffällig ist jedoch, dass sich Cluster 1 in fast allen Bereichen durch die besten Leistungen auszeichnet und gleichzeitig auch die größte Gruppe stellt. Dies rechtfertigt die Annahme einer gesunden Population. Dahingegen sind die Depressionsskalen in Cluster 4 im Schnitt über die klinischen Cut-Off-Werte erhöht, was in Kombination mit einer leichten Verlangsamung bei den Aufgaben im single und dual task die Zuordnung zu einer depressiven Gruppierung valide macht.

Die Abgrenzung von Cluster 2 und 3 ist weniger scharf. Es lässt sich jedoch beobachten, dass die Defizite bei Cluster 2 stärker im Bereich von visuokonstruktiven

Fähigkeiten und dem verbalen Gedächtnis liegen, wohingegen Cluster 3 neben Cluster 4 die schlechtesten Werte in den der Exekutivfunktion zugeordneten Bereichen aufweist. Es gibt jedoch gewisse Überschneidungen bei der Leistung verbaler Gedächtnisaufgaben zwischen den Clustern 2 und 3. Bemerkenswert erscheint noch, dass die Cluster 2 und 3 beide etwas schlechtere Riechfähigkeit zeigen.

### *Clustertypisierung der über 60 Jahre alten Personen*

#### **Cluster 1: → Exekutiv Beeinträchtigte**

- Leicht erhöhter Depressivität (BDI und GDS)
- Klinisch auffälliger TDI: schlechteste Leistung in der Geruchsidentifikation und –diskrimination
- Leichte Defizite im verbalen Gedächtnis
- Durchschnittliche Leistung: semantischer Flüssigkeit, Visuokonstruktion, verbale Diskrimination
- Sehr gute Leistung: TMT A
- Starke Defizite: TMT B/A
- Defizite: dual task schlecht und single task
- Niedrigster A $\beta$ -42 und höchster A $\beta$ -40/42!

#### **Cluster 2: → Hochleistungsfähige Gesunde**

- Bester MMS
- Sehr gute Leistung: semantische Flüssigkeit, verbales Gedächtnis und Diskrimination., Visuokonstruktion, TMT, dual und single task, ,
- Leichte Defizite: Geruchssinn
- Hohes A $\beta$ -40 und leichte erhöhtes Verhältnis A $\beta$ -40/42

#### **Cluster 3: → Visuonstruktives Gedächtnis Beeinträchtigte**

- Mittelmäßige/gute Leistung: semantische Flüssigkeit, verbales Gedächtnis und Diskrimination, Figuren abzeichnen, TMT, dual und single task, Riechfähigkeit
- A $\beta$  unauffällig
- Starkes Defizit im visuonstruktiven Gedächtnis

**Cluster 4: → durchschnittliche Gesunde**

- Mittelmäßige/gute Leistung: semantische Flüssigkeit, verbales Gedächtnis und Diskrimination, TMT B/A, dual und single task
- Sehr gute Leistung: Visuokonstruktive Leistung, TMT A und B, Riechfähigkeit
- A $\beta$ -40 niedrig, A $\beta$ -42 durchschnittlich, A $\beta$ -40/42 sehr niedrig.

**Cluster 5: → Depressive**

- Klinisch signifikant depressiv
- Massives Defizit: semantische Flüssigkeit
- Defizit: verbales Gedächtnis, dual und single tasks
- Mittelmäßige Leistung: verbales Gedächtnis Diskrimination, Visuokonstruktion
- A $\beta$ -40 leicht erhöht

**Cluster 6: → Kognitiv stark Beeinträchtigte**

- Klinisch relevantes Defizit: MMS und TDI
- Defizit: Riechvermögen: Diskrimination und Identifikation
- Starke Defizite: verbales Gedächtnis, Visuokonstruktion, dual und single tasks
- Defizit: TMT B
- A $\beta$ -40 sehr niedrig

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich bei den Personen im Alter von 60 Jahren und darüber mehr und stärker ausdifferenzierte Cluster finden lassen. Dabei lassen sich die gesunden Personen mit einer hohen Leistungsfähigkeit von solchen trennen, die eher ein durchschnittliches Leistungsvermögen aufweisen, jedoch kognitiv nicht defizitär sind. Wie erwartet ist die depressive Subgruppe gut abgrenzbar. Zusätzlich finden sich jedoch auch zwei Cluster mit abgrenzbaren Defizitmustern, einerseits im Bereich der Exekutivfunktionen und andererseits bei visuokonstruktiven sowie mnestischen Fähigkeiten. Diesen stehen schließlich noch diejenigen gegenüber, bei denen eine vergleichsweise starke kognitive Beeinträchtigung in allen Bereichen zu finden ist und somit bereits klinische Relevanz aufweisen.

#### 6.4.4 Clusteranalyse der Depressionsstichprobe

Bei der clusteranalytischen Untersuchung der gesamten Stichprobe als solche, wie auch aufgeteilt nach Altersgruppen, konnte festgestellt werden, dass sich immer ein distinktes Cluster von Depressiven finden lies. Auf Basis dieser Befundlage scheint es sinnvoll in einem weiteren Schritt eine Clusteranalyse getrennt nach der Subkohorten der Depression (Depressive) und den nicht von Depression (Nicht-Depressive) Betroffenen durzuführen. Zwar wurden in vorherigen Analysen Substichproben mit und ohne akute depressive Symptomatik unterschieden, in diesem Zusammenhang scheint dies aber nicht sinnvoll. Es ist vielmehr von Interesse zu sehen, ob sich innerhalb der Depressionskohorte Cluster anhand der depressiven Symptomatik oder nach anderen Merkmalen finden lassen.

#### **Methodik**

Es wird dasselbe clusteranalytische Verfahren verwendet, wie es bereits erläutert wurde. Entsprechend werden lediglich die Ergebnisse und diese auch auf sinnvoll gekürzte Art und Weise dargestellt. Analog zu Abschnitt 6.4.3 werden die Ergebnisse der Depressiven und Nicht-Depressiven einander Schritt für Schritt gegenüber gestellt.

#### **Ergebnisse**

In die Clusteranalyse der Nicht-Depressiven wurden 412 Personen eingeschlossen, wobei  $N=58$  wegen fehlender Werte nicht in die Analyse gingen. Von den 245 Personen der Depressionskohorte konnten  $N=213$  mit vollständigen Daten clusteranalytisch untersucht werden.

Entsprechend der Drop-Out-Analyse in Abschnitt 6.4.2 muss nicht von einer systematischen Verzerrung aufgrund der fehlenden Daten ausgegangen werden.

Vergleichbar mit den obigen Ergebnisse legte die *stopping-rule* nach Morjena bei einem Cut-off des Heterogenitätsniveau von  $\varphi=2,00$  für die Nicht-Depressiven eine Unterteilung in 22 Cluster und für die Depressiven in 12 Cluster nahe. Für eine sinnvollere Unterteilung legte das *elbow*-Kriterium für beide Gruppen jeweils eine Unterteilung in 3 Cluster nahe.

In Tabelle 6.22 ist die Verteilung der Geschlechter über die Cluster beider Gruppen dargestellt. Bei den Nicht-Depressiven zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter über beide Gruppen. Bei den Depressiven ist ein größerer Anteil an Frauen in allen Clustern zu beobachten ( $\chi^2= 6.10$ ;  $df= 1$ ;  $p= .047$ ).

**Tabelle 6.22**

Geschlechterverteilung über die gefundenen Cluster der Depressionskohorte vs Personen ohne Depression.

Nicht-Depressive				Depressive			
Cluster	Geschlecht		Gesamt	Cluster	Geschlecht		Gesamt
	weiblich	männlich			weiblich	männlich	
1	79	91	170	1	42	20	62
2	55	67	122	2	61	52	113
3	62	58	120	3	28	10	38
Gesamt	196	216	412	Gesamt	131	82	213

Analog zu den obigen Auswertungen werden für beide Gruppen sowohl die Basisdaten (Alter, Depressivität, MMSE und TDI) als auch die neuropsychologischen und anderen Bestimmungsvariablen (die in die Clusteranalyse eingegangen sind) auf Unterschiede zwischen den gefunden Clustern varianzanalytisch untersucht. Im Anhang sind in Tabelle 9.3 sind die Daten der Variablen, bei denen signifikante Effekte gefunden wurden, für die Gruppe der Nicht-Depressiven aufgeführt. In Tabelle 9.4 werden äquivalent die Ergebnisse der Depressiven gezeigt.

Es lies sich für die Gruppe der Nicht-Depressiven finden, dass die Personen in Cluster 1 etwas jünger und die in Cluster 2 etwas älter sind, wobei diejenigen in Cluster 3 in ihrem Alter dazwischen liegen.

Es lässt sich allgemein aussagen, dass die Personen in Cluster 1 die besten Leistungen in allen kognitiven Domänen, mit Ausnahme der visuokonstruktiven Fähigkeiten zeigen. In dieser Domäne dominieren Personen aus Cluster 2. Dahingegen zeigt Cluster 3 kognitiv oftmals die schlechtesten Leistungen, unterscheidet sich jedoch auch nicht überzufällig von Cluster 2.

Nach dem gleichen Muster differiert Cluster 1 mit bessern Werten beim Riechvermögen und der Depressivität von den sich nicht unterscheidenden anderen beiden Clustern.

Bei den A $\beta$ -Peptiden im Serum unterscheiden sich Cluster 2 mit dem niedrigsten Wert beim A $\beta$ -42 signifikant von Cluster 3 mit dem höchsten Wert. Cluster 2 steht mit einem leicht niedrigeren Verhältnis von A $\beta$ -40/42 für sich allein.

Die Cluster der depressiven Stichprobe weisen als deutlichstes Merkmal eine Abstufung der Depressionsausprägung gemäß den Depressionsmaßen GDS und BDI auf. Dabei zeigen die Personen in Cluster 2 die geringste und subklinische Depressivität. Cluster 1 zeichnet eine leichte Depressionsausprägung aus, die im Mittel kurz über dem Cut-off-Kriterium liegt. Dahingegen kann man bei Cluster 3 im Mittel von einer mittelschweren Depressivität ausgehen.

In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung umso interessanter, dass Cluster 1 in allen neuropsychologischen Kategorien eine signifikant schlechtere Leistung zeigt.

Zwar ergab sich für die Variable Alter ein signifikanter Effekt der Clusterzuordnung, der aber im Post-hoc-Vergleich keine signifikanten Unterschiede zeigte. Deskriptiv betrachtet ist die Population von Cluster 2 etwas älter. Hinsichtlich der Verteilung von LOD und EOD zwischen den einzelnen Clustern ergaben sich keine signifikanten Häufungen ( $\chi^2= 2.93$ ;  $df= 2$ ;  $p= .232$ ).

### *Clustertypisierung der Nicht-Depressiven*

#### **Cluster 1: → Junge Gesunde**

- Alter: etwas jünger
- Beste Leistung: semantischer Wortflüssigkeit, Wortliste Lernen und Abrufen, TMT, single und dual task
- Beste Leistung im Riechvermögen
- Niedrigste Depressionswerte

#### **Cluster 2: → Ältere Gesunde**

- Alter: etwas älter
- Mittelmäßige Leistung: Wortliste lernen und Abruf,
- Beste Leistung: Figuren abrufen und Savings
- Niedrigeres A $\beta$ -42 (im Vergleich zu Cluster 3) und niedrigstes Verhältnis A $\beta$ -42/40

**Cluster3: → leicht Beeinträchtigte (mnestisch und visuokonstruktiv)**

- Mittleres Alter
- Schlechteste Leistung: Wortliste lernen, Abruf und Savings, Figuren abzeichnen, Abruf und Savings

In Anbetracht des stabilen Befundes, dass eine aktuelle Depressivität wie auch eine positive Depressionsanamnese mit kognitiven Defiziten assoziiert ist, sind die Ergebnisse der Nicht-Depressiven Subkohorte umso interessanter. Inhaltlich ist es jedoch schwierig eine eindeutige Klassifikation vorzunehmen, da sich kaum eindeutige Defizitmuster finden lassen.

So zeichnet das Cluster 1 eine fast durchgehend bessere Leistung aus, welche sich auch auf den etwas geringeren Altersdurchschnitt zurückführen lässt. Die z-Werte der Variablen aus der CERAD-NP sind zwar nominell alters- und bildungsnormiert, jedoch ist bei neurodegenerativen Altersprozessen eine Detektion von kognitiven Defiziten erst mit höherem Alter zu erwarten. Da die Rekrutierung auf eine Risikopopulation ausgerichtet war, ist ein profunder Effekt des Alters über die Normierung hinaus durchaus plausibel. Die Befunde der besseren Riechleistung stützen diese These.

Cluster 2 weist eine geringfügig ältere Population auf, die in ihren Leistungen oftmals zwischen Cluster 3 und der Bestmarke liegen oder mit Cluster 3 gleichauf liegen. Distinktes Merkmal ist die Höchstleistung beim visuokonstruktiven Abruf und eine niedrigere A $\beta$ -42-Konzentration im Serum. Insgesamt ist dieses Profil schwer zu deuten. Es liegt jedoch Nahe, dass es sich um eine gesunde, ältere Stichprobe handelt, welche besondere Fähigkeiten im visuokonstruktiven Gedächtnis aufweist.

Cluster 3 sticht dahingegen durch besondere Defizite im verbalen Gedächtnis und visuokonstruktiven Fähigkeiten hervor. Es ist anzunehmen, dass es sich um eine schon beeinträchtigte und potentiell gefährdete Population handelt, wobei die undifferenzierten Befunde bei der Riechfähigkeit wie auch der Konzentration von A $\beta$ -Peptiden im Serum die These der Risikopopulation nicht stützen.



### *Clustertypisierung der Depressiven*

#### Cluster 1: → **Kognitiv beeinträchtigte Depressive**

- Depressivität: leichte Ausprägung (GDS und BDI)
- Geringfügig niedrigerer MMS und Gehgeschwindigkeit (im Vergleich zu Cluster 2)
- Schlechteste Leistung: Wortliste lernen, abrufen und Savings, Figuren abzeichnen, abrufen und Savings, TMT A, B und B/A (Vergleich zu Cluster 3)

#### Cluster 2: → **Vollremittierte Depressive**

- Depressivität: subklinische Ausprägung
- Geringfügig älter (deskriptiv)
- Niedrigerer A $\beta$ -40- Konzentration (im Vergleich zu Cluster 3)
- Höhere Gehgeschwindigkeit im dual task (im Vergleich zu Cluster 1)

#### Cluster 3: → **Kognitiv intakte aktuell Depressive**

- Depressivität: mittelschwere Ausprägung
- Erhöhter A $\beta$ -40- Konzentration (im Vergleich zu Cluster 2)
- Erhöhte Geschwindigkeit im Verhältnis TMT B/A (im Vergleich zu Cluster 3)

Entgegen den beschriebenen Hypothesen finden sich keine distinkten Profilunterschiede in den einzelnen Clustern der depressiven Kohorte. Vielmehr zeigt sich in Cluster 1 eine Personengruppe, welche bei einer leichten Depressivität gewisse kognitive Defizite erkennen lässt. Dem stehen mit Cluster 2 vollremittierte (ältere) Personen gegenüber, die im Vergleich der Cluster die Mittelposition bei der kognitiven Leistung einnehmen.

Entgegen allen Erwartungen versammeln sich zudem in Cluster 3 Personen, die eine mittelgradige Depressivität aufweisen, jedoch insgesamt das höchste Leistungsniveau aufweisen. Dabei muss man beachten, dass die Unterschiede von Cluster 2 und 3 nicht statistische signifikant sind, sondern lediglich auf deskriptiver Ebene einen stabilen Befund darstellen.

Bei den kognitiven Markern weist lediglich Cluster 1 distinkte, überzufällige Unterschiede auf. Die aktuelle Depressivität stellt mit GDS und BDI die einzigen beiden Marker dar, die zuverlässig zwischen den Clustern trennen.

Tabelle 6.23 bietet abschließend eine Zusammenfassung der vorgenommenen Typisierungen aller Clusteranalysen.

**Tabelle 6.23**

Überblick über die Clusteranalysen; Aufgeschlüsselt ist die Typisierung der Personen der Clusteranalyse der jeweiligen Stichprobe.

Stichprobe	Clusterinhalte					
	Cluster I	Cluster II	Cluster III	Cluster IV	Cluster V	Cluster VI
Gesamtstichprobe	Kognitiv Beeinträchtigt	Depressive	Hyposmiker	Gesund	---	---
Alterskohorte <60	Gesund	Visuokonstruktiv/ mnestisch Beeinträchtigte	Exekutiv Beeinträchtigte	Depressive	---	---
Alterskohorte 60+	Exekutiv Beeinträchtigt	Hochleistungsfähig e Gesunde	Visuokonstruktives Gedächtnis Beeinträchtigte	durchschnittliche Gesunde	Depressive	Kognitiv stark Beeinträchtigt
Depressive	Kognitiv beeinträchtigte Depressive	Vollremittierte Depressive	Kognitiv intakte aktuell Depressive	---	---	---
Nicht-Depressive	Junge Gesunde	Ältere Gesunde	leicht Beeinträchtigte (mnestisch und visuokonstruktiv)	---	---	---

## 6.5 Varianzanalyse der Depressionskohorten

Darüber hinaus werden hypothesengeleitet die kognitiven Profile in den entsprechenden depressiven Subgruppen verglichen. Hierzu werden varianzanalytisch Unterschiede in den relevanten kognitiven Eigenschaften zwischen den Subgruppen untersucht. Dabei werden Gruppenvergleiche zwischen den verschiedenen Altersgruppen und Depressionsgruppen mit verschiedenen Ersterkrankungsalter sowie einer gesunden Vergleichsgruppe angestellt. Die zu erwartenden Unterschiede bzw. kognitiven Profile sind nochmals anhand der Hypothesen dargestellt:

### *Hypothesen zu den kognitiven Profilen der depressiven Subgruppe*

#### I. Hypothese:

Ältere Personen mit einer early-onset Depression sollten aufgrund der Atrophie hippocampaler Strukturen durch neurotoxische Effekte bei der Entgleisung der HHN-Achse primär Gedächtniseinschränkungen aufweisen.

#### II. Hypothese:

Ältere Personen mit einer late-onset Depression und vermehrten cerebrovaskulären Risikofaktoren (vaskuläre Depression) sollten vor allem Einschränkungen der Exekutivfunktionen aufweisen, da hierbei Ursachen in Störungen der frontalen und subkortikalen Hirnstrukturen vermutet werden.

#### III. Hypothese:

Personen mit einer late-onset Depression und ohne vaskuläre Risikofaktoren könnten eine Risikogruppe für eine neurodegenerative Erkrankung z.B. des Alzheimertypus darstellen. Damit sollten vor allem die Häufung anderer Risikofaktoren (wie Zugehörigkeit zu Risikogruppen) und entsprechende kognitive Defizite verbunden sein.

### ***Methodik***

Zunächst mussten für den Vergleich der kognitiven Profile die relevanten Vergleichsgruppen ausgewählt werden. Im Fokus stehen Personen mit einer early-onset Depression (EOD) versus einer late-onset-Depression (LOD) versus der gesunden Kontrollgruppe ohne Risikofaktoren für Neurodegeneration. Um der Alterskomponente beim Auftreten neurodegenerativer Prozesse Rechnung zu tragen, wurden die Gruppen zusätzlich nach dem Alters-Cut-off-Wert von 60 Jahren getrennt. Entsprechend wurden fünf Gruppen unterschieden, wie sie in Tabelle 6.24 dargestellt

sind. Dabei wurden, um Verzerrungen zu vermeiden, alle Personen mit einer aktuellen depressiven Episode von der weitergehenden Analyse ausgeschlossen.

Zunächst werden die Gruppen hinsichtlich basaler Eigenschaften, wie Alter, Geschlechterverteilung, Depressivität, Bildung und allgemeinem kognitiven Status verglichen.

Um die Hypothesen bezüglich kognitiver Defizite zu überprüfen, wurden entsprechende neuropsychologische Marker ausgewählt. Die Funktion des verbalen Gedächtnisses wird durch die Variablen „Wortliste lernen“ und „Wortliste Abruf“ hinreichend wiedergegeben. Exekutivfunktionen werden in der vorliegenden Daten hinreichend durch „TMT Teil B“ und das Verhältnis „TMT Teile B/A“ repräsentiert. Alle Variablen gingen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, entsprechend als z-Werte (Alters-Bildung und Geschlechtsnormiert) in die Analysen ein.

Als Analyseverfahren wurde eine MANOVA gewählt, mit der Gruppenzugehörigkeit zu den Vergleichskohorten als unabhängige Variable (5-stufig) und den entsprechend aufgeführten abhängigen Variablen. Die Gleichverteilung binominaler Eigenschaften wurde mit dem  $\chi^2$ -Test geprüft.

### **Ergebnisse**

Wie in Tabelle 6.24 ersichtlich sind die Gruppengrößen zwischen den einzelnen Kohorten sehr unterschiedlich, mit einer vergleichsweise geringen Anzahl an Personen mit einer LOD. Die Geschlechterverteilung war überzufällig ( $\chi^2 = 12.29$ ;  $df = 4$ ;  $p = .015$ ) ungleichmäßig. Diese Unterschiede können aufgrund der Geschlechtsnormierung der Daten in der Varianzanalyse toleriert werden.

**Tabelle 6.24**

Gruppengrößen der in die MANOVA eingehenden Kohorten; w= weiblich, MD= Major Depression, EOD= early-onset Depression, LOD= late-onset-Depression.

<b>aktuelles Alter</b>	<b>Gesund N (w)</b>	<b>EOD N (w)</b>	<b>LOD N (w)</b>
<b>&lt;60</b>	<i>Gesunde &lt;60</i> N= 81 (53)	<i>EOD &lt;60</i> N= 83 (54)	-----
<b>60+</b>	<i>Gesunde 60+</i> N= 138 (63)	<i>EOD 60+</i> N= 70 (42)	<i>LOD 60+</i> N= 38 (20)

Zunächst werden in Tabelle 6.25 die Basisdaten Alter, Bildungsjahre, Depressivität und allgemeiner kognitiver Status nebst den Befunden zu Gruppenunterschieden aus der MANOVA dargestellt. Im post-hoc Tukey-Test findet sich erwartungsgemäß, dass die Gruppen der EOD <60 und Gesunden <60 signifikant jünger waren als die restlichen Kohorten. Zudem ist die LOD-Gruppe signifikant älter als die EOD-Gruppe 60+, von den Gesunden 60+ unterschieden sie sich jedoch nicht.

Hinsichtlich der Bildung gab es keine Gruppenunterschiede. Alle Depressionsgruppen waren signifikant depressiver als die gesunden Vergleichskohorten, unterschieden sich aber diesbezüglich nicht voneinander. Beim allgemeinen kognitiven Status profilierte sich die Gruppe der Gesunden <60 als leistungstärker als die Gesunden 60+ und die EOD-Gruppe 60+. Dieser Unterschied ist trotz Signifikanz im Umfang klinisch nicht bedeutsam. Bei den Gruppenvergleichen des MMSE und ADS-L fehlten jeweils die Daten einer Person, was keine Verzerrung erwarten lässt.

**Tabelle 6.25**

Alter, Bildung, Depressivität und kognitiver Status der Vergleichskohorten der Varianzanalyse sind dargestellt; MMSE= MiniMentalStatusExamination, ADS-L: Allgemeine Depressionskala lang; \*fehlende Daten einer Person.

Kohorten		M	SD	N	df	F	p
<b>Alter</b>	Gesunde <60	56.30	3.32	81	4	232389	<b>.000</b>
	EOD <60	55.61	3.38	83			
	Gesunde 60+	68.20	4.11	138			
	EOD 60+	66.51	4.64	70			
	LOD 60+	69.61	4.23	38			
<b>Bildungsjahre</b>	Gesunde <60	14.52	2.80	81	4	1.18	.315
	EOD <60	15.25	5.04	83			
	Gesunde 60+	14.91	5.57	138			
	EOD 60+	13.68	3.28	70			
	LOD 60+	14.74	3.52	38			
<b>ADS- L</b>	Gesunde <60	8.35	6.58	81	4	24.23	<b>.000</b>
	EOD <60	17.28	9.29	83			
	Gesunde 60+	8.35	6.57	137*			
	EOD 60+	13.84	8.10	70			
	LOD 60+	14.03	7.79	38			
<b>MMSE</b>	Gesunde <60	29.25	.96	81	4	5.01	<b>.001</b>
	EOD <60	29.05	1.04	83			
	Gesunde 60+	28.66	1.27	138			
	EOD 60+	28.64	1.07	69*			
	LOD 60+	28.82	1.04	38			

An dieser Stelle werden nun die Ergebnisse der Gruppenvergleiche hinsichtlich kognitiver Eigenschaften dargestellt. Die bereits dargestellten fünf Untergruppen der Gesunden und Personen mit EOD oder LOD, jeweils in entsprechenden Alterskohorten, wurden hinsichtlich der z-normierten Leistung im verbalen Gedächtnis (Wortliste lernen und abrufen) sowie den Exekutivfunktionen (TMT B und B/A) verglichen. In Tabelle 6.26 sind die Ergebnisse der MANOVA nebst den Mittelwerten der einzelnen Gruppen dargestellt.

**Tabelle 6.26**

MANOVA der kognitiven Kerneigenschaften der Depressionskohorten; Dargestellt sind die z-Werte der kognitiven Variablen für die einzelnen Vergleichskohorten; TMT= Trail Making Test, #signifikanter Unterschied zwischen den markierten Werten.

	Kohorten	M	SD	N	df	F	p
<b>Wortliste lernen z-Werte</b>	Gesunde <60	-0.24	0.92	80	4	2.177	.071
	EOD <60	-0.38	1.06	83			
	Gesunde 60+	-0.08	1.00	131			
	EOD 60+	-0.41	0.98	70			
	LOD 60+	-0.48	0.98	38			
<b>Wortliste abrufen z-Werte</b>	Gesunde <60	-0.07	0.89	80	4	3.738	<b>.005</b>
	EOD <60	-0.18	0.83	83			
	Gesunde 60+	<i>0.08#</i>	<i>0.96</i>	<i>131</i>			
	EOD 60+	-0.23	0.86	70			
	LOD 60+	<i>-0.49#</i>	<i>0.89</i>	<i>38</i>			
<b>TMT B/A z-Werte</b>	Gesunde <60	-0.13	1.14	80	4	1.539	.190
	EOD <60	-0.17	1.18	83			
	Gesunde 60+	-0.20	0.95	131			
	EOD 60+	-0.15	1.16	70			
	LOD 60+	-0.25	0.99	38			
<b>TMT B z-Werte</b>	Gesunde <60	0.51	1.22	80	4	0.120	.975
	EOD <60	0.15	1.10	83			
	Gesunde 60+	0.45	1.22	131			
	EOD 60+	0.47	1.31	70			
	LOD 60+	0.15	1.19	38			

Lediglich beim kognitiven Marker des verzögerten Abrufs der Wortliste zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied. Im post-hoc Tukey-Test ist lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen den Personen mit einer late-onset Depression und der Kontrollgruppe der über 60jährigen Gesunden festzustellen.

An dieser Stelle scheint es sinnvoll die Ausprägung der bekannten Risikomarker für neurodegenerative Erkrankungen zwischen den einzelnen Kohorten zu vergleichen. Bei der Serumkonzentration von A $\beta$ -Peptiden im Blut fand sich **kein** signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit in einer MANOVA für die Marker A $\beta$ -40 (df= 4; F= 1.50; p= .201), A $\beta$ -42 (df= 4; F= 0.58; p= .678) und das Verhältnis A $\beta$ -40/42 (df= 4; F= 0.74, p= .567). Aufgrund fehlender Daten lagen leicht erniedrigte Stichprobenzahlen (Gesunde <60: N=76; EOD <60: N= 74; Gesunde 60+: N= 127; EOD 60+: N= 68 und LOD 60+: N= 35) vor.

Bei einer ANOVA mit der abhängigen Variable des vaskulären Risikos und der Gruppenzugehörigkeit als unabhängiger Faktor lies sich ein Effekt (df= 4; F= 7.23; p= .000) feststellen. Im post-hoc-Gruppenvergleich (Tukey-Test), dargestellt in Tabelle 6.27, wiesen lediglich die Älteren (60+) ein erhöhtes vaskuläres Risiko im Vergleich zur jüngeren, gesunden Vergleichsgruppe auf. Dabei hatten die Depressionskohorten jedoch nominell, mit einer Tendenz zur Signifikanz, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, mit der LOD- Gruppe als am meisten belastet Kohorte.

**Tabelle 6.27**

Post-hoc Tukey-Test der ANOVA zum vaskulären Risiko der Vergleichskohorten, die Zellenbesetzungen geben die Mittelwerte der Variablen für die einzelnen Cluster wieder. Zahlen in derselben Untergruppe weisen auf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppenwerten hin.

Vergleichskohorten	N	Untergruppe	
		1	2
Gesunde <60	81	,58	
EOD <60	83	1,00	1,00
Gesunde 60+	138		1,04
EOD 60+	70		1,29
LOD 60+	38		1,45
p-Wert		,087	,057

Beim Riechvermögen zeigte sich beim gleichen Vorgehen, wie gerade beschrieben, ebenfalls ein signifikanter Gruppeneffekt ( $df= 4$ ;  $F= 20.64$ ,  $p= .000$ ). Die aufgrund fehlender Werte leicht reduzierten Stichprobenzahlen sind in Tabelle 6.28 dargestellt. Dort sieht man auch, dass neben leichten altersbedingten Abstufungen die Depressionskohorten geringfügig verringerte Riechwerte aufweisen, mit der LOD-Gruppe als diejenigen mit der geringsten Leistung.

**Tabelle 6.28**

Post-hoc Tukey-Test der ANOVA zum Riechvermögen der Vergleichskohorten, die Zellenbesetzungen geben die Mittelwerte der Variablen für die einzelnen Cluster wieder. Zahlen in derselben Untergruppe weisen auf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppenwerten hin.

Vergleichskohorten	N	Untergruppe			
		1	2	3	4
LOD 60+	38	27,74			
EOD 60+	70	29,69	29,69		
EOD <60	81		32,04	32,04	
Gesunde 60+	129			33,92	33,92
Gesunde <60	80				34,78
p-Wert		,164	,053	,188	,857

## 6.6 Geruchswahrnehmung und Gedächtnis

Abschließend soll auf die Zusammenhänge zwischen Gedächtnisfunktionen und dem Riechvermögen eingegangen werden. Wie dargestellt besteht eine räumliche Nähe zwischen neurobiologischen Korrelaten des Riechvermögens und des Gedächtnisses. Aus Gründen der Praktikabilität der Darstellung, werden die einzelnen Fragestellungen direkt den Beschreibungen der Methodik und der Ergebnisse zugeordnet.

Für die nachfolgenden Untersuchungen wurden alle Personen mit einer bekannten somatischen Ursachen für eine Riechstörung (z.B. Nasen-OPs, aktuelle Erkältung), wie auch Personen mit einer bekannten PD oder einem MMD, wegen der zu erwartenden Konfundierung ausgeschlossen. So liegt bei einer Demenz des Parkinsontypus den Riecheinschränkungen wahrscheinlich ein anderer Pathomechanismus zugrunde, weshalb diese und deren Hochrisikogruppe (MMD) ausgeschlossen werden.

Die nachfolgenden Berechnungen werden zunächst mit der gesamten verbleibenden Stichprobe durchgeführt und zusätzlich mit der Risikogruppe schon kognitiv eingeschränkter Personen ( $MMSE < 27$ ) wiederholt.



### I. Fragestellung:

Ist die Gedächtnisleistung mit allen Geruchskennwerten (Identifikation, Detektion, Diskrimination) assoziiert oder gibt es eine spezifische Assoziation zwischen Gedächtnisleistung und Identifikation, dann wenn der Einfluss der Detektionsfähigkeit kontrolliert wird?

### Methoden

Um eine Normalverteilung der eingehenden Variablen zu gewährleisten, wurden die Rohwerte der Geruchsfähigkeit und des Gedächtnisse anhand der vorliegenden Stichprobe z-transformiert. Mittels nominaler Regression wurde der Einfluss der Faktoren Geschlecht, Alter, Depressivität (ADS-L) und Raucherstatus (Raucher vs Nicht-Raucher) auf das Riechvermögen (TDI) untersucht. Weder Rauchen ( $\chi^2= 113,08$ ;  $df= 122$ ;  $p=.706$ ) noch Depressivität ( $\chi^2= 111,80$ ;  $df= 122$ ;  $p=.735$ ) zeigten signifikante Einflüsse und wurden daher für die weiteren Analyse nicht einbezogen.

Zunächst wurden partielle Korrelationskoeffizienten zwischen den Geruchskennwerten (Geruchsschwelle, Diskriminationsfähigkeit, Geruchsidentifikation und globalem Riechvermögen/TDI) und den Gedächtnisparametern (Domänen: direkter und verzögerter Abruf und Wiedererkennen als Rohwerte) berechnet. Dabei wurde der Einfluss von Alter, Bildung (als Einflussfaktor auf die kognitive Leistung) und Geschlecht kontrolliert. Zudem wurden partielle Korrelationen zwischen den Gedächtnisparametern und Riechidentifikation mit der zusätzlichen Kontrollvariable der Geruchsdetektion berechnet.

### Ergebnisse

Die Gesamtstichprobe, nach Ausschluss von möglichen Konfundierungen und fehlender Werten, betrug 612 Personen (weiblich:  $N= 332$ ) mit einem Alter von  $M= 63.61$  ( $SD= 7.31$ ). Es werden nur Korrelationen berücksichtigt, die ein  $r > 0,100$  aufweisen und auf dem 1%- Niveau signifikant sind.

Es fanden sich sehr geringe Korrelationen zwischen der Gedächtnisdomäne des direkten Abrufs und der Geruchsidentifikation ( $r=.133$ ;  $df= 607$ ;  $p= .001$ ) sowie zwischen der Domäne des verzögerten Abrufs und der Geruchsdiskrimination ( $r= .125$ ;  $df= 607$ ;  $p= .002$ ).

Wurde dagegen die Geruchsdetektion als weitere Kontrollvariable eingeführt fanden sich sehr geringe Zusammenhänge zwischen dem direkten Abruf der Identifikation ( $r=.142$ ;  $df= 606$ ;  $p=.000$ ) und dem Gesamtscore TDI ( $r=.134$ ;  $df= 606$ ;  $p=.010$ ;). Beim verzögerten Abruf fand sich eine Korrelation zur Diskrimination ( $r=.129$ ;  $df= 606$ ;  $p= .001$ ;) und dem Gesamtscore TDI ( $r=.27$ ;  $df= 606$ ;  $p= .020$ ). Diese Korrelationen sind in ihrer Stärke unbedeutend und wohl eher aufgrund der hohen Stichprobenzahl signifikant.

Für die Hochrisikostichprobe ( $N=22$ ) mit erniedrigtem kognitiven Status (MMSE  $<27$ ) fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Geruchs- und Gedächtnisparametern.

## II. Fragestellung:

Welchen Effekt hat die subjektiv wahrgenommene Verminderung der Geruchswahrnehmung auf den Zusammenhang zwischen Geruchswahrnehmung und Gedächtnis.

## Methoden

Als nächstes wurde mittels  $\chi^2$ -Test die Zellenbesetzung der Kreuztabelle von Personen mit oder ohne subjektive Riechstörungen und von Personen mit oder ohne objektiver Riechstörung (Normosmiker, Hyposmiker) auf Gleichmäßigkeit überprüft. Im Anschluss wurden partielle Korrelation zwischen den Gedächtnis- und den Riechfähigkeitskennwerten (siehe oben), getrennt nach Gruppen mit und ohne subjektive Riechstörungen berechnet, wobei wieder Alter, Geschlecht, Bildung und anders begründete Riecheinschränkungen (somatische Gründe) als Kontrollvariablen verwendet wurden.

Zudem wurde die partielle Korrelation zwischen Geruchsidentifikation und Gedächtnisparametern unter zusätzlicher Kontrolle der Riechdetektion getrennt für die Gruppen mit und ohne subjektive Geruchseinschränkung, berechnet.

## Ergebnisse

Für die Gesamtstichprobe wird in Tabelle 6.29 die Zellenbesetzung für die Ausprägung der Merkmale Hyposmie und subjektive Riechstörung dargestellt. Dabei wurden 5 Personen zusätzlich ausgeschlossen, da bei diesen keine Informationen zu subjektiven Riecheinschränkungen vorlagen. Diese unterschieden sich in Alter ( $t=0.789$ ;  $df= 606$ ;  $p= .430$ ) und Geschlecht ( $\chi^2= 4.86$ ;  $df= 2$ ;  $p=.088$ ) nicht signifikant

von der Gesamtstichprobe. Bemerkenswerterweise stellt mehr als die Hälfte der Personen mit einer objektiven Riechstörung (Hyposmiker) subjektiv keine Beeinträchtigung des Riechvermögens bei sich fest ( $N= 145 \approx 52\%$  der Hyposmiker). Diese anosognostischen (störungsblinden) Hyposmiker sind von besonderem Interesse, so dass diese weiter untersucht werden.

Dagegen gibt es eine vergleichsweise geringe Anzahl von Personen ( $N= 54 \approx 16\%$  der Normosmiker), die trotz subjektiver Riechbeschwerden keine objektive Einschränkung aufweisen, sogenannte dystone Normosmiker. Die Zellenbesetzung war erwartungsgemäß überzufällig ungleichmäßig ( $\chi^2= 104,80$ ;  $df= 2$ ;  $p < .000$ ).

**Tabelle 6.29**

Gegenüberstellung Hyposmiker und subjektive Riechstörung; Dargestellt ist die Zellenbesetzung der Anzahl von Personen jeweils hinsichtlich der Eigenschaften subjektive und objektive Riechstörung.

Subjektive Riechstörung		Objektive Riechstörung		Gesamt
		Normosmiker	Hyposmiker	
keine Riechstörung	Anzahl	272	145	417
	% Gesamtanzahl	45,1%	24,0%	69,2%
Riechstörung	Anzahl	54	132	188
	% Gesamtanzahl	9%	21,9%	30,8 %
Gesamt	Anzahl	326	277	603
	% Gesamtanzahl	54,1%	45,9%	100,0%

An dieser Stelle werden zunächst Korrelationen getrennt nach Personen mit und ohne subjektive Riechstörungen dargestellt. Für Personen ohne subjektive Riechstörungen zeigten sich Korrelation zwischen den Gedächtnismaßen des direkten und verzögerten Abrufs mit der Geruchsdiskrimination wie auch Identifikation, jedoch nicht mit der Geruchsdetektion. In Tabelle 6.30 sind alle signifikanten Zusammenhänge aufgeführt. Der stärkste Zusammenhang zeigt sich zwischen dem direkten Abruf und der Identifikationsfähigkeit ( $r=.228$ ), was einer geringen Korrelation entspricht.

**Tabelle 6.30**

Korrelationen Gedächtnis und Geruchskennwerten ohne subjektive Geruchsbeeinträchtigung; partielle Korrelation zwischen Gedächtnismaßen (direkter und verzögerter Abruf) und Riechfähigkeit (Diskrimination, Identifikation, TDI) bei Kontrolle von Alter, Geschlecht und Depressivität und somatischen Riecheinschränkungen bei Personen ohne subjektive Riechstörung.

Geruchsparameter		Direkter Abruf	Verzögerter Abruf
Diskrimination	r	-	.166
	p		<b>.001</b>
	df		413
Identifikation	r	.228	.137
	p	<b>.000</b>	<b>.005</b>
	df	413	413
TDI	r	.131	-
	p	<b>.008</b>	
	df	413	

Wenn man nun auch noch die Geruchsschwelle als Kontrollvariable verwendet, ergibt sich keine nennenswerte Veränderung der Korrelationen. Die gefundenen Zusammenhänge verstärken sich, so dass die Korrelation zwischen verzögertem Abruf und TDI ebenfalls Signifikanz erreicht ( $r = .191$ ;  $df = 412$ ;  $p = .000$ ).

Dahingegen ist bei Personen mit subjektiven Riechstörungen ( $N = 189$ ) **keine** signifikante Korrelation zwischen Geruchs- und Gedächtnisparametern zu finden.

An dieser Stelle empfiehlt es sich in einer tiefergehenden Untersuchung der subjektiv Unbeeinträchtigten, zwischen Normosmikern und Hyposmikern zu unterscheiden. Theoriegeleitet würde man vermuten, dass die Personen, welche ihrer eigenen Riechschwäche gegenüber „blind“ sind, entsprechende Zusammenhänge zwischen Gedächtnis und Riechwerten aufweisen. Wir sprechen hierbei von störungsblinden Hyposmikern im Kontrast zu tatsächlichen (subjektiven wie auch objektiven) Normosmikern, also syntonen Normosmikern. In Abbildung 6.2 wird diese Gruppeneinteilung verdeutlicht.

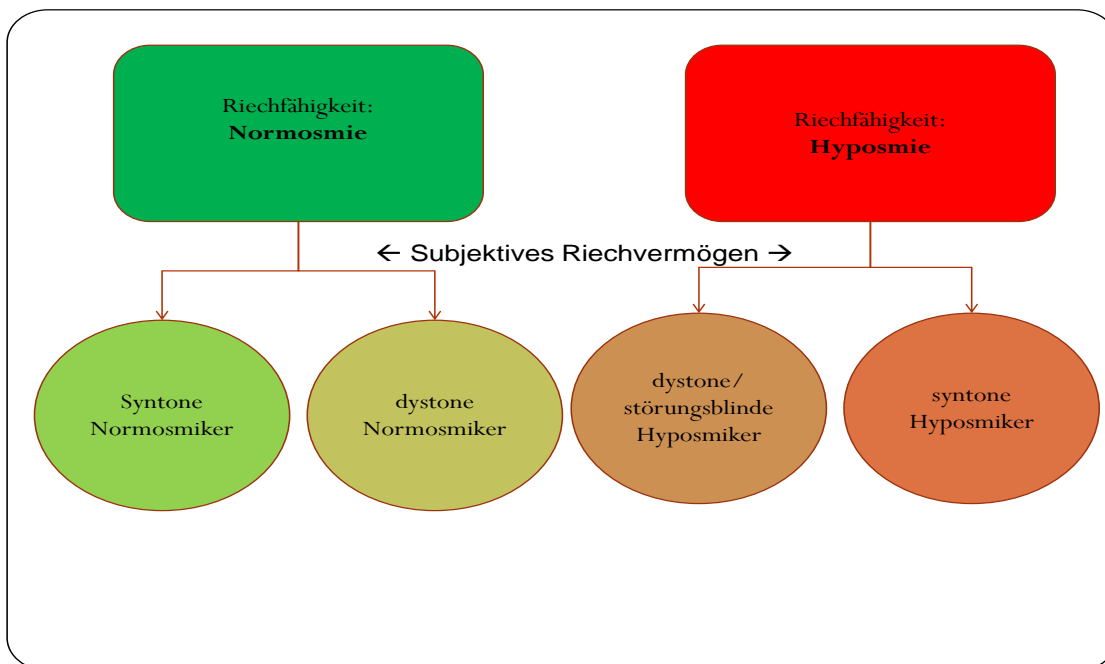


Abbildung 6.3 Typisierung von nach Riechleistung und subjektiven Riechvermögen: Ausgehend von der objektiven Unterteilung anhand der Geruchskennwerte wird hinsichtlich des subjektiv wahrgenommenen Störung des Riechvermögens weiter unterteilt; synton= Übereinstimmung objektiver Befunde und subjektiver Wahrnehmung, dyston= Diskrepanz objektiver Befunde und subjektiver Wahrnehmung; störungsblinde Hyposmiker weisen objektive Defizite des Geruchsvermögens auf, ohne diese wahrzunehmen.

Hierbei werden wiederum partielle Korrelationen, unter Kontrolle von Alter, Geschlecht, Bildung und anders begründeten Riecheinschränkungen berechnet. Im zweiten Schritt wird wiederum zusätzlich für die Riechschwelle kontrolliert.

Es zeigte sich für syntone Normosmiker nur eine geringfügige Korrelationen zwischen der Domäne des direkten Abruf und der Geruchsidentifikation ( $r=.172$ ;  $df=267$ ;  $p=.005$ )

Bei zusätzlicher Kontrolle der Geruchsdetektion war dieser gefundene Zusammenhang nicht mehr signifikant. Insgesamt handelt es sich jedoch um eine sehr geringe und quasi zu vernachlässigende Korrelationen.

Bei störungsblinden Hyposmikern fand sich ein etwas stärkerer Zusammenhang, ebenfalls lediglich zwischen dem direkten Abruf und der Geruchsidentifikation ( $r=.262$ ;  $df=140$ ;  $p=.002$ ). Bei zusätzlicher Kontrolle der Schwelle verstärkte sich dieser Trend ( $r=.270$ ), so dass zusätzlich noch der Zusammenhang zwischen direktem Abruf und dem TDI signifikant wurde ( $r=.225$ ;  $df=139$ ;  $p=0,007$ ). Es handelt sich auch hier um einen eher geringen Zusammenhang der Parameter.

## 7 Diskussion

In den zentralen Hypothesen dieser Untersuchung wurden distinkte neuropsychologische Profile bei unterschiedlichen Arten von Depression postuliert, je nach Zeitpunkt des ersten Auftretens der depressiven Episoden. Die angenommenen Effekte konnten an dieser noch relativ jungen Stichprobe älterer Personen nicht in dem angenommenen Umfang gezeigt werden. Lediglich vereinzelte Hinweise einer möglichen Alzheimerpathologie in der Gruppe der late-onset Depression wurden gefunden. Zudem ergaben sich im Zusammenhang mit Serummarkern und dem Riechvermögen interessante Einzelbefunde.

Die Diskussion und Einordnung der Befunde folgt der Reihenfolge der durchgeführten Untersuchungen respektive der geprüften Hypothesen. Dabei wurden bei der großen Anzahl an Daten und der umfangreichen Stichprobe zunächst explorative Verfahren angewendet, welche nach Strukturen in den gesamten Daten suchen. Entsprechend werden zunächst die Befunde der Faktorenanalyse der neuropsychologischen Daten diskutiert. Dieses ist ein exploratives Verfahren, welches helfen sollte übergeordnete kognitive Funktionen anhand von entsprechenden Faktoren zu identifizieren. Die postulierten Faktoren, welche Gedächtnis- und Exekutivfunktionen widerspiegeln sollten, konnten zwar gefunden werden, eine weitere Verwendung dieser lies die Qualität der Daten jedoch nicht zu.

Im Anschluss wird auf die Überprüfung der Kernhypothesen, in Bezug auf spezifische kognitive Defizite einzelner Depressionstypen eingegangen. Hierzu werden zunächst die Ergebnisse der Clusteranalyse dargestellt, welche ein Verfahren mit explorativen und konfirmatorischen Anteilen darstellt. Dabei sollten sich vor allem in den Stichproben der Personen mit einer Depression und der mit Personen mit einem Alter von 60 Jahren und darüber jene Personen zu Clustern zusammenfügen, welche u.a. ähnliche kognitive Defizitmuster aufweisen. Diese könnten entsprechend auch ähnliche neuropathologische Defizite aufweisen, wie sie in den Hypothesen formuliert wurden. Hierbei fanden sich nicht die angenommenen Defizitmuster. Der Fokus auf die  $\beta$ -Amyloide als Serummarker erbrachte ebenfalls nicht die zu erwartenden Ergebnisse. Es zeigten sich zwischen den Analysen der einzelnen Substichproben uneinheitliche Befunde. Die Notwendigkeit des Einbezugs von genetischen und besseren kardiovaskulären Markern wurde deutlich.

Im Anschluss wird die Bedeutung der Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung diskutiert, in der sich leichte Hinweise auf ein erhöhtes AD-Risiko bei Personen mit einer late-onset-Depression fanden. Schließlich wird auf die Vor- und Nachteile der verwendeten Verfahren zur Überprüfung der Kernhypothesen eingegangen. In einem kritischen Ausblick wird die Problematik der komplexen Fragestellung dargestellt. Schließlich wird auf die Untersuchung bezüglich der Zusammenhänge der Gedächtnisleistung und Geruchskennwerten eingegangen. Hier fanden sich sehr geringe Zusammenhänge, die sich vorsichtig in Richtung einer Bedeutsamkeit subjektiver Einschätzung der Riechfähigkeit und der Geruchsidentifikationsleistung im deuten lassen.

### **7.1 Faktorenanalyse**

Wie bereits dargestellt ist die Befundlage zur Faktorenstruktur der CERAD als neuropsychologischen Testbatterie keineswegs einheitlich und stark vom verwendeten Verfahren abhängig. Folgende Hypothese wurde formuliert:

I. Hypothese zur Struktur der neuropsychologischen Daten:

Den neuropsychologischen Verhaltensmaßen liegt eine Struktur zugrunde, welche die kognitiven Funktionsbereiche des Gedächtnisses und der Exekutivfunktion widerspiegelt.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde eine Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation angewendet, wobei die Anzahl der zu extrahierenden Faktoren mittels Velicer's MAP Test bestimmt werden sollten. Sowohl Strauss und Fritsch (2004) als auch Jones und Ayers (2006) hatten das Eigenwert >1-Kriterium als nicht hinreichend kritisiert.

Die eingehenden Variablen waren größtenteils entsprechend den vorliegenden Alters- Geschlechts- und Bildungsnormen z-transformiert und wurden ggf. mittels Box-Cox-Transformation in eine geeignete, normalverteilte Form gebracht. Auf diese Weise sollten entsprechende Effekte aus Alter, Geschlecht und Bildung ausgeschlossen werden, so dass sich spezifische Faktoren anhand möglicher Defizitmuster, also Abweichungen von der normalen kognitiven Leistung, extrahieren lassen sollten.

Die Stichprobe insgesamt, sowie jede untersuchte Substichprobe waren, entsprechend der Ergebnisse des Kaiser-Meyer-Olkin-Maßes, nicht optimal für die faktorenanalytische Untersuchung geeignet. Die unspezifische Varianz innerhalb der Variablen bzw. der Stichproben war zu groß, um verlässliche Faktoren zu extrahieren. Folglich ist ein großer Teil der beobachteten Variabilität der Daten nicht zielgerichtet bzw. spezifisch aufgrund eines geteilten, zugrundeliegenden Faktors, wie z.B. einem Gedächtnisdefizits aufgrund einer Verringerung des Hippocampusvolumens, sondern stellt eher untergerichtete, unspezifische Zufallseffekte dar. Dieser Umstand mag der Tatsache geschuldet sein, dass es sich um eine größtenteils gesunde, also kaum kognitiv beeinträchtigte Stichprobe handelt. Somit sind in den meisten neuropsychologischen Verfahren Deckeneffekte zu finden (wie z.B. Boston Naming Test und MMSE). Die z-Normierung liefert entsprechend eine künstliche Varianz, wenn je nach Alters- und Bildungsstand mehr oder weniger positive z-Werte numerisch identischen Ergebnissen zugeordnet werden. Eine derartige Normierung ist für diese Stichprobe jedoch sinnvoller, als die Verwendung von Rohwerten, da die Spannbreite der Bildung und des Lebensalters zusätzliche Effekte erwarten lassen würden.

Zusätzliche Probleme wurden durch den nicht unerheblichen Anteil fehlender Daten bei der Variable der phonematischen Wortflüssigkeit erwartet. Jedoch scheinen diese fehlenden Daten nicht von entscheidender Bedeutung zu sein, wie anhand der Struktur der Exekutivfunktionen in der Gesamtstichprobe deutlich wird und auch parallele Analysen ohne diese Variable zeigten.

Trotz dieser methodischen Bedenken wurde explorativ die Faktorenstruktur der Gesamtstichprobe wie auch von Substichproben untersucht, wobei die gefundenen Faktoren nicht als Variablen für weitere Analysen dienten. Vielmehr sollte vergleichend untersucht bzw. dargestellt werden, ob der Einbezug bzw. die Herausnahme depressiver Subkohorten besondere Effekte auf die Struktur der neuropsychologischen Daten bzw. den zugrundeliegenden Faktoren hat. Dieses explorative Vorgehen sollte erste Hinweise auf besondere Muster in den kognitiven Eigenschaften der depressiven Stichprobe liefern.

In Tabelle 7.1 sind die Ergebnisse der einzelnen Faktorenanalysen noch einmal übersichtlich dargestellt. So weißt die Gesamtstichprobe (mit als auch ohne Einschluss



der Depressionskohorte) drei Faktoren auf. Der erste Faktor spiegelt hierbei das generelle verbale Gedächtnis wieder, der Zweite exekutive Funktionen und der Dritte den MMSE als Skala.

**Tabelle 7.1**

Die extrahierten Faktoren der Faktorenanalyse sind für jede Subkohorte dargestellt; die Faktoren der Gesamtstichprobe blieben auch in der Analyse ohne die Depressionskohorte inhaltlich identisch.

Stichprobe	Faktorenhalt			
	Faktor I	Faktor II	Faktor III	Faktor IV
Gesamtstichprobe (mit als auch ohne Einschluss der Depressionskohorte)	verbales Gedächtnis	Exekutivfunktion	MMSE	---
Depressionskohorte ohne aktuell Depressive	Visuokonstruktion	verbales Gedächtnis	Exekutivfunktion	---
Depressionskohorte gesamt	Visuokonstruktion	MMSE	verbales Gedächtnis	Exekutivfunktion

Die Gedächtnisfunktion ist konform mit anderen Vorbefunden. Neben den bereits genannten Arbeiten von Morris et al. (1989) und Collie et al. (1999), fanden auch Jones und Ayers (2006) zusätzlich zu ihrem Faktor der Symptomschwere einen unabhängigen Gedächtnisfaktor. Auch in der Arbeit von Strauss und Fritsch (2004) spiegelte sich die Gedächtnisfunktion mit einem großen Anteil im extrahierten übergeordneten Faktor wider. Hierzu sollte jedoch angemerkt werden, dass die CERAD-Testbatterie zu einem großen Anteil verbale Gedächtnisaufgaben beinhaltet, um insbesondere diese Gedächtnisdefizite als zentralen Teil des Krankheitsbildes einer (Alzheimer-) Demenz zu identifizieren. Entsprechend müssen aufgrund der Verwendung ähnlicher Aufgaben die entsprechenden Gedächtnisfunktionen fast zwangsläufig als eigenständiger oder zumindest bedeutungsvoller Anteil extrahiert werden. In der vorliegenden Studie mit gesunden, jüngeren Älteren zeigte sich entsprechend auch die Gedächtnisfunktion als unabhängiger Faktor in der Gesamtstichprobe.

Der zweite extrahierte Faktor spiegelte Exekutivfunktionen wieder, wie sie beispielsweise von Collie et al (1999) gefunden wurden. Dabei kamen jedoch Tractenberg und Kollegen (2010) in ihrer Faktorenanalyse der CERAD-Testbatterien zu dem Schluss, Exekutivfunktionen seien nur als übergeordneter Faktor aller

kognitiver Funktionen relevant. Hierbei sollte beachtet werden, dass die vorliegende Analyse erstens auf einer modifizierten Version der CERAD-Testbatterie basierte (ergänzt durch phonematische Wortflüssigkeit und TMT) und zudem bewusst versucht wurde, zusätzliche Exekutivvariablen aus der Bewegungsmessung einzuführen, um als Basis weitergehender Untersuchungen zu dienen. Diese neu eingeführten Daten bilden mit den sprachlichen Variablen der Wortflüssigkeit (phonematisch und semantisch) einen Faktor, im Sinne der Exekutivfunktionen. Aufgrund der Bandbreite der umfassten Variablen innerhalb des Faktor der Exekutivfunktionen scheint dieser jedoch vielmehr eine übergeordnete Funktion der Aufmerksamkeitslenkung darzustellen, wie diese bereits Tractenberg und Kollegen (2010) postulieren. Damit scheint das Argument von Tractenberg und Kollegen (2010) zumindest teilweise bestätigt, da sich die Exekutivfunktionen auch in Hinblick auf die hier verwendete und erweiterte Datenbasis (um weitere Exekutivmaße) modifizierte Version der CERAD-Testbatterie als sehr breit präsentiert. Nichtsdestoweniger konnten die Gedächtnisfunktionen unabhängig von einer Leistung der Aufmerksamkeitssteuerung gefunden werden. Durch die zusätzliche Aufstockung um Maße der Exekutivleistung konnte zudem im Weiteren der Kritik von Strauss und Fritsch (2004) Rechnung getragen werden, welche die ursprüngliche Testbatterie als zu sehr auf Gedächtnisaspekte fokussiert kritisierten.

Die Extraktion des MMSE-Faktors spricht für die innere Konsistenz dieser Skala. Die künstliche Teilung dieser in einzelnen Subskalen brachte nicht eine erhoffte Differenzierung hinsichtlich Exekutiv- bzw. Gedächtnismaßen. Die geringe Varianz innerhalb dieser Skala mag eine Ausdifferenzierung in verschiedene Faktoren zu dem erschwert haben.

Ein anderes Bild bieten dahingegen die Befunde der depressiven Stichprobe: Betrachtet man lediglich die (teil-)remittierte Depressionsstichprobe findet sich neben den Exekutiv- und Gedächtnisfunktionen vor allem ein visuokonstruktiver Faktor (Faktor 1). Werden die Personen mit einer aktuellen depressiven Episode in die Analyse mit einbezogen, wird der zusätzliche Faktor der Subindizes des MMSE sichtbar. Dies könnte sich damit begründen lassen, dass die aktuelle depressive Belastung zusätzliche unspezifische kognitive Defizite in der Konzentrationsfähigkeit

hervorrufen, so dass der MMSE, als Skala des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus, sich als Faktor profiliert. Die übereinstimmenden Faktoren der depressiven Subgruppen sind visuokonstruktive Fähigkeiten, verbales Gedächtnis und Exekutivfunktionen. Dieser Fund ist zumindest ansatzweise vergleichbar mit den Ergebnissen von Collie et al (1999), der diese und weitere Faktoren bei einer gesunden Stichprobe aus einem vergleichbaren Altersspektrum extrahierte. Jedoch waren diese nicht von Depression betroffen und die Heuristik der Faktorenextraktion basierte auf dem Kriterium des Eigenwert  $>1$ .

Unsere Befunde decken sich zudem ansatzweise mit denen von Rapp et al (2005), der im Vorfeld seiner Analysen die beiden Faktoren der Exekutivfunktionen und des Gedächtnisses bei Hochaltrigen identifizierte, dabei jedoch aus einem Pool von Variablen ohne entsprechende visuokonstruktive Aufgaben schöpfte. Dabei ist der Faktor der Visuokonstruktion sowohl aus der Funktion des direkten Abrufs, als auch dem Abruf von Figuren zusammengesetzt. Dies deutet auf eine generelle Einschränkung der Visuokonstruktion hin, da sowohl beim direkten Abzeichnen wie auch beim späteren Abruf des Gezeichneten korrespondierende Leistungen gezeigt werden. Sexton und Kollegen (2011) zeigten dabei, dass vor allem Exekutiveinschränkungen und eine verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit u.a. visuokonstruktive Defizite in der Altersdepression erklärten. Diese Annahme scheint auch im Lichte der oben diskutierten Befunde zur MMSE-Skala in der gesamten Depressionskohorte plausibel. Davon ausgehend wurden jedoch keine weiteren Analysen mit visuokonstruktiven Variablen durchgeführt, da diese nicht den Kern der untersuchten Hypothesen umfassten. Es könnte somit für weitere Auswertungen lohnenswert sein deren Ausprägung zwischen verschiedenen depressiven Subgruppen zu vergleichen und diese in Bezug auf Maße der Exekutivfunktion zu setzen. Für die Untersuchung der vorliegenden Hypothesen war diese jedoch nicht von Belang.

Nimmt man nun entsprechend der Befunde von Sexton et al (2011) an, dass der Befund des primären Faktors der Visuokonstruktion in den depressiven Untersuchungskohorten auf Exekutiveinschränkungen bzw. psychomotorischer Verlangsamung basiert, lässt sich auch die Zusammensetzung des Faktors der Exekutivfunktion erklären. Dieser ist in dieser Stichprobe älterer Depressiver lediglich auf die Variablen des TMT beschränkt. Er spiegelt spezifischer die visuomotorische Geschwindigkeit und kognitive Flexibilität bzw. Aufmerksamkeitslenkung wieder.

Sprachgeschwindigkeit hingegen lud bei der depressiven Stichprobe nicht unspezifisch auf den Exekutivfaktor, was für eine höhere Spezifität der Sprache bzw. des Exekutivfaktors bei Depressiven spricht. Die Variablen des Gedächtnisfaktors beschränkten sich im Vergleich zur Gesamtstichprobe spezifisch auf Funktionen des verzögerten Abrufs, was ebenfalls für eine größere Spezifität und Differenziertheit dieser Funktionseinschränkungen in der Depressionsstichprobe spricht.

### *Fazit*

Die Stichprobe war ungeeignet für eine Faktorenanalyse, da diese zu wenig systematische Varianz aufweist. Entsprechend wurden keine der extrahierten Faktoren für weitere Analysen herangezogen. Dennoch lassen sich die postulierten Funktionen der Exekutive und des Gedächtnisses (nach Rapp et al, 2005) neben anderen finden. Auf diese Faktoren laden in der depressiven Stichprobe spezifisch der direkte und verzögerte Abruf bzw. die Maße des TMT. Diese Maße scheinen also für die depressiven Kohorten besonders distinktiert zu sein. Daher wird angenommen, dass sich die genannten Einzelvariablen besonders dafür eignen die postulierten Defizitmuster aufgrund der depressionsassoziierten Pathomechanismen abzubilden. Entsprechend wurden für weitere Untersuchungen die am besten unterscheidbaren Variablen der Exekutivfunktionen (TMT B und B/A) und Gedächtnisfunktionen (Wortliste direkter und verzögerter Abruf) verwendet. Diese wurden jedoch nicht zu einem einzelnen Faktor zusammengefasst, sondern gingen getrennt in die Analyse ein. Damit sollte der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die Daten, entsprechend der Ergebnisse der Faktorenanalyse, nicht genug spezifische Varianz aufweisen, um die innere Konsistenz eines Gedächtnis- bzw. Exekutivfaktors zu garantieren.

## 7.2 Clusteranalyse und Varianzanalyse

Die beiden Verfahren zielen auf unterschiedliche Art und Weise auf die gleiche Kernfragestellung ab. Die Hypothesen bezüglich unterschiedlicher Pathomechanismen bei der Altersdepression sind hier nochmals dargestellt, bevor auf die Befunde eingegangen wird.

### *Hypothesen zu kognitiven Profilen der depressiven Subgruppen*

#### I. Hypothese:

Ältere Personen mit einer early-onset Depression sollten aufgrund der Atrophie hippocampaler Strukturen (z.B. durch neurotoxische Effekte bei der Entgleisung der HHN-Achse) primäre Gedächtniseinschränkungen aufweisen.

#### II. Hypothese:

Ältere Personen mit einer late-onset Depression und vermehrten cerebrovaskulären Risikofaktoren (vaskuläre Depression) sollten vor allem Einschränkungen der Exekutivfunktionen aufweisen, da hierbei Ursachen in Störungen der frontalen und subkortikalen Hirnstrukturen vermutet werden.

#### III. Hypothese:

Personen mit einer late-onset Depression und ohne vaskuläre Risikofaktoren könnten eine Risikogruppe für eine neurodegenerative Erkrankung z.B. des Alzheimertypus darstellen. Damit sollten vor allem die Häufung anderer Risikofaktoren (wie Zugehörigkeit zu Risikogruppen) und entsprechende kognitive Defizite verbunden sein.

### 7.2.1 Clusteranalyse

Vorab wurde bereits dargestellt, dass die explorative Faktorenanalyse erste Anhaltspunkte für das Vorhandensein übergeordneter kognitiver Funktionen lieferte, welche die Einzelleistungen aus dem Spektrum des verbalen Gedächtnisses und Exekutivfunktionen beeinflussen. Hierbei wurden einzelne Variablen zu Faktoren zusammengefasst, welche übergeordnete kognitive Funktionen und damit auch zugrunde liegende neurobiologische Korrelate widerspiegeln sollten.

Eine explorative Clusteranalyse versucht Personen, anhand der relevanten Eigenschaften, also kognitiven, demographischen und biologischen Variablen, zu ähnlichen Personengruppen zusammenzufassen. Der Grundgedanke in Hinblick auf die

oben genannten Hypothesen war hierbei, dass sich Personen, bei denen ähnliche neuropathologischen Veränderungen in den neuronalen Netzwerken und somit auch kognitiven Defizite vorliegen, zu den gleichen Clustern zusammenfügen lassen. Die postulierten neuropathologischen Prozesse sollten sich als Ergebnis der Clusteranalyse dergestalt finden lassen, dass die einzelnen, gefundenen Cluster respektive Personengruppen die angenommenen Defizitmuster (bspw. Exekutivfunktionsstörung) zusammen mit den entsprechenden relevanten Risikofaktoren (bspw. kardiovaskuläres Risiko) und assoziierten Variablen (bspw. Late-onset Depression) aufweisen.

Da sowohl das Alter als auch das Auftreten einer depressiven Episode (in der Vergangenheit) von großer Bedeutung für neuropathologisch Prozesse sein sollten (Ownby et al 2006), wurden neben der Gesamtstichprobe auch die Teilstichproben clusteranalytisch untersucht. Die Aufteilungen wurden nach den Kriterien des Auftretens einer depressiven Episode (Ja vs Nein) sowie nach einem Alterskriterium (jünger 60 Jahre vs 60 Jahre und älter) vorgenommen. Tabelle 7.2 fasst hierbei die gefundenen Typisierungen zusammen.

**Tabelle 7.2**

Zusammenfassung der Clustertypisierungen; Aufgeschlüsselt ist die Typisierung der Personen der Clusteranalyse der jeweiligen Stichprobe.

Stichprobe	Clusterinhalte der Cluster					
	I	II	III	IV	V	VI
Gesamtstichprobe	Kognitiv Beeinträchtigt	Depressive	Hyposmiker	Gesund	---	---
Alterskohorte <60	Gesund	Visuokonstruktiv/ mnestisch Beeinträchtigte	Exekutiv Beeinträchtigte	Depressive	---	---
Alterskohorte 60+	Exekutiv Beeinträchtigt	Hochleistungsfähige Gesunde	Visuokonstruktives Gedächtnis Beeinträchtigte	durchschnittliche Gesunde	Depressive	Kognitiv stark Beeinträchtigt
Depressive	Kognitiv beeinträchtigte Depressive	Vollremittierte Depressive	Kognitiv intakte aktuell Depressive	---	---	---
Nicht-Depressive	Junge Gesunde	Ältere Gesunde	leicht Beeinträchtigte (mnestisch und visuokonstruktiv)	---	---	---

Grundsätzliche konnte festgestellt werden, dass die Stichprobe für die vorgenommene Analyse gut geeignet war, da das Heterogenitätsniveau  $\phi$  in allen Substichproben mehr als ausreichend war. Jedoch wurde bereits dargestellt, dass die Auswahl der zu ziehenden Cluster aus Gründen der Interpretierbarkeit nicht gemäß der *stopping-rule* getroffen werden konnte. Vielmehr wurde eine Entscheidung durch die sinnvolle Kombination der *stopping-rule* (als Kriterium für die grundsätzliche Eignung der Stichprobe), dem *elbow*-Kriterium (als visuelle Richtlinie bezüglich dem Verlauf der Fehlerquadratsummen) und der hypothesengeleitet zu erwartenden Clusteranzahl getroffen. Dies mag eine Schwäche der Analyse und der weitergehenden Interpretation darstellen, im Lichte der Befunde erscheint die Wahl jedoch zumindest teilweise geglückt.

Ein Kernbefund ist es, dass die Auswahl der Stichprobe für die Strukturierung der auffindbaren Cluster entscheidend ist. Im Gegensatz zu den Befunden der Faktorenanalyse, bei der beispielsweise die gefundenen Faktoren der Nicht-Depressiven und der Gesamtstichprobe einander entsprachen, sind hier aufgrund der speziellen Methodik und der Auswahl der Clusteranzahl keine Effekte auf Basis der „Hauptlast“ der Stichprobe zu beobachten. Beispielsweise würde sich die Struktur der Gesamtstichprobe nicht zwangsläufig in Analysen wiederfinden, bei denen nur eine Substichprobe aktuell Depressiver ausgeschlossen wurde. Vielmehr bestimmt jede herangezogene Stichprobe die auffindbaren Cluster, da sich jeweils neue „ähnlichste“ Gruppen ergeben, die sich hinsichtlich der eingegangenen Variablen immer neu zusammengruppieren. Zudem wurde entsprechend der Heuristik aus belastbaren Werten, visuellen Analysen und den zu erwartender Subgruppen immer eine unterschiedliche Anzahl an Clustern bei den einzelnen Stichproben gezogen. Die Gesamtstichprobe wurde somit in vier Cluster aufgeteilt, die Stichprobe der Nicht-Depressiven dahingegen in drei. Entsprechend ist jede Clusterbildung inhaltlich immer nur für die herangezogene Stichprobe gültig und es lassen sich nur bedingt Vergleiche zwischen den Clustertypisierungen verschiedener Stichprobe ziehen.

*Gesamtstichprobe*

So fanden sich in der Gesamtstichprobe 4 Cluster, welche inhaltlich als kognitiv Beeinträchtigte, Depressive, Hyposmiker und Gesunde bezeichnet werden können. Hierbei sieht man, dass sich bei diesem groben Raster der Gesamtstichprobe relativ gut abgegrenzte e Probandengruppen trennen lassen.

Das Cluster 1 umfasst jene, die eine kognitive Beeinträchtigung unabhängig von den Risikofaktoren des Hyposmie und Depression aufweisen. Dabei sind neben Defiziten im Gedächtnis und leichten Exekutivfunktionsstörungen vor allem die visuokonstruktiven Fähigkeiten beeinträchtigt. Besonderheiten ließen sich in Form einer Erhöhung des Serummarker des A $\beta$ -42 finden, was mit einem erhöhten Risiko für eine AD einhergeht. So fanden Song et al (2011) in einer Metaanalyse von Longitudinalstudien, dass eine erhöhte A $\beta$ -40 und A $\beta$ -42-Konzentration im Serum mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der AD-Konversion einhergeht, aber dass das Verhältnis A $\beta$ -42/40 jedoch keine Vorhersagekraft hat. Dabei variieren laut Song et al (2011) die gemessenen A $\beta$ -42-Konzentration der Personen, die zu einer AD konvertieren, zum Baseline- Zeitpunkt zwischen 17,3- 82,4. Ein Grund hierfür sind Unterschiede in den angewandten Messverfahren, welche lediglich einen Vergleich innerhalb der einzelnen Studien zulassen. Ein direkter Vergleich der gemessenen Konzentrationen zwischen den Studien ist somit nicht sinnvoll. Auch erscheint ein Vergleich zu den in der Metaanalyse berichteten gewichteten Mittelwertsunterschieden (WMD= weightedmeandifference) nicht zielführend, da hierbei Personen, die im Verlauf eine AD entwickelten, mit Solchen verglichen werden, die gesund blieben. Derartige Analysen sind bei dieser Längsschnittuntersuchung nicht möglich.

Darüberhinaus erscheint dieses Cluster für weitere Beobachtungen zudem interessant, als dass sich die kognitive Defizite ohne weitere assoziierte Risikomarker, wie Depressivität oder Hyposmie zeigen. Jedoch ist ein leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko feststellbar, welches einen kognitiven Abbau begünstigt. Es kann jedoch nicht der Anspruch erhoben werden, dass wirklich alle relevanten Variablen in ausreichendem Ausmaß bei der Analyse vorlagen, um die Annahme einer Gefährdung für Alzheimer Demenz weiter zu erhärten. So könnte in diesem Cluster z.B. eine Häufung familiärer bzw. genetischer Risikofaktoren vorliegen. Dies würde dann die Frage aufwerfen, unter welchen Bedingungen kognitive Defizite ohne



begleitende Risikofaktoren auftreten. Eine Frage die künftige Analysen klären könnten.

Das Cluster 2 der Depressiven, zeigt eine höhere Depressivität und somit erwartungsgemäß einen größeren Frauenanteil. Die kognitiven Defizite sind vor allem im Bereich des verbalen Gedächtnisses angesiedelt, es lassen sich jedoch auch Exekutivfunktionsstörungen finden. Zudem weist das Cluster einen erniedrigte A $\beta$ -42-Konzentration sowie ein höheres Verhältnis A $\beta$ -40/42 im Serum im Vergleich zu den anderen Clustern auf. Diese Befunde der Serummarker aber auch kognitiven Defizite scheinen zunächst kongruent mit denen der „amyloid-assoziierten“ Depression, wie sie von Sun et al (2008) postuliert wurden. Bei diesen lies sich die Subgruppe der „amyloid-assoziierten Depression“, mit ihren distinkten kognitiven Merkmalen, lediglich nach Ausschluss der Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko finden. In diesem Zusammenhang lassen sich auch die Befunde von Baba et al. (2011) heranziehen, welche ein höheres A $\beta$ -40/42-Verhältnisses und eine erniedrigte A $\beta$ -42-Konzentration im Serum bei aktuell depressiv Erkrankten im Vergleich zu Kontrollprobanden fanden. Sie brachten diesen Befund mit einer Stoffwechselveränderung des Gehirns bei einer akuten depressiven Episode in Zusammenhang. Dabei betrachteten sie jedoch lediglich eine Stichprobe von Personen mit einer early-onset Depression und argumentierten, dass der veränderte A $\beta$ -Metabolismus eine Erklärung für ein erhöhtes Demenzrisiko bei early-onset Depression bietet.

Vergleicht man die gefundenen Cluster der Gesamtstichprobe untereinander, so fällt auf, dass sich im Cluster der Depressiven, die Personen mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko finden lassen. Zudem lassen sich vornehmlich aktuell depressive Personen diesem Cluster zuordnen, ohne dass es eine spezifische Häufung von Personen mit einer early- oder late-onset Depression gibt. Im Lichte der oben aufgeführten Vorbefunde spricht dies für die Theorie von Baba et al (2011), dass eine aktuelle Depression in den Amyloidstoffwechsel des Gehirns eingreift und so die Entwicklung einer AD begünstigt. Dieser Mechanismus zeigt sich unabhängig vom Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer depressiven Episode. Zudem widersprechen diese Befunde denen von Sun et al (2008) einer „amyloid-assoziierte“ Depression, wie sie oben angesprochen wurde, da bei einer solchen mit einem verringerten kardiovaskulären Risiko zu rechnen ist. Vielmehr lässt sich

hypothetisieren, dass die gefundenen kognitiven Defizite der aktuellen depressiven Verstimmung geschuldet sind und Depressive zudem krankheitsbedingt stressassoziiert ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (vgl. bspw. Palsson&Skoog, 1997; Silva, Atlantis & Ismail, 2011) aufweisen.

In diesem Zusammenhang ist der Befund im Cluster 3 der Hyposmiker erwähnenswert. Diese definieren sich durch ein höheres Alter und deutliche Einschränkungen der Riechfähigkeit. Der Serummarker A $\beta$ -42 ist leicht erniedrigt. Es finden sich nur leichte Defizite in zwei kognitiven Domänen, den Exekutivfunktionen und in der Gehgeschwindigkeit. Insofern ist es überlegenswert, ob ein bloßer Alterseffekt bei der Geruchswahrnehmung (Hummel et al 2007) zu der Clusterbildung führte und kein besonders neuropathologisches Risiko vorliegt. Andererseits könnten die Defizite in den Exekutivfunktionen, die alters- geschlechts- und bildungskorrigiert in die Analyse eingingen, auch Hinweise auf vaskuläre Schädigungen frontaler Hirnfunktionen sein, jedoch weißt dieses Cluster das geringste kardiovaskuläre Risikoprofil auf, so dass eine bloßer Alterseffekt plausibler erscheint, dieser jedoch die exekutiven Defizite nicht erklärt..

Cluster 4 schließlich zeichnet sich als Gruppe der gesunden Mehrheit ohne besondere Defizite aus. Bei der Verteilung der Risikokohorten sind in Cluster 4 auch entsprechend am häufigsten unbeeinträchtigte Personen zu finden.

Insgesamt lassen sich die Risikogruppen der Hyposmiker, Personen mit einer Depression in der Vorgeschichte und Personen mit einer MCI sowie eine gesunde Majorität in der Clusteranalyse der Gesamtstichprobe wiederfinden. Dies ist nicht verwunderlich, da die eingehenden Daten der Neuropsychologie, Riechtestung, Depressionsmarker u.a. einen starken Fokus auf diese Bereiche legen. Dieser Befund spricht auch für die datengestützte Einteilung der Risikogruppen, wie sie vor der Clusteranalyse vorgenommen wurde. Jedoch lassen sich keine eindeutigen Hinweise anhand von Befundkonstellationen stärker physiologischer Variablen wie Abeta-Peptide und des kardiovaskulären Risikos für neuropathologische Mechanismen finden. Für eine verbesserte Aussagekraft wären ergänzend die familiären bzw. genetischen Risikomarker von Bedeutung. Diese wurden jedoch auch Platzgründen nicht mit in die Analyse genommen und sollen in zukünftigen Auswertungsschritten mit einfließen.

Weitergehend von der Untersuchung der Gesamtstichprobe wurden Clusteranalysen mit Substichproben durchgeführt, bei welchen erwartet werden kann, dass neuropathologische Prozesse bereits aufgetreten sind bzw. klarer hervortreten. Spezifischer handelt es sich hierbei um Personen mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber.

#### *Alterskohorten*

Dezidiertere Aussagen hinsichtlich der Bedeutung der einzelnen Cluster lassen sich beim Blick auf die Alterskohorten treffen. Dabei lässt die **Stichprobe** der Personen **unter 60 Jahren** zunächst jedoch wenig Differenzierung anhand fehlender neuropathologischer Veränderungen erwarten, da in der Altersspanne von 50 bis 60 Jahren entsprechende pathologische Prozesse normalerweise noch keinen bedeutsamen Ausprägungsgrad erreichen. Entsprechend findet sich bei der jüngeren Stichprobe in Cluster 1 eine Population Gesunder, die kognitive Bestleistungen erzielten. Die übrigen Cluster lassen sich anhand spezifischer Defizite im visuokonstruktiv/mnestischen Bereich (Cluster 2) und bei den Exekutivfunktionen (Cluster 3) trennen. Bei letzteren sind auch Gedächtnisdefizite erkennbar. Cluster 4 schließlich umfasst aktuell Depressive, mit isolierten exekutiven Defiziten. Diese lassen sich am ehesten durch die aktuelle depressive Verstimmung im Sinne einer psychomotorischen Verlangsamung (Veiel 1997; Bhalla et al 2006) erklären. Gedächtnisdefizite sind bei diesen nicht zu beobachten, was das Postulat einer neurotoxischen Schädigung hippocampaler Strukturen aufgrund anhaltender erhöhter Cortisolkonzentration bei diesen jüngeren Depressiven zumindest fraglich macht. Da diese Stichprobe für die Beantwortung der auf neurodegenerative Prozesse gerichteten Hypothesen wenig relevant ist und sich auch keine entsprechenden Hinweise finden lassen, wird hier keine vertiefte Diskussion vorgenommen.

Betrachtet man dahingegen die Stichprobe der Personen mit einem **Alter von 60 Jahren und darüber**, bei denen bereits mehr neuropathologische Veränderungen erwartet werden können, zeigt sich ein differenzierteres Muster. In Cluster 2 und Cluster 4 sind die gesunden Älteren verortet, wobei erstere eine besonders hohe kognitive Leistung aufweisen. Dabei erscheint es paradox, dass erhöhte Werte von A $\beta$ -40 im Serum und ein entsprechend erhöhtes Verhältnis von A $\beta$ -40/42 in Cluster 2

gefunden werden, da diese ein hohes kognitives Leistungsniveau aufweisen und eine entsprechend erhöhte Abeta-Konzentration in der Literatur mit einem erhöhten AD-Risiko verknüpft ist (Schneider et al 2009). Dabei beschreiben Song et al (2011) den Anstieg von  $\beta$ -Amyloid im CSF bzw. entsprechend im Serum als mit einem gesunden Alterungsprozess assoziiert und bringen erst den Abfall des solchen mit einem pathologischen Prozess in Verbindung. Jedoch berichten diese von einem Anstieg von A $\beta$ -40 und A $\beta$ -42 bei einem gleichbleibenden Verhältnis der beiden. Zudem zeigt sich, dass Personen, die zu einer AD konvertieren, auch im Vorfeld bereits eine erhöhte A $\beta$ -Konzentration aufweisen. Die Personen der einzelnen Cluster unterscheiden sich jedoch nicht signifikant in ihrem Alter. Im Fall von Cluster 2 ist es also fraglich inwieweit die gesteigerte A $\beta$ -40-Konzentration bei diesen kognitiv gänzlich unbeeinträchtigten Personen zu interpretieren ist. Hinzu kommen die Befunde einer leichten Beeinträchtigung des Riechvermögens bei Personen in Cluster 2, jedoch ohne, dass ein Alterseffekt angenommen werden kann, da keine signifikanten Altersunterschiede feststellbar waren. Den beiden Positivbefunden der Risikomarker des Riechvermögens und der A $\beta$ -Konzentration steht also ein besonders gut erhaltenes kognitives Leistungsniveau gegenüber, so dass die Befunde insofern interessant sind, als sich hier prodromale Symptome noch vor dem Auftreten kognitiver Defizite abzeichnen könnten. Hier muss sich zeigen, welchen prädiktiven Wert die genannten Biomarker aufweisen. Darüber hinaus könnten weitergehende Analysen in Hinblick auf die Familienanamnese bzw. die genetischen Eigenschaften Hinweise erbringen, inwiefern ein erhöhtes genetisches Demenzrisiko vorliegt. Zudem wird die angestrebte Längsschnittuntersuchung Erkenntnisse zum möglicherweise erhöhten Konversionsrisiko zu einer Demenz erbringen.

Cluster 1 lässt sich durch dezidierte Defizite in Exekutivfunktionen abgrenzen, wobei auch leichte Beeinträchtigungen des verbalen Gedächtnisses zu beobachten sind. Hinzu kommen deutlich unterdurchschnittliche Leistungen bei der Geruchswahrnehmung, ein erniedrigter Konzentration von A $\beta$ -42 und ein deutlich erhöhtes Verhältnis A $\beta$ -40/42. Eine leicht gesteigerte Depressivität rundet das Bild ab, welches anhand der Häufung von Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz nahelegt, wie sie Sun et al (2009) als amyloid-assoziierte Depression beschreiben. Jedoch ist das kognitive Leistungsprofil mit der Betonung exekutiver und nur geringermnestischer Defizite nicht typisch für die

zunächst hippocampal verorteten Defizite einer AD, sondern lässt vielmehr in Richtung einer Schädigung frontaler (sub-)kortikaler Strukturen denken, wie sie sich eher im Vorfeld einer VD zeigen. Die Befunde zur Amyloidkonzentration sind auch mit denen von Baba et al (2011) vereinbar. Jedoch zeigen die Personen dieses Cluster kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, dafür aber eine gering ausgeprägte Depressivität, welche auf ein Residuum kognitiver Defizite im Rahmen einer (teil-)remittierten Depression hinweisen könnte. Eine nachträgliche Analyse (nicht berichtet) zeigte, dass lediglich 26% dieses Cluster der Depressionskohorte zugeordnet werden können, was nicht der Theorie eines Residuums entspricht. Insofern muss in der Verlaufsbeobachtung überprüft werden, ob dieses Cluster eine besondere Risikogruppe einer dementiellen Entwicklung darstellt. Ebenfalls sollte weiterführend das Vorhandensein genetischer Risikomarker geprüft werden.

Die Personen in Cluster 3 zeichnen sich lediglich durch ein definiertes Defizit im visuokonstruktiven Gedächtnis aus und können so für die diskutierte Fragestellung als weniger relevant ausgeklammert werden.

Dahingegen sind in Cluster 5 Personen mit einer aktuell stärkeren depressiven Verstimmung verortet. Diese zeigen starke Defizite der semantischen Flüssigkeit sowie leichtere im verbalen Gedächtnis und den Aufgaben der Bewegungsmessung. Dies lässt sich als primäre psychomotorische Verlangsamung und Einschränkung der Exekutivfunktionen in der Depression im Sinne der Ergebnisse von Sexton und Kollegen (2011) interpretieren. Die leicht erhöhte A $\beta$ -40-Konzentration im Serum weist leichte Parallelen zu dem statistisch grenzwertigen Befund von Sun et al (2008) auf, welche eine amyloid-assoziierte Depression als Prodrom einer Alzheimer Demenz postulierten. Jedoch fanden sich bei den gesamten Clustern der Personen mit einem Alter von 60 Jahren und darüber keine Unterschiede hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos. Die Befunde einer erniedrigten A $\beta$ -42-Konzentration sowie einem erhöhten Verhältnis A $\beta$ -40/42 bei Personen mit einer aktuellen depressiven Verstimmung, wie sie Sun et al (2008) und Baba et al (2011) fanden, und die sich auch in Cluster 2 der Gesamtstichprobe abbildeten, lassen sich im Cluster 5 nicht finden. Dies wirft die Frage auf, warum dieses Cluster einer kleinen Subkohorte (N= 40) von aktuell depressiven Personen mit einem Alter von 60 Jahren und darüber nicht die zu erwartenden veränderten Amyloid-Konzentrationen im Serum aufweist. Baba et al (2011) machten vergleichbare Beobachtungen an Stichproben verschiedenster

Altersstufen (auch bei über 65 Jährigen). Sie konzentrierten sich dabei jedoch auf Personen mit einer early-onset Depression, wobei im aktuell diskutierten Cluster 5 neben Gesunden (N= 11) sowohl Personen mit einer early-onset (N= 18) als auch late-onset (N=11) Depression vertreten waren. Es erscheint so, als ob die Personen dieses Clusters zwar mit der Literatur vergleichbare kognitive Defizite, jedoch nicht die zu erwartende A $\beta$ -Serumkonzentration aufweisen. Die aktuelle depressive Verstimmung hat also bei dieser Substichprobe nicht die Assoziation mit dem Amyloidstoffwechsel, wie ihn Baba et al (2011) fanden. Von methodischer Seite einer Clusteranalyse betrachtet, gruppieren sich in Cluster 5 wahrscheinlich Personen mit ähnlichen kognitiven Defiziten, welche teilweise durch die aktuelle depressive Verstimmung bzw. psychomotorische Verlangsamung erklärt werden, teilweise aber auch eine gesunde Subkohorte betrifft. Somit scheint es in der Substichprobe keine geteilte, zu Grunde liegende Neuropathologie zu geben, welche sich eindeutig in entsprechenden Biomarkern widerspiegelt. Eine weitere Analyse genetischer Risikofaktoren und weitergehender biologischer Marker könnte diese Annahme untermauern.

Abschließend finden sich in Cluster 6 Personen mit bereits sehr starken Defiziten im Bereich des verbalen Gedächtnisses, der Visuokonstruktion und Bewegungsvariablen sowie einem klinisch relevant erniedrigtem MMSE. Hinzu kommen noch besondere Einschränkungen der Riechfähigkeit. Bei diesen Personen liegen evtl. schon erste pathologische Veränderungen im Sinne einer präklinischen dementiellen Entwicklung vor. In diesem Kontext erscheint die erniedrigte A $\beta$ -Konzentration widersprüchlich. Nimmt man jedoch an, dass bei den Personen dieses Clusters ein dementieller Abbau bereits begonnen hat, bieten Song et al (2011) hierzu eine Erklärung. Sie gehen davon aus, dass es zunächst zu steigenden Produktion von Amyloid-Peptiden mit dem Alter kommt, wobei eine dementielle Entwicklung mit einer nochmals erhöhten Amyloid-Konzentration assoziiert ist. In einem weiteren Schritt hin zu einer dementiellen Entwicklung kommt es jedoch zu einem Versagen der Abbauprozesse des Gehirns, so dass es zu einer vermehrten Plaqueablagerung kommt, was sich in einem verminderten Abtransport und somit geringeren Konzentration im Serum niederschlägt. Insofern stellen die Personen des Clusters 6 eventuell eine Substichprobe von Personen dar, bei welchen der Abtransport von Amyloid-Peptiden aus dem Gehirn pathologisch gestört ist. Damit hätten diese das höchste Risiko einer Konversion hin zu einer Demenz. Diese Vermutung wird durch den Befund gestützt,

dass fast 50% der Substichprobe die Kriterien einer MCI erfüllt. In der Verlaufsbeobachtung müsste geprüft werden, inwieweit die gemachten Annahmen zum erhöhten Konversionsrisiko korrekt sind.

*Zusammenfassend* lässt sich sagen, dass für die Stichprobe von Personen mit einem Alter von 60+ zunächst der Zusammenhang zwischen Depressivität, Kognition und der Serumkonzentration von  $\beta$ -Amyloid diskutiert wurden, jedoch aufgrund mangelnder Unterschiede kein Einfluss vaskulärer Risikofaktoren sichtbar war. Es fanden sich eher widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Amyloidkonzentration im Serum und der aktuellen Depressivität. Hierbei konnten die postulierten Zusammenhänge evtl. deshalb nicht gefunden werden, da bei der Clustereinteilung gesunde und aktuell depressive Personen anhand ähnlicher kognitiver Defizitprofile zusammengefügt wurden, evtl. ohne dass eine spezifische Neuropathologie dem zugrunde lag.

Betrachtet man dahingegen die Cluster mit Personen ohne eine aktuelle depressive Symptomatik zeigten sich bei kognitiv hochleistungsfähigen Personen mit Riechstörungen stark erhöhte Werte im der Abeta-Konzentration im Serum, wohingegen kognitiv stark Beeinträchtigte eine erniedrigte Konzentration aufweisen. Dies gibt Anlass in Folgeuntersuchungen ein stärkeres Gewicht auf die Beobachtung der Verläufe der Amyloidkonzentration im Serum zu legen, auch in Anbetracht der Vorbefunde mit zunächst starkem Anstieg und dann Abfall der Amyloidkonzentration in Zusammenhang mit der Entwicklung einer AD-Pathologie (Song et al 2011). Zusätzlich gilt es familiäre bzw. genetische Risikofaktoren einzubeziehen.

Eine mögliche Problematik der Clusteranalyse bei Personen mit einem Alter von 60 Jahren und darüber kann jedoch auch sein, dass vaskuläre Risikofaktoren nur unzureichend in die Analyse einfließen, diese jedoch gerade im späteren Lebensalter an Bedeutung zunehmen. Dabei war die Erfassung kardiovaskulären Risikos in der TREND-Studie nicht umfassend gegeben und aus zeitökonomischen Gründen nicht möglich. Darüberhinaus muss generell festgehalten werden, dass genetische Risikofaktoren in den vorliegenden Untersuchungen nur unzureichend berücksichtigt wurden. Die Hypothesen bezüglich Subgruppen der Altersdepression mit spezifischen zu Grunde liegenden Neuropathologien konnten nicht bestätigt werden. Dieser

Umstand mag jedoch auch des nicht im ausreichenden Maß vorhandenen Datenmaterials in Bezug auf Genetik und kardiovaskulärem Risiko geschuldet sein.

### *Depressionsstichprobe*

Betrachtet man zunächst die weitaus größere Stichprobe aller **Personen ohne eine depressive Episode** in der Vorgeschichte, lassen sich insgesamt drei Cluster identifizieren. Das erste Cluster zeichnet sich durch eine Häufung etwas jüngerer Personen aus, welche in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen (verbales Gedächtnis, semantische Flüssigkeit und Exekutive) deutliche bessere Leistungen zeigen, zudem ein bessere Riechleistung und im Vergleich die niedrigsten Depressionswerte aufweisen. Es handelt sich im Grunde um die Gruppe der „jungen Gesunden“, welche aufgrund des niedrigeren Alters auch ein besseres Riechvermögen aufweisen. Die bessere kognitive Leistungsfähigkeit stellt aufgrund der Alters- und Bildungsnormierung dieser Werte keinen Alterseffekt dar und lässt sich auch nicht durch die geringfügig geringere Depressivität erklären. Vielmehr scheint die Subkohorte besonders leistungsfähige junger Probanden zu enthalten.

Ähnlich sind im Cluster 2 teilweise ebenfalls kognitiv hochleistungsfähige (Visuokonstruktion) Personen gesammelt, welche aber einen höheren Altersdurchschnitt aufweisen. Diese grenzen sich neben kognitiv guter Funktion auch durch erniedrigte Werte der Serumkonzentration von A $\beta$ -42 vom dritten Clustern ab, wobei die Serumkonzentration von Cluster 1 im mittleren Bereich zwischen den beiden anderen Clustern liegt.

Cluster 3 zeichnet sich durch distinkt schlechtere Leistung im visuokonstruktiven und mnestischen Bereich aus. Diese Momentaufnahme lässt sich mit der bereits viel diskutieren Annahme (Song et al 2011) in Einklag bringen, dass höhere Amyloidkonzentrationen mit einem erhöhten AD-Risiko und somit einem evtl. schon beginnenden kognitiven Abbau verbunden sind. Andere mögliche Frühmarker wie Riechleistung und Depressivität zeigen dahingegen keine Unterschiede zwischen den Clustern 2 und 3. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass die Depressionskohorte eine große Anzahl hyposmischer Personen umfasst und die nicht-depressive Stichprobe damit eine „künstlich“ risikoärmere Stichprobe darstellt. Nichtsdestoweniger könnten Informationen zum genetischen Risiko zusätzliche Informationen für eine bessere Einschätzung dieses Clusters liefern, welche in spätere



Analysen einfließen sollten. Wiederum verspricht die Betrachtung dieser Subkohorte keine relevanten Befunde in Bezug auf die gemachten Hypothesen, weshalb auf eine eingehendere Diskussion verzichtet wird.

Betrachtet man nun die drei extrahierten Cluster der **Stichprobe mit einer depressiven Episode** in der Vorgeschichte, zeigt sich ein inkonsistentes Bild. Alle drei Cluster unterscheiden sich anhand des Ausmaßes ihrer Depressivität distinkt voneinander. Im ersten Cluster weisen die Personen eine leichte depressive Verstimmung auf, in Kombination mit deutlich schlechterer Leistung im verbalen Gedächtnis, der Visuokonstruktion und Exekutivfunktionen. Auch eine leicht verringerte Gehgeschwindigkeit und ein geringeres allgemeines kognitives Leistungsniveau (MMSE) im Vergleich zu Cluster 2 lassen sich beobachten. Die gemachten Beobachtungen legen am ehesten den Schluss nahe, dass die Personen des Clusters 1 eine teilweise remittierte Depression aufweisen mit jedoch persistierenden kognitiven Einschränkungen. Dies ist vergleichbar mit den Befunden von Preiss et al (2009) bei einer Stichprobe (teil-)remittierter Depressiver, die ein ähnliches Spektrum persistierender kognitiver Defizite feststellen. So findet sich auch hier eine diffuse allgemeine Einschränkung der Hirnfunktion im Sinne von Veiel (1997). Für diese Einschätzung spricht auch, dass das mittlere Ausmaß der Einschränkung nicht klinisch relevant ist und sich in den Risikomarkern der Riechleistung, des vaskulären Risikos und der Amyloidkonzentration keine distinkten Unterschiede zeigen.

Im Vergleich hierzu umfasst Cluster 2 Personen, die keine klinisch relevante Depressivität aufweisen und in den kognitiven Maßen im Vergleich keine Auffälligkeiten zeigen. Eher zeigen Personen des zweiten Clusters einen niedrigeren A $\beta$ -40-Serumkonzentration sowie eine etwas höhere Gehgeschwindigkeit. Man könnte vermuten, dass dieses Cluster Personen umfasst, die lediglich eine oder nur wenige depressive Episoden hatten und vollständig remittiert sind. Leider standen die Daten zu Häufigkeit, Schwere und Dauer der depressiven Episode(n), um diesen Verdacht zu verifizieren, nicht vollständig oder zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung.

Weitaus interessanter ist die Tatsache, dass die Personen des Clusters 3 eine deutliche angehobene Depressivität mittlerer Schwere aufweisen ohne klar umzeichnete kognitive Defizite zu haben. Eine Einzelbefund ist eine im Vergleich zu

Cluster 1 bessere Exekutivleistung im Verhältnis TMT B/A. Auffällig ist die erhöhte A $\beta$ -40-Konzentration im Serum. Diese lässt sich aber nicht als amyloid-assoziierte Depression interpretieren, wie sie Sun und Kollegen (2009) beschreiben. Hierzu fehlen die deutlichen kognitiven Defizite und ein Absinken der A $\beta$ -42-Konzentration bzw. einer entsprechenden Veränderung des Verhältnisses von A $\beta$ -40/42. Die Befunde von Baba et al (2011), welche in verschiedenen Altersgruppen ein erhöhtes Verhältnis von A $\beta$ -40/42 bei Depressiven unterschiedlicher Altersstufen fanden, basieren tendenziell auf einem Abfall der A $\beta$ -42-Konzentration, weshalb man deren Argumentationslinie, einer Veränderung der Amyloidstoffwechsels im Gehirn bei einer akuten Depression, in dieser Weise ebenfalls nicht folgen kann. Vielmehr ist denkbar, dass dieses verhältnismäßig kleine Cluster (N= 37) eine besondere Risikogruppe für eine dementielle Entwicklung im Sinne der AD darstellt, wie Song und Kollegen (2011) sie beschreiben. Diese finden einen Anstieg der A $\beta$ -40-Konzentration im Serum als Prädiktor einer Alzheimerdemenz. Jedoch weisen 81% (N= 30) des Clusters 3 eine early-onset-Depression auf, was nicht der Hypothese einer Depression als Prodrom einer dementiellen Entwicklung entspricht, sondern vielmehr an die lebensgeschichtliche Depression als Risikofaktor einer dementiellen Entwicklung denken lässt. Dies wirft jedoch die Frage auf, welche distinkten Merkmale dieses Cluster von den anderen Clustern von Personen mit einer Depression in der Vorgeschichte unterscheidet und welchen Einfluss die aktuell erhöhte Depressivität nimmt. Hierzu könnten Analysen zur Schwere und Häufigkeit depressiver Episoden als auch genetischen Risikofaktoren Aufklärung geben. Diesen Daten lagen aber zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht vor. Weiterhin ist fraglich, warum in Hinblick auf ein potentiell erhöhtes dementielles Risiko wie auch eine erhöhte Depressivität keine aktuellen kognitiven Defizite bestehen.

Allen Clustern ist jedoch gemein, dass weder Alter beim Auftreten der ersten depressiven Episode, der Riechleistung, dem vaskulären Risiko noch anderen hypothetisierten Risikofaktoren nennenswerte Unterschiede zwischen den beschriebenen Clustern gefunden wurden und somit die hypothetisierte Differenzierung anhand von zugrundeliegenden Psychopathologien nicht in zwingendem Maße möglich war.

### *Zwischenfazit der Clusteranalyse*

Mittels der teilweise induktiven, teilweise deduktiven Methode der Clusteranalyse haben sich die postulierten Subtypen der Altersdepression mit einer early- bzw. late-onset-Depression nicht differenzieren lassen. Auch wurde nicht innerhalb jedes analysierten Clusters der Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von  $\beta$ -Amyloid und aktueller Depressivität gefunden. Bei der Analyse der Gesamtstichprobe waren zunächst Personen mit einem kognitiven Defizit und einer Erhöhung der A $\beta$ -42-Serumkonzentration abgrenzbar, welche eine besondere Gefährdung für die Entwicklung einer AD aufweisen könnten. Zudem schienen die Befunde des Clusters mit depressiven Personen eher die Ergebnisse von Baba et al (2011) zu replizieren, welche ein Absinken der A $\beta$ -42-Serumkonzentration verbunden mit einem entsprechenden Anstieg des Verhältnisses A $\beta$ -40/42 aufgrund einer nicht näher umschriebenen Veränderung des Abeta-Metabolismus während einer Depression postulierten.

Dagegen sind bei der Stichprobe der Personen mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber die Befunde bereits uneinheitlich. Sowohl lies sich eine Stichprobe von kognitiv Hochleistungsfähigen mit erhöhten Konzentrationen von A $\beta$ -40 und A $\beta$ -40/42 finden, als auch kognitiv stark Beeinträchtigte mit einer erniedrigten A $\beta$ -40-Konzentration. Bei den depressiven Clustern wies Eines eine erwartungsgemäß niedrigere A $\beta$ -42-Konzentration auf, jedoch auch isolierte exekutive und mnestiche Defizite, welche weder mit einer globalen psychomotorischen Verlangsamung bei einer depressiven Störung noch mit einer alzheimerspezifischen Frühsymptomatik vereinbar sind. Das andere, noch stärker von Depression betroffene Cluster zeigt depressionstypisch globale kognitive Defizite einer psychomotorischen Verlangsamung, jedoch eine nicht erwartungsgemäß leicht höhere Konzentration von A $\beta$ -40.

Betrachtet man die Ergebnisse der Clusteranalyse der Personen mit einer depressiven Episode in der Vorgeschichte ist das Bild noch uneinheitlicher. Das Cluster der Personen mit einer aktuell nur leichten depressiven Verstimmung zeigt die schwersten kognitiven Beeinträchtigungen, wohingegen das scheinbar noch schwerer von depressiven Symptomen betroffene Cluster kaum kognitive Defizite aufweist, jedoch eine erhöhte A $\beta$ -40-Konzentration. Das Cluster der in ihrer Symptomatik

remittierten Depressiven wiederum weißt eine erniedrigte A $\beta$ -40-Konzentration auf. Bei keinem der Cluster konnten dahingegen Unterschiede beim zerebrovaskulären Risiko, der Riechleistung oder der Konzentration von A $\beta$ -42 festgestellt werden. Diese Befunde entsprechen also weder den Hypothesen noch spezifischen Vorbefunden in diesem Bereich.

Insgesamt ist die Befundlage in Bezug auf Serummarker, Depressivität und kognitive Defizite nicht eindeutig und wirft Fragen der Kausalitätsrichtung auf. Kognitive Defizitprofile waren selten dezidiert ausgeprägt und nicht mit anderen Risikofaktoren des vaskulären Risiko oder der Geruchsleistung assoziiert. Oftmals kann aufgrund fehlender Zusatzinformation bezüglich der Häufigkeit und Schwere depressiver Episoden keine weitere Einschätzung zu sogenannten Dosiseffekten unterschiedlicher Häufigkeit und Schwere der Episoden bei depressiven Störungen getroffen werden. Darüber hinaus konnten nur Vermutungen in Hinblick auf die Verlaufsbeobachtung geäußert werden. Auch ist deutlich geworden, dass die  $\beta$ -Amyloide als Serummarker von noch ungeklärtem Nutzen sind. So scheinen Sun et al (2009) in ihrer Arbeit dazu zu tendieren diesen als trait-marker zur Differenzierung einer Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz innerhalb einer Stichprobe von Depressiven zu sehen. Dahingegen verweisen Baba et al (2011) auf eine nicht weiter erklärte Beeinflussung des Amyloid-Metabolismus im Rahmen depressiver Episoden. Demnach käme der Amyloidkonzentration im Serum auch die Eigenschaft eines state-markers zu, welcher mit der Ausprägung der depressiven Episode variiert. Der Fokus dieser beiden Arbeiten liegt jedoch auf der Konzentration des Markers A $\beta$ -42, welcher bei Sun et al (2009) erhöht ist und bei Baba et al (2011) tendenziell eine Erhöhung des Verhältnisses A $\beta$ -40/42 hervorruft.

Song et al (2011) schreiben bei der Prädiktion und dem Verlauf einer AD der Serumkonzentration des  $\beta$ -Amyloids beide Eigenschaften zu. So finden sich einerseits erhöhte Konzentration beider  $\beta$ -Amyloidpeptide 40 und 42 in der präklinischen Phase, andererseits beschreiben sie einen Abfall deren Konzentration in der klinischen Phase.

Aufgrund der vielfältigen und unübersichtlichen Befundlage soll versucht werden in Abbildung 7.1 den Zusammenhang zwischen  $\beta$ -Amyloid und Depression mit seinen verschiedenen Implikationen zu skizzieren.

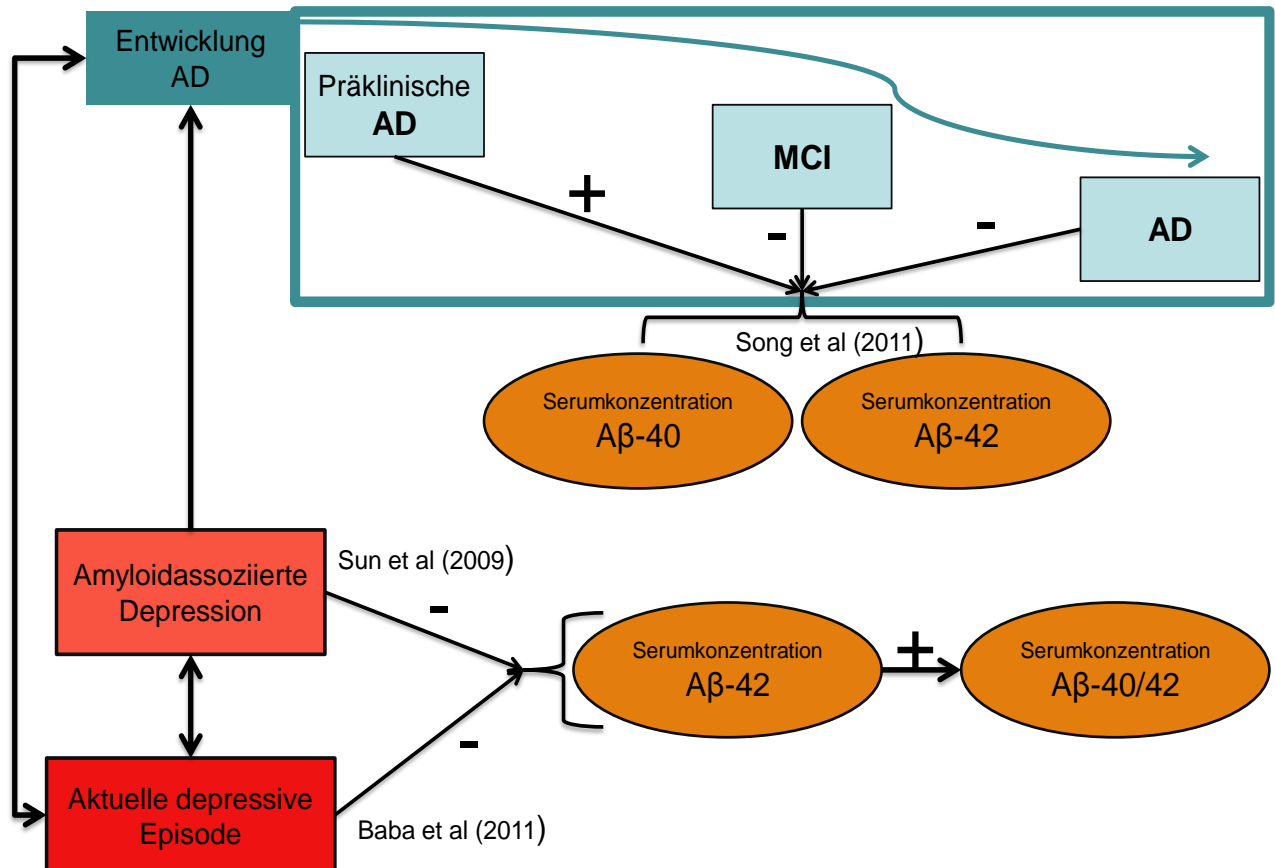


Abbildung 7.1: Einfluss von AD und Depression auf die Serumkonzentration von  $\beta$ -Amyloid; Dunkelblau umrahmt wird die Entwicklung einer AD mit einzelnen Stufen (hellblau) dargestellt, die Pfeile geben jeweils ihren Einfluss auf die Serumkonzentration mit Zu-(+) oder Abnahme (-) wieder, wobei lediglich A $\beta$ -40 und A $\beta$ -42 betroffen sind; Der Einfluss der sog. amyloidassoziierten Depression (hellrot) und der einer aktuellen depressiven Episode (dunkelrot) auf die Serumkonzentration A $\beta$ -42 und A $\beta$ -40/4,2 ihre Wechselwirkungen untereinander sowie mit der Entwicklung einer AD sind auf gleiche Weise dargestellt; Die Literaturverweise beziehen sich auf den Einfluss auf die Konzentration des A $\beta$ .

Dieses Modell lässt sich in der Clusteranalyse der Gesamtstichprobe noch teilweise bestätigen, mit einer entsprechend erhöhten A $\beta$ -42-Konzentration und einem Absinken dieser bei aktuell Depressiven. Die Hochrisikogruppe dahingegen zeigte wiederum eine geringere A $\beta$ -42-Konzentration.

Bei der Analyse der Personen mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber widersprachen die Ergebnisse teilweise den Erwartungen mit einer erniedrigten A $\beta$ -42-Konzentration in einem Cluster leicht kognitiv Beeinträchtigter aber auch einer erhöhten A $\beta$ -40-Konzentration in einem anderen Cluster. Jedoch fand sich entgegen den Modellannahmen eine erhöhte A $\beta$ -40-Konzentration bei den Personen mit einer

aktuellen depressiven Episode. Bei dem Cluster der Personen mit einer MCI war dahingegen eine erniedrigte Konzentration von A $\beta$ -40 zu beobachten, jedoch ohne das gleichzeitige Erniedrigung von A $\beta$ -42.

Die Cluster der Personen mit einer depressiven Episode in der Vorgeschichte zeigen lediglich Veränderungen in den Serumkonzentrationen von A $\beta$ -40, wobei diese bei stark depressiv Beeinträchtigten erhöht waren und dagegen bei Personen mit einer (Teil-)Remission erniedrigt.

Dieser abschließende Überblick konnte verdeutlichen wie komplex die Zusammenhänge sind. Die Ergebnisse dieser Querschnittsanalyse boten ein uneinheitliches und teilweise widersprüchliches Bild. Dieses müsste durch Daten zur Genetik, dem Umfang sowie Ausmaß depressiver Episoden und dem kardiovaskulären Risiko weiter ergänzt werden. Auch scheint es sinnvoll dieses explorative Verfahren der Clusteranalyse durch varianzanalytische Verfahren zu ergänzen, wie sie nun im Anschluss diskutiert werden.

### 7.2.2 Varianzanalyse

In dieser Auswertung wurden auf Basis des Ersterkrankungsalters der Depressiven und dem Alter zum Zeitpunkt der Messung Gruppeneinteilungen vorgenommen. Als Referenz dienten zudem gesunde Vergleichsgruppen. Die Ergebnisse konnten die gemachten Hypothesen bestätigen. Als einziger Befunde zeigte sich, dass Personen mit einer late-onset Depression (LOD) eine geringere Leistung im verzögerten Abruf der Wortliste im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe gleichen Alters aufwiesen. Weder zu den anderen Depressionsstichproben noch zu der jüngeren gesunden Vergleichsgruppe ergaben sich Unterschiede. Dies stellt zunächst einen scheinbaren Widerspruch zu den Befunden von Rapp et al (2005) dar. Mit der niedrigsten Riechleistung und dem höchsten kardiovaskulären Risiko weist die LOD-Gruppe jedoch ein erhöhtes Risiko für Neurodegeneration auf. Dabei sind diese Effekte jedoch auch als altersbedingt einzustufen und zeigen nur eine Tendenz zum vermehrten Auftreten in der depressiven Stichprobe. Die Amyloid-Konzentrationen im Serum zeigten dahingegen keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch das Ausmaß der aktuellen Depressivität unterschied sich nicht zwischen den einzelnen Depressionsgruppen. Zieht man die verringerte Leistung in einer mit dem Temporallappen assoziierten kognitiven Funktion zusammen mit der gewissen

Häufung weiterer Risikofaktoren in Betracht, lassen sich die Befunde höchstens in Richtung eines erhöhten Risikos der late-onset Depressiven für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz werten. Dabei fehlen jedoch die zu erwartenden Effekte hinsichtlich der Amyloid-Konzentration, wie sie teilweise in der Clusteranalyse gefunden wurden. Dies lässt sich jedoch durch den Ausschluss aktuell depressiver Personen von der Analyse erklären, was wiederum ein Hinweis für eine starke Assoziation zwischen Amyloid und aktueller Depressivität gewertet werden könnte. Zudem können aufgrund mangelnder Daten keine möglichen kumulativen Effekte aufgrund unterschiedlicher Schwere, Häufigkeit und Dauer depressiver Episoden kontrolliert werden. Auch wurde keine Differenzierung anhand der genetischen Risikomarkers einer AD vorgenommen. Es ist denkbar, dass eine weitere Aufteilung hinsichtlich Personengruppen mit oder ohne ein genetisches Risiko klarer Befunde auch in Bezug auf die Amyloid-Konzentration liefert.

Die gemachten Beobachtungen einer vaskulär assoziierten Depression von Rapp et al (2005) konnten somit an dieser Stichprobe deutlich jüngerer Probanden nicht repliziert werden. Auch für die Hypothese der hypercortisolämischen Neurotoxizität einer early-onset Depression auf hippocampale Strukturen ließen sich keine Belege finden. Die gemachten Beobachtungen lassen sich auch nicht hinreichend in Richtung einer prodromalen Symptomatik einer Alzheimer Demenz interpretieren. Ein wichtiger Grund für die mangelnde Differenziertheit zwischen den Depressionsgruppen mag in dem verhältnismäßig geringen mittleren Alter von ca. 64 Jahren der Stichprobe begründet sein. So wies die Stichprobe von Rapp et al (2005) ein Durchschnittsalter von ca. 83 Jahren auf, Thomas et al (2002) griffen auf eine Stichprobe mit einem Altersdurschnitt von 74 Jahre zurück. Wenn man annimmt, dass zum Zeitpunkt eines Lebensalters um 60 Jahre bereits neurodegenerative Prozesse stattfinden und stattgefunden haben, mögen diese noch nicht genügend Differenziertheit für einfache Gruppenvergleiche erreicht haben.

Zudem wurden bei der Rekrutierung der vorliegenden Stichprobe gezielt Personen mit schweren vaskulären Vorschädigungen des Gehirns (z.B. Schlaganfall) ausgeschlossen. Damit wurde eine gewisse Vorselektion getroffen, womit weniger Personen mit Neurodegeneration aufgrund vaskulärer Prozesse in die Analyse eingingen. Dahingegen wurden gehäuft biologische Angehörige von Menschen mit PD

und AD rekrutiert (Ergebnisse nicht berichtet), weshalb von einem genetischen Risiko für die Entwicklung der weitaus häufigeren AD ausgegangen werden kann.

Im Folgenden wird nun auf kritische Punkte der Hypothesenprüfung mittels der beiden Verfahren eingegangen und ein Ausblick auf darauf folgende Untersuchungen versucht.

### 7.2.3 Kritik und Ausblick

Hinsichtlich der depressiven Stichprobe lässt sich kritisieren, dass die Definition dieser Kohorte oftmals auf weniger hochqualitativen Daten beruht. So wurden teilweise nur Eigenaussagen oder aus Fragebögen Daten zusammengestellte Diagnosekriterien zu Definition des Vorliegens einer depressiven Episode herangezogen. Auch fehlen dezidierte Angaben zu Häufigkeit, Schwere und Dauer der Episoden. Für weiter gehenden Untersuchungen werden Daten der aus dem Kollektiv der SALOME-Studie rekrutierten Probanden weiter ausgewertet und zudem entsprechende Daten von einer Substichprobe der Depressionskohorte nacherhoben. Diese Daten stehen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung. Gerade diese Informationen wären jedoch für die Einschätzung potentieller neurotoxischer Effekte von entscheidender Bedeutung. Wie jedoch deutlich gemacht wurde, liegt das primäre Augenmerk der Studie nicht auf der genauen Umschreibung einer depressiven Kohorte, sondern vielmehr der Früherkennung von Neurodegeneration, so dass die in dem engen Zeitrahmen erhobenen Daten für den eigentlichen Studienzweck als angemessen angesehen werden können und müssen. Zudem muss angemerkt werden, dass es selbst im stationären, klinischen Alltag oftmals nicht möglich ist valide Aussagen zu Häufigkeit, Dauer und Schwere vorhergehenden depressiver Störungen zu erhalten. Derartige retrospektive Angaben sind keine verlässlichen Indikatoren vorhergehender psychischer Belastung.

Vergleichbare Kritik in Bezug auf die Fragestellung zu Auftreten von Exekutivfunktionsstörungen kann an dem eingesetzten neuropsychologischen Instrumentarium geübt werden. So liegt der Schwerpunkt der CERAD-Testbatterie eindeutig auf verbalen Gedächtnisfunktionen und prüft nur in geringen Anteilen exekutive Funktionen. Auch hier muss darauf verwiesen, dass die Datenerfassung im Aufbau der TREND-Studie nur in einem engen zeitlichen Rahmen möglich war und dementsprechend auf die Früherkennung, in diesem Fall einer Alzheimer Demenz



zugeschnitten ist. Dies entspricht dem Hauptzielkriterium der Studie zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen. In die neuropsychologische Testbatterie CERAD plus wurden mit dem TMT und der phonematischen Wortflüssigkeit zumindest einige Maße der Exekutivfunktion eingeführt. Darüber hinaus wurde versucht mit zusätzlichen Verhaltensmaßen der Bewegungsmessung eine sinnvolle Ergänzung der neuropsychologischen Daten zu erreichen.

Die Aussagekraft der varianzanalytischen Auswertung muss kritisch betrachtet werden, da Personen, die an einer aktuellen depressiven Episode litten, von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Damit sollten die Effekte akuter depressiver Symptomatik auf kognitive Funktionen kontrolliert werden, um neurodegenerative Prozesse herausstellen zu können. So zeigten Personen, die akut von einer depressiven Störung betroffen sind, eine psychomotorische Verlangsamung, welche sich in einem globalen und unspezifischen Defizit kognitiver Fähigkeiten niederschlägt. Wie wichtig die Differenzierung nach dem aktuellen Ausmaß depressiver Symptomatik bei neuropsychologischen Testverfahren ist, zeigen Barth und Kollegen (2005) bei der CERAD-Testbatterie. Sie konnten beim Vergleich kognitiver Defizitprofile nicht zwischen MCI-Patienten und akut Depressiven trennen. Dem gegenüber wurden in der vorliegenden Arbeit neurotoxische Effekte depressiver Episoden auf spezifischen Gehirnregionen mit in der Folge enger umgrenzbaren neuropsychologischen Defiziten postuliert.

Das hier angewandte Verfahren zur Abgrenzung aktuell depressiver Personen ist daher aus zwei Gründen problematisch. Zunächst einmal wurde die Klassifikation hinsichtlich der aktuellen depressiven Episode zwar gemäß ICD-10 und DSM- IV Kriterien getroffen, jedoch nur auf Basis von Fragebogendaten auf Basis von Selbstbeurteilungen. Dieses Vorgehen stellt ein weniger valides Verfahren dar, so dass unter Umständen falsche Zuordnungen getroffen wurden. Entsprechende Selbstbeurteilungsmaße der aktuellen Depressivität (bspw. Die Hamilton Depressions Skala) benötigen ein Training der Bewertenden um reliable Ergebnisse zu liefern. Ein solches ist für die klinische Versorgung wie auch die großangelegte Reihentestung der TREND-Studie schwer umsetzbar. Zudem sind wiederum zeitliche Limitationen zu erwarten.

Darüber hinaus wird ein kategorialer Ansatz auch bei valideren Beurteilungsmaßen dem Zusammenhang zwischen Depression, Kognition und Neurodegeneration nur unzureichend gerecht. Wie beispielsweise Iglesias und Alonso (2009) darstellen, zeigen teilremittierte Depressive weiterhin kognitive Defizite (vergleiche auch Bhalla et al 2006). Weiterhin konnten Singh-Manoux und Kollegen (2010) überzeugend darstellen, dass nur die Persistenz depressiver Symptome späteren kognitiven Abbau vorhersagt. Zusammenfassend erfüllt das kategoriale Vorgehen in der Varianzanalyse zum einen den Zweck kognitive Defizite aufgrund aktueller Depressivität zu kontrollieren nicht und zum anderen wird dieser Ansatz dem komplexen Verhältnis von Depressivität, kognitiven Defiziten und Neurodegeneration nicht gerecht. Dabei war dieses kategoriale Vorgehen notwendig um die Ergebnisse von Rapp et al (2005) auch in ihrer methodischen Form ansatzweise an einer jüngeren Stichprobe zu prüfen. Dabei sollte jedoch noch angemerkt werden, dass die Autoren in ihrer Arbeit bei der Gruppierung die Stichproben auch gemäß dem aktuellen depressiven Status differenzierten. Ein solches Vorgehen war jedoch aufgrund der hier vorliegenden Stichprobengrößen nicht sinnvoll.

Die Clusteranalyse dahingegen wird der Anforderung eines dimensionalen Ansatzes eher gerecht. Diese Methode wird, wie oben dargestellt, mit dem Problem geringer Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Analysen geschwächt. Zudem war die Auswahl der Anzahl und somit auch des Inhalts der entsprechenden Cluster einer gewissen Willkür unterworfen, was die Gefahr einer Maskierung von Befunden in sich birgt. Hierbei sollte man jedoch anmerken, dass das Verfahren grundsätzlich zunächst die ähnlichsten Personen zusammenfasst, womit auch bei einem Schnitt mit zu wenig Clustern, die grundsätzliche Struktur erhalten bleibt. Dennoch gelang es nicht distinkte kognitive Defizitmuster mit deutlich assoziierten Risikosymptomen zu identifizieren. Vielmehr rückte der Zusammenhang von Depression und  $\beta$ -Amyloid in den Fokus.

Es wurde somit deutlich, dass ein kategorialer Ansatz der komplexen Thematik von Depression und Neurodegeneration nicht hinlänglich gerecht wird. Dies liegt auch darin begründet, dass neurodegenerative Prozesse beispielsweise bei der Alzheimerschen Erkrankung gegenüber vaskulärer Läsionen auch nicht differenziert auftreten müssen. So finden Bäckmann und Small (2007) starke Überschneidungen der prodromalen kognitiven Veränderungen bei primärer und sekundärer

Neurodegeneration und weisen auf eine teilweise mangelnde Differenzierbarkeit von VD und AD in Hinblick auf kognitive Defizite hin.

Betrachtet dagegen die vaskuläre Depression als postulierte Vorstufe einer VD, wie sie Sneed, Roose und Sackeim (2006) in ihrer Arbeit als eigenen diagnostischen Subtyp diskutieren, stellt sich das Problem einer uneinheitlichen Definition und Operationalisierung. So bemängeln die Autoren entsprechend die bisherige Definition auf Basis externaler Validitätskriterien, also uneinheitlich gestalteter empirischer Studien. Ihrer Forderung zunächst die interne Validität des Diagnosesubtyps der vaskulären Depression mittels clusteranalytischer Verfahren zu prüfen, wurde in der vorliegenden Arbeit im Ansatz nachgegangen, ohne jedoch den gewünschten Erfolg zu bringen. Dabei muss kritisch bemerkt werden, dass keine Daten aus bildgebenden Verfahren einfließen, wie sie Krishnan und Kollegen (2004) für ihre Definition der „subcorticalischemicdepression“ forderten. Auch die eingespeisten neuropsychologischen Daten betonten aufgrund des verwendeten Instrumentariums überproportional viele Gedächtnisfunktionen und mögen für die Identifikation des „depression-executivedysfunctionsyndrome“ (Alexopoulos, Kiosses, Klimstra, Kalayam und Bruce, 2002b) nicht optimal sein. Die Breite der abgedeckten kognitiven Domänen bot jedoch Informationen zum Status verschiedenster neuronaler Strukturen und war für einen explorativen Ansatz sowie die Abgrenzung verschiedener neurodegenerativer Prozesse gut geeignet.

Auch die Erhebung der kardiovaskulären Risiken und Ereignisse war leider lückenhaft. Somit konnte die vaskuläre Depression weder auf Basis kognitiver Defizite identifiziert werden, noch eine kategoriale Abgrenzung anhand bestehender vaskulärer Läsionen sinnvoll versucht werden. Dabei zweifelt Alexopoulos (2006) als ursprünglicher Verfechter mittlerweile den Status der vaskulären Depression als eigene Erkrankung an. Vielmehr könne die Hypothese als Anregung für die Bildung eines umfassenderen Ätiologiemodells verstanden werden. Auch Thomas et al (2004) weisen auf die Bidirektionalität von Depression und vaskulären Erkrankungen hin. Um diese Zusammenhänge angemessen prüfen zu können, bedarf es jedoch validerer Maße der vaskulären Belastung der einzelnen Personen. So wird beispielsweise in den Follow-up-Untersuchungen der TREND-Studie mittlerweile die intimmedia Dicke der arteriacarotis erfasst.

Erwähnenswert erscheint auch die Arbeit von Dillon und Kollegen (2009), die in ihrer Stichprobe von Patienten einer Gedächtnisambulanz mit depressiven Symptomen bei EOD stärkere Störungen der Exekutivfunktionen fanden. Dagegen waren LOD-Patienten in allen Gedächtnisdomänen stärker beeinträchtigt. Beide Depressionsgruppen zeigten deutliche kognitive Defizite in allen Bereichen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und wiesen eine höhere Passivität auf. Die Autoren erklären dies im Zusammenhang mit unterschiedlichen Ätiologien der Depressionstypen und legen bei der LOD eine potentielle Prodrom einer AD nahe. Die oben aufgeführten Befunde der Clusteranalyse legen teilweise einen Zusammenhang zwischen aktueller Depressivität und eines Serummarkers der AD nahe, schließen jedoch auch bidirektionale Mechanismen nicht aus.

So wird deutlich, dass neurodegenerative Prozesse mit depressiven Symptomen bzw. depressiven Episoden eng verschränkt sind. Dabei können neurodegenerativen Prozesse eine depressive Symptomatik hervorrufen, lebensgeschichtliche depressive Episoden könnten jedoch auch durch neurotoxische Effekte Neurodegeneration begünstigen. Es erscheint sinnvoller von multiplen Wechselwirkungen innerhalb des Gehirns auszugehen, dessen Konsequenzen kaum absehbar sind. Eine distinkte Abgrenzung neurodegenerativer Prozesse war in dieser noch verhältnismäßig jungen Stichprobe anhand der verwendeten Daten nicht möglich. Das Zielkriterium der TREND-Studie ist nämlich die Früherkennung von Neurodegeneration in der längsschnittlichen Beobachtung von Personen mit erhöhtem Risiko jedoch ohne aktuelle dementielle Erkrankung. Insofern scheint die untersuchte Kohorte für den Zweck der Früherkennung geeignet. Ob eine Frühdifferenzierung potentieller neurodegenerativer Mechanismen anhand kognitiver Eigenschaften möglich ist, kann auch erst mit längsschnittlichen Daten untersucht werden. Desweiteren wären Daten hinsichtlich Verlauf, Schwere und Häufigkeit der depressiven Symptomatik sowie solidere Befunde der vaskulären Risiken notwendig. Darüber hinaus scheint es notwendig durch eine Ergänzung mit bildgebenden Daten die ablaufenden Prozesse sichtbar zu machen. Um eine ökonomische Früherkennung zu entwickeln, wären jedoch wiederum einfache und gut verfügbare Instrumente notwendig, welche eine hinreichende Trennschärfe aufweisen.

### 7.3 Geruchswahrnehmung und Gedächtnis

Abschließend wird noch auf den Zusammenhang von Gedächtnisleistung und Geruchswahrnehmung eingegangen, wobei im Folgenden zunächst noch einmal die Fragestellungen aufgelistet sind. Die Diskussion wird unter den einzelnen Fragestellungen geführt

#### I. Fragestellung:

Ist die Gedächtnisleistung mit allen Geruchskennwerten (Identifikation, Detektion, Diskrimination) assoziiert oder gibt es eine spezifische Assoziation zwischen Gedächtnisleistung und Identifikation, dann wenn der Einfluss der Detektionsfähigkeit kontrolliert wird?

Ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Teilfunktionen der Riechwahrnehmung und des Gedächtnisses lässt sich an der Gesamtstichprobe kaum zeigen, obwohl die jeweiligen Hirnregionen, als physiologisch Korrelate der jeweiligen kognitiven Funktionen, eng benachbarter sind. Dabei wurde versucht auf der theoretischen Basis dieser hirnhysiologischen Nachbarschaft einen statistischen Zusammenhang zwischen der Riechwahrnehmung und Gedächtnisfunktion zu zeigen. Für die Gesamtstichprobe war lediglich eine schwache Korrelation von  $r = .133$  zwischen der Gedächtnisdomäne des direkten Abrufs und der Geruchsidentifikation signifikant. Kontrollierte man zusätzlich für die Geruchsschwelle, fand sich eine weitere nennenswerte Korrelation zwischen dem verzögerten Abruf und der Diskrimination ( $r = .129$ ). Diese Zusammenhänge sind in ihrer Höhe zu vernachlässigen und stellen eher statistischen Effekt dar. Die schiere Größe der Stichprobe lässt diese Korrelationen signifikant werden. Es handelt sich bei dem Gesamtkollektiv außerdem um eine größtenteils gesunde und etwas jüngere Population, wohingegen die zitierten Studien auf ältere teilweise bereits erkrankte Personen zurückgriffen (Wilson et al 2009; Devanand et al 2000; Bahar-Fuchs et al 2011). Zudem berechneten die Genannten auf Basis prospektiver Werte die Vorhersagekraft der Riechleistung für kognitiven Abbau.

In der hier beobachteten Gesamtstichprobe lassen sich keine Zusammenhänge zwischen den Parametern wohl auch deshalb nicht finden, da in keinem der beiden Bereiche signifikante Beeinträchtigungen vorliegen bzw. der Abbau in den Rohwerten

sich durch Alterseffekte begründete. Zudem maskieren die teilweise auftretenden Deckeneffekte in den beiden Leistungsparametern zusätzlich mögliche Zusammenhänge. Das Gedächtnismaß ist in dieser Form außerdem ein ungenauer Parameter hippocampaler Funktion/Eigenschaften im Vergleich zu bildgebenden Daten, wie Sie Frasnelli und Kollegen (2010) präsentierten.

Die gefundenen Zusammenhänge (Wilson et al 2009; Devanand et al 2000; Bahar-Fuchs et al 2011) in den Bereichen Kognition und Riechvermögen beruhen auf prospektiven Daten. Dabei findet ein Abbau sowohl in der Kognition und der Geruchswahrnehmung als auch den entsprechenden neurophysiologischen Korrelaten statt. Der statistische Zusammenhang über den zeitlichen Verlauf gibt damit auch als gemeinsamen Faktor den neurodegenerativen Prozess wieder. Bei querschnittlichen Analysen kann dahingegen nur die punktuelle Leistungsfähigkeit untersucht werden, bei der sich ein Zusammenhang nur dann zeigen lässt, wenn die neurophysiologischen Strukturen in gleichem Masse von Abbau betroffen sind und sich so Defizite sowohl in der Kognition als auch dem Riechvermögen zeigen. Geht der Abbau einer Struktur voraus, ist der Zusammenhang im Querschnitt nicht zu zeigen. Daraus folgte die Einengung der Untersuchung auf besonders gefährdete Substichproben. Jedoch war in der kognitiv beeinträchtigten Stichprobe gar kein Zusammenhang zwischen den Gedächtnis- und Geruchsparametern nachweisbar. Dieses Substichprobe von Probanden mit MCI (N= 22) war verhältnismäßig klein und außer anhand des aktuellen kognitiven Defizits nicht näher hinsichtlich des Risikos für Neurodegeneration klassifiziert. Denkbar ist, dass die kleine Stichprobenzahl deutliche statistische Effekte nicht erlaubte und zudem die rigide Abgrenzung der MCI-Gruppe den komplexen Zusammenhang den einzelnen Parametern des Riechsinnens und der Kognition nicht adäquat wiedergab. Weitergehend wurde durch eine geschickte Auswahl der Stichprobe versucht Subpopulationen zu identifizieren, bei denen die Neurodegeneration als Mediator deutlich hervortritt. Dies wurde in der zweiten Fragestellung untersucht.

## II. Fragestellung:

Welchen Effekt hat die subjektiv wahrgenommene Verminderung der Geruchswahrnehmung auf den Zusammenhang zwischen Geruchswahrnehmung und Gedächtnis?

Bemerkenswert erschien zunächst einmal der hohe Anteil an Personen störungsblinden Personen (24%), welche trotz einer Hyposmie keine subjektive Beeinträchtigung des Riechvermögens aufwiesen. Der Anteil an Personen, welche eine Riechstörung bei sich feststellen, ohne, dass sich diese objektiveren liess, ist mit 9% der Gesamtstichprobe deutlich geringer. Insgesamt schätzen jedoch 67% der Personen ihr Riechvermögen konform mit den objektiven Testergebnissen ein. Bahar-Fuchs und Kollegen (2011) fanden keine Zusammenhänge zwischen der tatsächlichen Riechleistung und deren subjektiver Einschätzung, ein Befund den wir nicht replizieren konnten, obwohl wir doch eine auffällige Diskrepanz zwischen objektiven Daten und subjektiver Bewertung feststellen konnten. Die Autoren verfügten aber über eine vergleichsweise kleine Stichprobe und kontrollierten nicht für den Effekt einer herabgesetzten Geruchsschwelle. Weitergehend liess es sich zeigen, dass nur bei Personen ohne eine subjektive Riechstörung Zusammenhänge zwischen der Gedächtnisleistung und Riechparametern aufwiesen. Spezifischer sind diese Zusammenhänge nur bei störungsblinden Hyposmikern zu finden, welche also eine Hyposmie ohne subjektive Riechbeschwerden aufweisen und hier vor allem zwischen dem Abruf des verbalen Gedächtnisses und der Identifikationsleistung. Damit lassen sich im Ansatz Befunde von Devanand und Kollegen (2000) replizieren, welche eine fehlende Wahrnehmung des eigenen Geruchsdefizits als prädiktiv für die Konversion zu einer Demenz beschrieben.

Damit haben sich Hinweise finden lassen, dass die Nicht-Wahrnehmung eines Geruchsdefizits in Kombination mit einer vor allem verringerten Geruchsidentifikationsleistung einen vielversprechenden Indikator von Neurodegeneration im Sinne einer Alzheimerdemenz darstellen kann. Hierbei müssen aber die Effekte einer bereits herabgesetzten Geruchsschwelle aufgrund von Alterserscheinungen und anderer physiologischen Gegebenheiten mit in Betracht gezogen werden. So verstärkten sich in fast allen Analysen die gefundenen Zusammenhänge zwischen Kognition und Riechvermögen. Dieser Umstand spiegelt neurophysiologische

Gegebenheiten wieder. So stellt die Geruchsdetektion auf Ebene des Bulbusolfactorius ein Nadelöhr für die weitere Geruchsverarbeitung dar. Die nur geringe Projektion des Riechnervs in den Thalamus, welcher das Tor zur bewussten Wahrnehmung darstellt, mag eine Erklärung für die Diskrepanz subjektiver Einschätzung und objektiver Leistung sein. Störungen ausschließlich der Geruchsidentifikation, einer Leistung des enthorinalen Kortex, bleiben dahingegen u.U. unbewusst (vergleiche auch Devanand et al 2000). Dabei kann aber eine zusätzliche Abschwächung der Riechschwelle den Zusammenhang zwischen Identifikation und Gedächtnisleistung wiederum schwächen, weshalb dies kontrolliert werden muss.

Unsere Ergebnisse sind konform mit den Befunden von Schmitt, Livingston und Reese (2010), welche in ihrer Studie an Demenzpatienten durchmischter Pathologie (N= 103) den Zusammenhang zwischen kognitiver Funktion und olfaktorischer Leistung untersuchten. Sie korrelierten die Gesamtscores und weitere Subskalen der Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) mit der UPSIT-Score, als Maß der Riechidentifikation. Sie fanden starke Zusammenhänge zwischen letzterem mit den Maßen des direkten Gedächtnisses ( $r=.61$ ), dem verzögerten Gedächtnis ( $r=.64$ ) und der Gesamtscore ( $r=.64$ ), als allgemeines Maß kognitiver Leistungsfähigkeit. Es ergab sich jedoch weder ein Zusammenhang zwischen der Geruchsidentifikation und dem Alter noch einer zwischen dem Wechsler Test of Adult Reading (WTAR), der ein generelles Maß der Intelligenz darstellt. Gemäß den Autoren stellt die Geruchsidentifikation ein gutes Maß zur Abschätzung der Beeinträchtigung höherer Hirnfunktionen dar. Dabei ist es sehr spezifisch, was Gedächtnis und Sprachleistung angeht, jedoch von der generellen Intelligenz unabhängig. Ein Nachteil der Studie, war jedoch, dass bekannte Konfundierungen wie Alter, Geschlecht und somatische Beeinträchtigungen des Geruchssinns nicht einbezogen wurden. da es zumindest für die Sniffin Sticks mehrere gute Belege (Kobal et al, 2000; Hummel et al, 2006), gibt, dass das Riechvermögen einer altersbedingten Abnahme unterliegt. Als Fazit lässt sich jedoch vermerken, dass auch sich bei dieser Stichprobe Demenzerkrankter korrelative Zusammenhänge zwischen Gedächtnisleistung und Geruchsidentifikation zeigen haben lassen, Alter und Vorerkrankungen, welche die Riechleistung beeinträchtigen können, als wichtige Faktoren miteinbezogen werden müssen. Eine entsprechende Normierung der verwendeten Instrumente zur Riechtestung scheint also notwendig.



Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich durch die Kombination von objektiver Riechtestung und subjektiver Leistungsbewertung eine Substichprobe störungsblinder Hyposmiker identifizieren hat lassen, welche Zusammenhänge zwischen der Identifikationsleistung und verbalen Gedächtnisfunktionen aufweist. Dies kann vorsichtig als Hinweise gewertet werden, dass die Kombination aus Riechtestung und subjektiver Einschätzung einen besseren Prädiktor für Neurodegeneration liefert. Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass die Aussagen zur eigenen Riechfähigkeit nur auf einfachen Nominaldaten beruhen. Eine tiefere Eruiierung der subjektiven Geruchswahrnehmung zusammen mit einer weitergehenden Auswertung ihres prädiktiven Wertes könnte noch weiter dazu beitragen ein einfaches und ökonomisches Screeninginstrument für Neurodegeneration zu entwickeln. Der tatsächliche prädiktive Wert lässt sich natürlich nur durch längsschnittliche Untersuchungen validieren. Zudem macht die Kontrolle von Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht, als auch Vorerkrankungen deutlich, dass eine Weiterentwicklung der Instrumente der Riechprüfung bzw. deren Normierung einen weiteren wichtigen Schritt darstellen.

#### **7.4 Schlussbemerkung**

Die aufgestellten Hypothesen konnten nur in Ansätzen bewiesen werden. So fanden sich die postulierten Faktoren zwar im Ansatz, jedoch machte der große Anteil unspezifischer Varianz in der Stichprobe eine weitere Verwendung dieser nicht möglich. Die Cluster- und Varianzanalyse konnte die postulierten Subtypen von Personen mit Depression im Alter nicht anhand neuropsychologischer Defizitprofile trennen. Jedoch offenbarten sich die komplexen Zusammenhänge auch mit anderen Riskomarkern des Serums und der Riechleistung. Letztere war in einer Subgruppe anosognostischer Personen auch mit der Gedächtnisfunktion leicht assoziiert, was als Hinweis für den prognostischer Nutzen dieser Verfahrens zur Demenzfrüherkennung gewertet werden kann. Im Lichte der Vorbefunde an älteren Stichproben spricht es für eine mangelnde Trennschärfe neuropsychologischer Verfahren in einer noch verhältnismäßig jungen Stichprobe. Insgesamt wurde deutlich, welche komplexen Zusammenhänge bei Depression im Alter auch in Bezug auf neurodegenerative Prozesse vorherrschen. In Rückbezug auf die Einleitung stellt die Depression im Alter also eine große diagnostische Herausforderung für Fachleute dar.

## 8 Literatur

- AASM. (2011). *international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual* (American Academy of Sleep Medicine \*, Trans. 2. ed., pocket version). Westchester, Ill.
- Adcock, R. A., Constable, R. T., Gore, J. C. & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Functional neuroanatomy of executive processes involved in dual-task performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(7), 3567-3572.
- Aebi, C. (2002). *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP Eine Multi-Center Studie*. Dissertation, Universität Basel, Basel.
- Alexopoulos, G. S. (2006). The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biological Psychiatry*, 60(12), 1304-1305.
- Alexopoulos, G. S., Buckwalter, K., Olin, J., Martinez, R., Wainscott, C. & Krishnan, K. R. (2002). Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment. *Biological Psychiatry*, 52(6), 543-558.
- Alexopoulos, G. S., Kiosses, D. N., Klimstra, S., Kalayam, B. & Bruce, M. L. (2002). Clinical presentation of the "depression-executive dysfunction syndrome" of late life. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10(1), 98-106.
- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D. & Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54(10), 915-922.
- APA. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen : Textrevision; DSM-IV-TR; übersetzt nach der Textrevision der 4. Aufl.* Göttingen: Hogrefe.
- Apostolova, L. G. & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 115-126.
- Artero, S., Petersen, R., Touchon, J. & Ritchie, K. (2006). Revised Criteria for Mild Cognitive Impairment: Validation within a Longitudinal Population Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(5-6), 465-470.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 225(2), 82-90.
- Baba, H., Nakano, Y., Maeshima, H., Satomura, E., Kita, Y., Suzuki, T. et al. (2011). Metabolism of amyloid-beta protein may be affected in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Bach, M., Nikolaus, T., Oster, P. & Schlierf, G. (1995). [Diagnosis of depression in the elderly. The "Geriatric Depression Scale"]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 28(1), 42-46.
- Backman, L., Hill, R. D. & Forsell, Y. (1996). The influence of depressive symptomatology on episodic memory functioning among clinically nondepressed older adults. *Journal of abnormal psychology*, 105(1), 97-105.

- Backman, L. & Small, B. J. (2007). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease and vascular dementia: patterns of findings from the Kungsholmen Project. *Physiology & Behavior*, 92(1-2), 80-86.
- Bahar-Fuchs, A., Moss, S., Rowe, C. & Savage, G. (2011). Awareness of olfactory deficits in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 1-10.
- Barth, S., Schonknecht, P., Pantel, J. & Schroder, J. (2005). [Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery]. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 73(10), 568-576.
- Beblo, T., Schrader, S. & Brand, C. (2005). Diagnostik depressiver Störungen im Alter. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie*, 18(4), 177-187.
- Berg, D. (2008). Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 5(3-4), 133-136.
- Berg, L. (2011, 11.05.2011). "Man muss sich helfen lassen wollen". [Berliner Zeitung]. Verfügbar unter: <http://www.berliner-zeitung.de/newsticker/dem-suizid-von-gunter-sachs-lag-vermutlich-eine-nicht-therapierte-depression-zugrunde--sagt-der-psychiater-ulrich-hegerl--man-muss-sich-helfen-lassen-wollen-,10917074,10786390.html> [03.11.2011 2011].
- Berger, A. K., Fratiglioni, L., Forsell, Y., Winblad, B. & Backman, L. (1999). The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology*, 53(9), 1998-2002.
- Berkman, L. F., Berkman, C. S., Kasl, S., Freeman, D. H., Jr., Leo, L., Ostfeld, A. M. et al. (1986). Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly. *American Journal of Epidemiology*, 124(3), 372-388.
- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Begley, A. E., Zmuda, M. D., Schoderbek, B. et al. (2006). Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(5), 419-427.
- Blazer, D., Bachar, J. R. & Hughes, D. C. (1987). Major depression with melancholia: A comparison of middle-aged and elderly adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 35(10), 927-932.
- Blazer, D. G. (2003). Depression in late life: review and commentary. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(3), 249-265.
- Bortz, J. (1999). Kapitel 16 Clusteranalyse. In *Statistik für Sozialwissenschaftler : mit 247 Tabellen* (5., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed., S. XV, 836 S.). Berlin: Springer.
- Braak, H. & Braak, E. (1998). Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 53, 127-140.
- Calabrese, F., Molteni, R., Racagni, G. & Riva, M. A. (2009). Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S208-216.
- Collie, A., Shafiq-Antonacci, R., Maruff, P., Tyler, P. & Currie, J. (1999). Norms and the effects of demographic variables on a neuropsychological battery for use in

- healthy ageing Australian populations. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33(4), 568-575.
- Delaloye, C., Moy, G., de Bilbao, F., Baudois, S., Weber, K., Hofer, F. et al. (2010). Neuroanatomical and neuropsychological features of elderly euthymic depressed patients with early- and late-onset. *Journal of the Neurological Sciences*, 299(1-2), 19-23.
- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K. et al. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1399-1405.
- DGPPN. (2011). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression* (Bd. 1.2) Berlin, Düsseldorf.
- Dillon, C., Allegri, R. F., Serrano, C. M., Iturry, M., Salgado, P., Glaser, F. B. et al. (2009). Late- versus early-onset geriatric depression in a memory research center. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5, 517-526.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K. & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 29(5), 693-706.
- Duarte, A., Hayasaka, S., Du, A., Schuff, N., Jahng, G. H., Kramer, J. et al. (2006). Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 406(1-2), 60-65.
- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 49-59.
- Eschweiler, G.W. (2011). *Geruchstest bei Demenz und Depression*. Beitrag zu Herbsttagung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen am 21.10.2011, Tübingen.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Forlenza, O. V., Diniz, B. S. & Gattaz, W. F. (2010). Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, 8, 89.
- Frasnelli, J., Lundstrom, J. N., Boyle, J. A., Djordjevic, J., Zatorre, R. J. & Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental Brain Research*, 201(1), 1-11.
- Gallagher, D., Mhaolain, A. N., Greene, E., Walsh, C., Denihan, A., Bruce, I. et al. (2010). Late life depression: a comparison of risk factors and symptoms according to age of onset in community dwelling older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(10), 981-987.
- Gauggel, S. & Birkner, B. (1998). Diagnostik depressiver Störungen bei älteren Menschen: Eine Übersicht über Entwicklung und Evaluation der 'Geriatric Depression Scale' (GDS). *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie*, 11(3), 159-171.

- Gauggel, S. & Birkner, B. (1999). Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 28(1), 18-27.
- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628-641.
- Graeff, F. G. (1997). Serotonergic systems. *Psychiatric Clinics of North America* 20(4), 723-739.
- Hampel, H., Burger, K., Teipel, S. J., Bokde, A. L., Zetterberg, H. & Blennow, K. (2008). Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1), 38-48.
- Hatt, H. (2001). Geruch. In R. F. Schmidt & N. Birbaumer (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie : mit ... 12 Tabellen* (4., überarb. u. aktualisierte Aufl. ed., S. 375-385). Berlin: Springer.
- Hautzinger, M. (2000). *Depression im Alter: erkennen, bewältigen, behandeln; ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm* (1. Aufl.). Weinheim: Beltz, PVU.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *Allgemein Depressionsskala (ADS)*. Göttingen: Beltz Test Gesellschaft.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Keller, F. & Worall, H. (1995). *Das Beck's Depressions Inventar (BDI)*. Bern: Huber.
- Hegerl, U. & Rupprecht, R. (2006). Affektive Störungen- Neurobiologie. In H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.), *Neurobiologie psychischer Störungen* (S. 423-443). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Hirsch, R. D. (1992). Altern: Ein depressiver Prozeß? In R. D. Hirsch & G. Heuft (Hrsg.), *Altern und Depressivität* (1. Aufl. ed., S. 13-28). Bern [u.a.]: Huber.
- Hobert, M. A., Niebler, R., Meyer, S. I., Brockmann, K., Becker, C., Huber, H. et al. (2011). Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study. *PloS one*, 6(11), e27831.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237-243.
- Hummel, T. & Lotsch, J. (2010). Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 136(4), 347-351.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52.
- Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W. & Damasio, A. R. (1990). Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology*, 40(11), 1721-1730.

- Iglesias, C. & Alonso, M. (2009). Residual symptoms in depression. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 37(2), 101-105.
- Isaacs, B. & Kennie, A. T. (1973). The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *The British Journal of Psychiatry*, 123(575), 467-470.
- Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., Hofler, M., Pfister, H., Muller, N. et al. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*, 34(4), 597-611.
- Jefferson, A. L., Cosentino, S. A., Ball, S. K., Bogdanoff, B., Leopold, N., Kaplan, E. et al. (2002). Errors produced on the mini-mental state examination and neuropsychological test performance in Alzheimer's disease, ischemic vascular dementia, and Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 14(3), 311-320.
- Jones, S. N. & Ayers, C. R. (2006). Psychometric properties and factor structure of an expanded CERAD neuropsychological battery in an elderly VA sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(4), 359-365.
- Kaiser, H. F. (1974). An index of factorial simplicity. *Psychometrika*, 39(1), 31-36.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H. & Weintraub, S. (1978). *The Boston Naming Test*. Boston: MA: Veterans Administration Medical Center.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M. et al. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205-211.
- Köhler, S., Thomas, A. J., Barnett, N. A. & O'Brien, J. T. (2010). The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, 40(4), 591-602.
- Kril, J. J., Patel, S., Harding, A. J. & Halliday, G. M. (2002). Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 72(6), 747-751.
- Krishnan, K. R., Taylor, W. D., McQuoid, D. R., MacFall, J. R., Payne, M. E., Provenzale, J. M. et al. (2004). Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biological Psychiatry*, 55(4), 390-397.
- Kruse, A. (1992). Depression und Trauer. In R. D. Hirsch & G. Heuft (Hrsg.), *Altern und Depressivität* (1. Aufl. ed., S. 83-99). Bern [u.a.]: Huber.
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt*, 78(6), 651-656.
- Larsson, M., Farde, L., Hummel, T., Witt, M., Lindroth, N. E. & Backman, L. (2009). Age-related loss of olfactory sensitivity: association to dopamine transporter binding in putamen. *Neuroscience*, 161(2), 422-426.

- Luijendijk, H. J., van den Berg, J. F., Dekker, M. J. H. J., van Tuijl, H. R., Otte, W., Smit, F. et al. (2008). Incidence and recurrence of late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 65(12), 1394-1401.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R. & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445.
- Luppa, M., Sikorski, C., Luck, T., Weyerer, S., Villringer, A., König, H. H. et al. (2011). Prevalence and risk factors of depressive symptoms in latest life-results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). *International Journal of Geriatric Psychiatry*.
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G. & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice*, 61(12), 2030-2040.
- Martzke, J. S., Kopala, L. C. & Good, K. P. (1997). Olfactory Dysfunction in Neuropsychiatric Disorders: Review and Methodological Considerations. *Biological Psychiatry*, 42(8), 721-732.
- Memory Clinic Basel. (2011) .*Psychologisches Tests*. Verfügbar unter: [http://www.memoryclinic.ch/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=11&Itemid=16](http://www.memoryclinic.ch/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=11&Itemid=16) [10.10.2011 2011].
- Memory Clinic Basel. (2005). *Manual zum Auswertungsprogramm CERAD 1.0*. Basel: Memory Clinic Basel.
- Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S. M., Crain, B. J., Brownlee, L. M. et al. (1991). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 41(4), 479-486.
- Modrego, P. J. & Ferrandez, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 61(8), 1290-1293.
- Mohs, R. C., Kim, Y., Johns, C. A., Dunn, D. D. & Davis, K. L. (1986). Assessing Change in Alzheimer's diseases: Memory and language tests. In L. W. Poon (Hrsg.), *Handbook for clinical memory assessment of older adults* (S. 149-155). Washington D.C.: American Psychological Association.
- Mongeau, R., Blier, P. & de Montigny, C. (1997). The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Research Reviews*, 23(3), 145-195.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G. et al. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J. & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13-25.

- Nickel, T. (2002). Neurobiologie der Depression. The neurobiology of depression. *Psychotherapie in Psychiatrie, Psychotherapeutischer Medizin und Klinischer Psychologie*, 7(2), 234-246.
- O'Connor, B. P. (2000). SPSS and SAS programs for determining the number of components using parallel analysis and velicer's MAP test. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 32(3), 396-402.
- Osborne, J. W. (2010). Improving your data transformations: Applying the Box-Cox transformations. *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 15(12), 1-9.
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V. & Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 530-538.
- Palsson, S. & Skoog, I. (1997). The epidemiology of affective disorders in the elderly: A review. *International Clinical Psychopharmacology*, 12(Suppl 7), S3-S13.
- Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., Wilhelm, K. & Mitchell, P. (2001). The differential impact of age on the phenomenology of melancholia. *Psychological Medicine*, 31(7), 1231-1236.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C. & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrums*, 13(1), 45-53.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Pohjasvaara, T., Mantyla, R., Salonen, O., Aronen, H. J., Ylikoski, R., Hietanen, M. et al. (2000). How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Archives of Neurology*, 57(9), 1295-1300.
- Preiss, M., Kucerova, H., Lukavsky, J., Stepankova, H., Sos, P. & Kawaciukova, R. (2009). Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research*, 169(3), 235-239.
- Prins, N. D., van Dijk, E. J., den Heijer, T., Vermeer, S. E., Jolles, J., Koudstaal, P. J. et al. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 9), 2034-2041.
- Rapp, M. A., Dahlman, K., Sano, M., Grossman, H. T., Haroutunian, V. & Gorman, J. M. (2005). Neuropsychological Differences Between Late-Onset and Recurrent Geriatric Major Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 162(4), 691-698.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271-276.
- Roberts, R. E., Kaplan, G. A., Shema, S. J. & Strawbridge, W. J. (1997). Does growing old increase the risk for depression? *The American Journal of Psychiatry*, 154(10), 1384-1390.



- Robinson, R. (2004). Vascular diseases and late-life depression: stroke. In S. P. Roose & H. A. Sackeim (Hrsg.), *Late-Life Depression* (S. 321-336). New York: Oxford University Press.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C. & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, *141*(11), 1356-1364.
- Schmitt, A. L., Livingston, R. B., Reese, E. M. & Davis, K. M. (2010). The relationship between the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) and olfaction in patients referred for a dementia evaluation. *Applied Neuropsychology*, *17*(3), 163-171.
- Schneider, P., Hampel, H. & Buerger, K. (2009). Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *15*(4), 358-374.
- Schröder, J. & Pantel, J. (2011). *Die leichte kognitive Beeinträchtigung : Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer Demenz; mit 25 Tab.* Stuttgart: Schattauer.
- Schüttler, R. (1990). Depressive Syndrome des älteren Menschen *Fundamenta psychiatrica*, *4*, 103-108.
- Sexton, C. E., McDermott, L., Kalu, U. G., Herrmann, L. L., Bradley, K. M., Allan, C. L. et al. (2011). Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, 1-8.
- Sheline, Y. I., Gado, M. H. & Kraemer, H. C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(8), 1516-1518.
- Silva, N., Atlantis, E. & Ismail, K. (2011). A Review of the Association Between Depression and Insulin Resistance: Pitfalls of Secondary Analyses or a Promising New Approach to Prevention of Type 2 Diabetes? *Current Psychiatry Reports*.
- Singh-Manoux, A., Akbaraly, T. N., Marmot, M., Melchior, M., Ankri, J., Sabia, S. et al. (2010). Persistent depressive symptoms and cognitive function in late midlife: the Whitehall II study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(10), 1379-1385.
- Sneed, J. R., Roose, S. P. & Sackeim, H. A. (2006). Vascular depression: A distinct diagnostic subtype? *Biological Psychiatry*, *60*(12), 1295-1298.
- Song, F., Poljak, A., Valenzuela, M., Mayeux, R., Smythe, G. A. & Sachdev, P. S. (2011). Meta-analysis of plasma amyloid-beta levels in Alzheimer's disease. *Journal Alzheimer's Disease*, *26*(2), 365-375.
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schafer, S., Moller, J. C., Heinzl-Gutenbrunner, M. & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *22*(16), 2386-2393.
- Stoddart, D. M. (1993). The Biology and Culture of Human Odor. In D. Calhoun (Hrsg.), *Encyclopaedia Britannica- Yearbook of science and the future 1993*. London: Calhoun, D. Encyclopaedia Britannica, Inc.

- Strauss, M. E. & Fritsch, T. (2004). Factor structure of the CERAD neuropsychological battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 559-565.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562.
- Sun, X., Steffens, D. C., Au, R., Folstein, M., Summergrad, P., Yee, J. et al. (2008). Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? *Archives of General Psychiatry*, 65(5), 542-550.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M. et al. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916-924.
- Talamo, B. R., Rudel, R., Kosik, K. S., Lee, V. M., Neff, S., Adelman, L. et al. (1989). Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease. *Nature*, 337(6209), 736-739.
- Thal, D. R., Rub, U., Orantes, M. & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791-1800.
- Thalman, B., Urs Monsch, A., Schneitter, M., Bernasconi, F., Aebi, C., Camachova-Davet, Z. et al. (2000). The cerad neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB)—A minimal data set as a common tool for German-speaking Europe. *Neurobiology of Aging*, 21, 30.
- Thomas, A. J., Kalaria, R. N. & O'Brien, J. T. (2004). Depression and vascular disease: what is the relationship? *Journal of Affective Disorders*, 79(1-3), 81-95.
- Thomas, A. J., O'Brien, J. T., Davis, S., Ballard, C., Barber, R., Kalaria, R. N. et al. (2002). Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Archives of General Psychiatry*, 59(9), 785-792.
- Tierney, M. C., Black, S. E., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nadon, G. et al. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology*, 58(10), 1654-1659.
- Tractenberg, R. E., Fillenbaum, G., Aisen, P. S., Liebke, D. E., Yumoto, F. & Kuchibhatla, M. N. (2010). What the CERAD Battery Can Tell Us about Executive Function as a Higher-Order Cognitive Faculty. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 510614.
- Veiel, H. O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 587-603.
- Venstrom, D. & Amooore, J. E. (1968). Olfactory Threshold, in Relation to Age, Sex or Smoking. *Journal of Food Science*, 33(3), 264-265.

- WHO. (2005). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien* (World Health Organization \*, Trans. 5., durchges. und erg. Aufl.). Bern: Huber.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S. & Bennett, D. A. (2009). Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170, 730-735.
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Boyle, P. A. & Bennett, D. A. (2007). Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Archives of General Psychiatry*, 64(7), 802-808.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1994). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV : SKID; eine deutschsprachige, erweiterte Bearbeitung der amerikanischen Originalversion des SCID*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Wixted, J. T. & Squire, L. R. (2011). The medial temporal lobe and the attributes of memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(5), 210-217.
- Yaffe, K., Petersen, R. C., Lindquist, K., Kramer, J. & Miller, B. (2006). Subtype of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia and Death. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 312-319.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. et al. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.
- Zipser, B. D., Johanson, C. E., Gonzalez, L., Berzin, T. M., Tavares, R., Hulette, C. M. et al. (2007). Microvascular injury and blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 28(7), 977-986.

## 9 Anhang

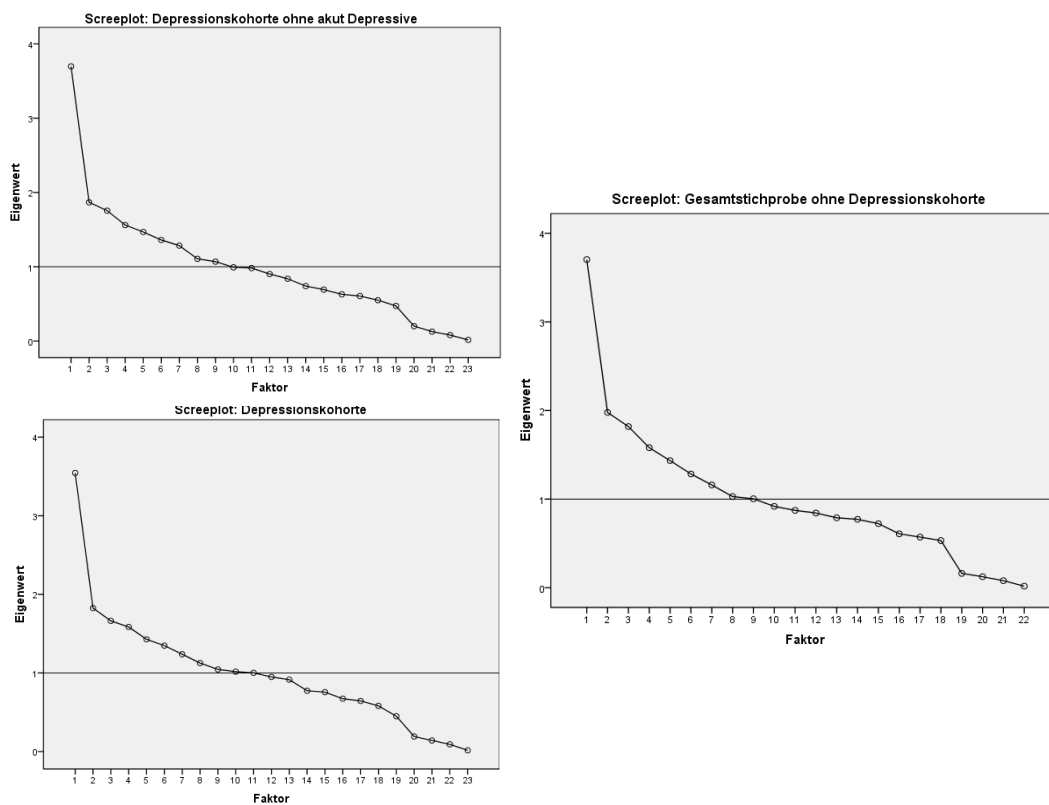


Abbildung 9.1: Screeplots der Faktorenanalyse, rechts: Eigenwerte der Faktoren der Gesamtstichprobe ohne die Depressionskohorte; links, oben: Eigenwerte der Faktoren nur der Depressionskohorte ohne aktuell Depressive; unten links: gesamte Depressionskohorte inklusive aktuell Depressive; Die horizontale Linie stellt jeweils einen Eigenwert = 1 dar.

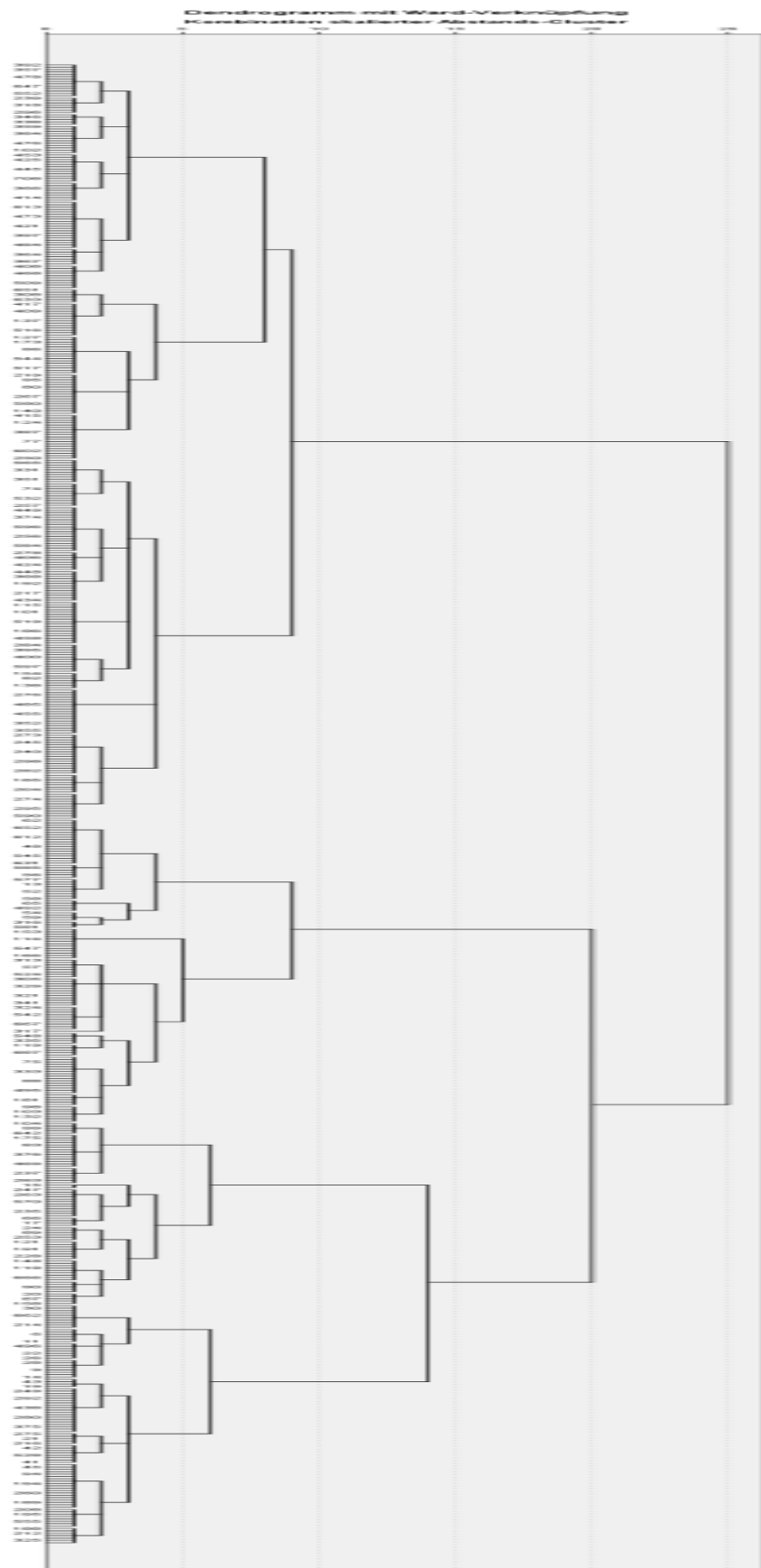


Abbildung 9.2: Dendrogramm der Clusteranalyse der Gesamtstichprobe

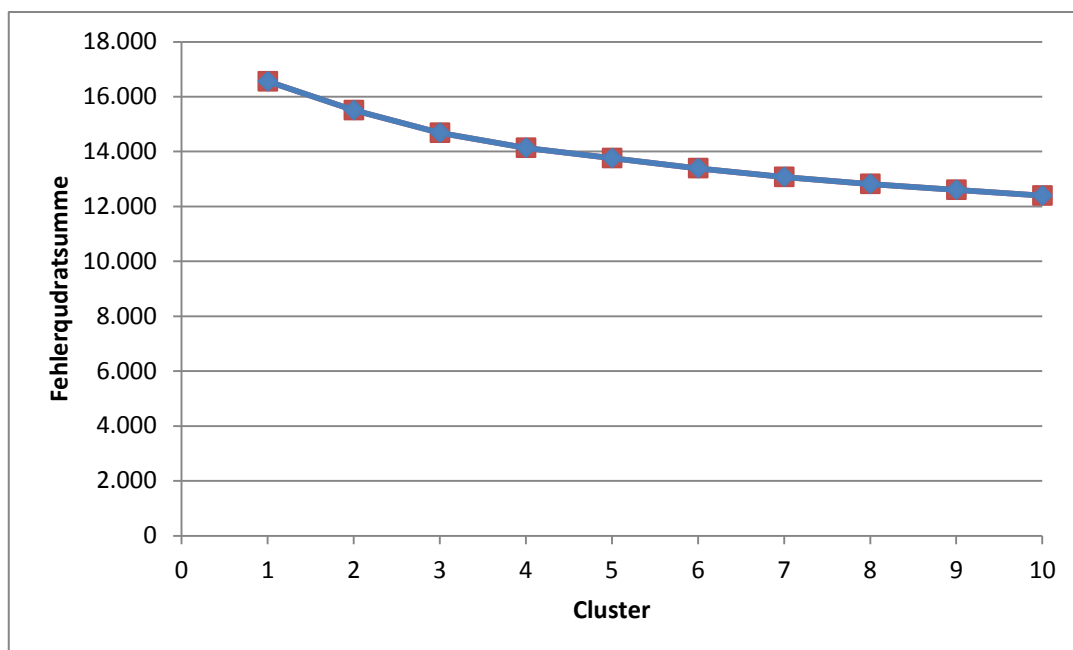


Abbildung 9.3: Struktogramm der Clusteranalyse für Personen mit einem Alter von 60+ Jahren; Dargestellt sind die Fehlerquadratsummen bei Bildung der einzelnen Cluster.

Tabelle 9.1

Clusterunterschiede Vergleichsvariablen <60 Jahre: Deskriptive Statistik und Ergebnisse MANOVA für neuropsychologische und olfaktorische Variablen der Cluster bei Personen jünger 60 Jahre, nur signifikante Ergebnisse werden berichtet, p- Wert aus MANOVA, Cluster vergleich aus Tukey- Test (post hoc), \*= Cluster signifikant distinkt von allen anderen, #/+/\$ =markierte Cluster unterscheiden sich jeweils signifikant voneinander

Variablen	Cluster	Mittelwert	SD	F (3, 232)	p
semantische Flüssigkeit	1	<b>0.87*</b>	1.18	20.79	.000
	2	-0.12	0.96		
	3	-0.59	1.12		
	4	-0.18	1.21		
Wortliste Lernen Total	1	<b>0.19*</b>	0.78	10,28	.000
	2	-0,54	1,01		
	3	-0,63	0,96		
	4	-0,27	0,93		
Wortliste Abruf	1	<b>0,39*</b>	0,75	12,64	.000
	2	-0,49	0,94		
	3	-0,34	0,78		
	4	-0,18	0,89		
Savings Wortliste	1	0,10#	0,78	3,06	.029
	2	-0,51#	1,47		
	3	-0,23	1,08		
	4	-0,40	1,07		
Figuren abzeichnen	1	0,44	0,61	9,07	.000
	2	<b>-0.33*</b>	1.36		
	3	0.37	0.67		
	4	0.44	0.88		
Figuren abrufen	1	0.74#	0.69	88.44	.000
	2	<b>-2.08*</b>	0.81		
	3	0.40	0.91		
	4	0.01#	1.59		
Savings Figuren	1	0.278#	0.41	56.08	.000
	2	<b>-1.31*</b>	0.82		
	3	0.07	0.66		
	4	-0.189#	0.90		
Trail Making Test Teil A	1	<b>1.07*</b>	1.00	6.20	.000
	2	0.32	1.15		
	3	0.29	1.08		
	4	0.35	1.60		
Trail Making Test Teil B	1	<b>0.86*</b>	1.15	7.59	.000
	2	0.20	1.16		
	3	-0.03	1.14		
	4	0.12	1.12		
dual task Gehgeschwindigkeit	1	0.49#	0.82	5.24	.002
	2	0.36#+	0.79		
	3	0.03#+\$	0.97		
	4	-0.10\$	0.86		
single task: Subtraktion pro Sekunde	1	<b>0.65*</b>	0.99	11.41	.000
	2	0.16#	1.13		
	3	-0.18	0.80		
	4	-0.37#	1.14		
Sniffin Diskrimination	1	<b>12.67*</b>	2.10	5.14	.002
	2	11.37	1.82		
	3	11.40	2.38		
	4	12.14	2.10		

Tabelle 9.2

Clusterunterschiede Vergleichsvariablen 60+ Jahre: Deskriptive Statistik und Ergebnisse MANOVA für neuropsychologische und olfaktorische Variablen der Cluster bei Personen von 60 Jahren und älter, nur signifikante Ergebnisse werden berichtet; p- Wert aus MANOVA, Clustervergleich aus Tukey-Test (post hoc); \*= Cluster signifikant distinkt von allen anderen; #/+/\$/~ =markierte Cluster unterscheiden sich jeweils signifikant voneinander, Freiheitsgrade der MANOVA df= 5; 391.

Variablen	Cluster	M	SD	F	p	Variablen	Cluster	M	SD	F	p
semantische Flüssigkeit	1	0.56+	0.95	9.35	.000	TMT Teil B	1	-0.15#	0.85	33.99	.000
	2	0.99#	1.20				2	1.79##	0.88		
	3	0.11#	1.10				3	0.37+	0.97		
	4	0.22#§	1.07				4	0.61#	1.01		
	5	-0.48##+\$	1.13				5	-0.02	1.32		
	6	0.01#	1.23				6	-0.92*	1.23		
Wortliste Lernen Total	1	-0.48	0.84	19.56	.000	TMTB/A	1	-0.82#	0.82	22.26	.000
	2	0.62*	0.77				2	1.03*	1.08		
	3	-0.12	0.91				3	-0.10#	0.88		
	4	-0.06#	0.95				4	-0.13#	0.94		
	5	-0.65#	0.94				5	-0.39	0.98		
	6	-1.21*	1.03				6	-0.63	1.29		
Wortliste Abruf	1	-0.42#§	0.84	23.08	.000	Gehgeschwindigkeit dual task	1	-0.30§	0.95	5.65	.000
	2	0.73#	0.88				2	0.26##+\$	0.66		
	3	0.08##+\$	0.84				3	-0.03#	0.96		
	4	-0.12##+	0.79				4	0.02#	1.00		
	5	-0.58+	0.91				5	-0.34+	1.12		
	6	-1.02#	0.66				6	-0.78#	1.29		
Savings Wortliste	1	-0.30§	0.99	9.00	.000	Subtraktionsgeschwindigkeit single task	1	-0.03#	0.98	10.63	.000
	2	0.46##+\$	1.00				2	0.61*	1.09		
	3	0.24#	1.11				3	0.04#	0.94		
	4	-0.22#	0.99				4	-0.17#	0.76		
	5	-0.35+	1.34				5	-0.42	0.79		
	6	-0.86#	1.14				6	-0.71#	0.75		
Diskriminabilität	1	0.01+	1.08	5.27	0.000	Sniffin Sticks Diskrimination	1	9.17##+\$	2.69	8.28	.000
	2	0.56##+\$	0.52				2	9.96	2.62		
	3	0.39#	0.64				3	11.21#	2.28		
	4	0.36	0.64				4	11.21+	2.17		
	5	0.12§	0.78				5	10.65§	2.69		
	6	-0.05#	0.89				6	9.76##	2.78		
Figuren abzeichnen	1	-0.18#	1.14	25.01	.000	Sniffin Sticks Identifikation	1	8.02##+\$	3.35	21.00	.000
	2	0.59#	0.55				2	9.11~	3.88		
	3	0.24	1.01				3	11.05+~\$	2.52		
	4	0.57#	0.67				4	12.05\$~\$	2.14		
	5	0.23	0.92				5	10.55#	2.82		
	6	-1.38*	1.46				6	8.64\$	3.29		
Figuren abrufen	1	0.21#	0.98	114.96	.000	Aβ-40	1	204.24	34.84	5.51	.000
	2	1.04##+	0.64				2	222.70##+	45.74		
	3	-0.99*	0.97				3	210.58	37.04		
	4	1.09##+	0.65				4	192.12#	33.29		
	5	0.44+	1.03				5	214.13#	41.66		
	6	-2.04*	0.82				6	201.27+	36.87		
Savings Figuren	1	0.39	1.00	63.49	.000	Aβ-42	1	34.37*	8.48	9.08	.000
	2	0.60	0.46				2	40.46	8.02		
	3	-0.81*	0.88				3	42.54	7.68		
	4	0.63	0.50				4	39.62	7.46		
	5	0.25	0.74				5	42.55	9.54		
	6	-1.24*	0.96				6	41.30	9.54		
TMT Teil A	1	0.82#	1.03	6.13	.000	Aβ-40/42	1	6.29*	1.79	13.48	.000
	2	0.69#	1.02				2	5.64#	1.23		
	3	0.51#	1.03				3	5.03	0.89		
	4	0.79#	1.03				4	4.93#	0.89		
	5	0.30	0.84				5	5.18	1.23		



Tabelle 9.3

Deskriptive Statistik und Ergebnisse MANOVA für neuropsychologische und olfaktorische Variablen der Cluster bei Nicht-Depressiven, p- Wert aus MANOVA, Cluster vergleich aus Tukey- Test (post hoc), \*= Cluster signifikant distinkt von allen anderen, # =markierte Cluster unterscheiden sich jeweils signifikant voneinander, Freiheitsgrade MANOVA= 5, 391.

Variablen	Cluster	M	SD	F (2, 210)	p	Variablen	Cluster	M	SD	F (2, 210)	p
Alter	1	63.49#	6.88	5.45	.005	TMT Teil B	1	<b>0.95*</b>	1.11	37.78	.000
	2	66.27#	7.20				2	-0.07	1.09		
	3	64.37	7.45				3	0.09	1.06		
MMS	1	28.97	1.06	9.20	.000	Sniffin Sticks Diskrimination	1	<b>11.68*</b>	2.25	16.27	.000
	2	28.93	1.12				2	10.59	2.50		
	3	<b>28.36*</b>	1.68				3	10.07	2.73		
semantische Flüssigkeit	1	<b>0.73*</b>	1.15	35.89	.000	Sniffin Sticks Identifikation	1	<b>11.76*</b>	2.12	20.06	.000
	2	-0.27	1.04				2	9.92	3.28		
	3	-0.08	1.05				3	9.97	3.34		
Wortliste Lernen Total	1	<b>0.24*</b>	0.91	34.78	.000	Sniffin Sticks TDI	1	<b>31.07*</b>	5.49	11.12	.000
	2	-0.29*	0.89				2	28.36	7.71		
	3	-0.64*	0.95				3	27.25	8.52		
Wortliste Abruf	1	<b>0.34*</b>	0.89	38.03	.000	GDS	1	<b>1.21*</b>	1.36	7.93	.000
	2	<b>-0.11*</b>	0.79				2	1.95	2.06		
	3	<b>-0.55*</b>	0.86				3	1.79	1.73		
Savings Wortliste	1	0.08	0.92	11.84	.000	BDI	1	<b>4.85*</b>	3.54	5.74	.003
	2	0.08	1.03				2	6.32	4.47		
	3	<b>-0.50*</b>	1.36				3	6.06	4.13		
Figuren abzeichnen	1	0.33	0.83	16.35	.000	Aβ-42	1	39.63	7.57	6.13	.002
	2	0.47	0.68				2	<b>37.84#</b>	8.71		
	3	<b>-0.19*</b>	1.31				3	<b>41.57#</b>	8.75		
Figuren abrufen	1	<b>0.43*</b>	1.00	176.36	.000	Aβ-42/40	1	0.20	0.04	7.62	.001
	2	<b>0.80*</b>	0.81				2	<b>0.19*</b>	0.04		
	3	<b>-1.38*</b>	1.09				3	0.21	0.05		
Savings Figuren	1	<b>0.18*</b>	0.73	107.47	.000	Subtraktion pro Sekund single task	1	<b>0.42*</b>	0.15	13.16	.000
	2	<b>0.43*</b>	0.57				2	0.34	0.13		
	3	<b>-0.94*</b>	1.01				3	0.36	0.15		
TMT Teil A	1	<b>1.02*</b>	0.96	24.56	.000	Geh-geschwindigkeit dual task	1	<b>1.47*</b>	0.23	13.94	.000
	2	0.18	1.03				2	1.34	0.23		
	3	0.41	1.21				3	1.33	0.29		

Tabelle 9.4

Deskriptive Statistik und Ergebnisse MANOVA für neuropsychologische und olfaktorische Variablen der Cluster bei Depressiven, p-Wert aus MANOVA, Clustervergleich aus Tukey- Test (post hoc), \*= Cluster signifikant distinkt von allen anderen, #/+/\$/~/~ =markierte Cluster unterscheiden sich jeweils signifikant voneinander, Freiheitsgrade der MANOVA: 5, 391.

Variablen	Cluster	M	SD	F (2, 210)	p	Variablen	Cluster	M	SD	F (2, 210)	p
Alter	1	60.82	6.25	4.40	.013	Savings Figuren	1	<b>-1.04*</b>	0.96	52.53	.000
	2	63.70	7.49				2	0.24	0.85		
	3	60.74	7.44				3	0.43	0.71		
MMS	1	<b>28.42*</b>	1.37	6.08	.003	TMT Teil A	1	<b>-0.14*</b>	1.15	13.21	.000
	2	29.01	0.84				2	0.75	1.14		
	3	28.95	1.25				3	0.56	0.91		
semantische Flüssigkeit	1	<b>-0.55*</b>	1.24	11.86	.000	TMT Teil B	1	<b>-0.68*</b>	1.09	27.95	.000
	2	0.16	1.14				2	0.52	1.11		
	3	0.53	1.13				3	0.70	1.14		
Wortliste Lernen Total	1	<b>-0.96*</b>	0.92	13.28	.000	Trail Making Test B/A	1	<b>-0.55#</b>	1.19	4.49	.012
	2	-0.29	1.00				2	-0.18	1.08		
	3	-0.09	0.79				3	<b>0.12#</b>	1.06		
Wortliste Abruf	1	<b>-0.75*</b>	0.86	13.30	.000	GDS	1	<b>5.45*</b>	4.04	47.18	.000
	2	-0.22	0.84				2	<b>2.91*</b>	2.32		
	3	0.07	0.74				3	<b>8.16*</b>	2.78		
Savings Wortliste	1	<b>-0.64*</b>	1.18	4.98	.008	BDI	1	<b>15.40*</b>	8.78	41.02	.000
	2	-0.12	1.10				2	<b>8.96*</b>	5.98		
	3	-0.08	1.01				3	<b>20.55*</b>	8.21		
Figuren abzeichnen	1	<b>-0.36*</b>	1.32	10.74	.000	Aß-40	1	200.53	34.85	3.80	.024
	2	0.34	0.92				2	<b>196.17#</b>	33.74		
	3	0.44	0.92				3	<b>216.37#</b>	56.89		
Figuren abrufen	1	<b>-1.49*</b>	1.22	70.94	.000	Gehgeschwindi gkeit dual task	1	<b>1.27#</b>	0.19	5.06	.007
	2	0.47	1.14				2	<b>1.38#</b>	0.23		
	3	0.79	1.04				3	1.37	0.26		

### Abbildung 9.4 Fragebogen zu Vorerkrankungen

Welche der folgenden Krankheiten hatten Sie *jemals*?

	Ja	Nein	Weiß nicht	
1. Bluthochdruck, Hypertonie	①	②	③	<b>(bg01)</b>
2. Durchblutungsstörungen am Herzen, Verengung der Herzkranzgefäße, Angina pectoris	①	②	③	<b>(bg02)</b>
3. Herzinfarkt	①	②	③	<b>(bg03)</b>
4. Herzschwäche, Herzinsuffizienz	①	②	③	<b>(bg04)</b>
5. Schlaganfall	①	②	③	<b>(bg05)</b>
6. Durchblutungsstörungen des Gehirns (nur wenn sie bei Ihnen mit Lähmungen, Gefühlsstörungen oder Sprachstörungen einhergehen und nicht durch Migräne bedingt waren)	①	②	③	<b>(bg06)</b>
7. Durchblutungsstörungen an den Beinen, arterielle Verschlusskrankheit, „Schaufensterkrankheit“	①	②	③	<b>(bg07)</b>
8. Krampfadern (Varizen, mit oder ohne „offene“ Beine, Ulcus cruris)	①	②	③	<b>(bg08)</b>
9. Venenthrombose	①	②	③	<b>(bg09)</b>
10. Asthma bronchiale ( Bronchialasthma, Lungenasthma, allergisches Asthma)	①	②	③	<b>(bg10)</b>
11. Chronische Bronchitis (d.h. Husten nachts ohne Erkältung und mit morgendlichem Auswurf an den meisten Tagen, mindestens 3 Monate im Jahr, in 2 aufeinander folgenden Jahren)	①	②	③	<b>(bg11)</b>
12. Magenschleimhautentzündung, Gastritis	①	②	③	<b>(bg12)</b>
13. Magen-, oder Zwölffingerdarmgeschwür, Ulcuskrankheit	①	②	③	<b>(bg13)</b>
14. Gallenblasenentzündung oder Gallensteine	①	②	③	<b>(bg14)</b>
15. Leberschrumpfung, Leberzirrhose	①	②	③	<b>(bg15)</b>
16. Leberentzündung, Hepatitis, ansteckende Gelbsucht	①	②	③	<b>(bg16)</b>
17. Schilddrüsenkrankheiten (z.B. Kropf)	①	②	③	<b>(bg17)</b>
18. Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) <b>mit</b> Insulinbehandlung	①	②	③	<b>(bg18)</b>
19. Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) <b>ohne</b> Insulinbehandlung	①	②	③	<b>(bg19)</b>

	Ja	Nein	Weiß nicht	
20. Erhöhte Blutfette, erhöhtes Cholesterin	①	②	③	<b>(bg20)</b>
21. Gicht oder Harnsäureerhöhung	①	②	③	<b>(bg21)</b>
22. Blutarmut, Eisenmangel	①	②	③	<b>(bg22)</b>
23. Nierenbeckenentzündung, Pyelonephritis	①	②	③	<b>(bg23)</b>
24. Nierenkolik, Nierensteine	①	②	③	<b>(bg24)</b>
25. Krebserkrankung, bösartige Tumor (einschließlich Blutkrebs)	①	②	③	<b>(bg25)</b>
26. Gelenkverschleiß, Arthrose der Hüft- oder Kniegelenke bzw. der Wirbelsäule	①	②	③	<b>(bg26)</b>
27. Entzündliche Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung (z.B. chronische Polyarthritis, Rheumatoidarthritis, Morbus Bechterew)	①	②	③	<b>(bg27)</b>
28. Osteoporose	①	②	③	<b>(bg28)</b>
29. Migräne (d.h. anfallartige Kopfschmerzen, die wiederholt und meist halbseitig auftreten und in den frühen Morgen- stunden beginnen und Stunden bis Tage andauern können)	①	②	③	<b>(bg29)</b>
30. Epilepsie (Krampfanfälle, zerebrale Anfälle)	①	②	③	<b>(bg30)</b>
31. Parkinson	①	②	③	<b>(bg31)</b>
32. Multiple Sklerose	①	②	③	<b>(bg32)</b>
33. Hirnhautentzündung	①	②	③	<b>(bg33)</b>
34. Psychische Erkrankungen (z.B. Angstzustände, Depression, Psychose)	①	②	③	<b>(bg34)</b>
35. Essstörung (Bulimie, Anorexia nervosa)	①	②	③	<b>(bg35)</b>
36. Sucht- oder Abhängigkeitserkrankung (Medikamente, Drogen, Alkohol)	①	②	③	<b>(bg36)</b>
37. Heuschnupfen, allergische Bindehautentzündung (allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis)	①	②	③	<b>(bg37)</b>
38. Allergisches Kontaktekzem (Hautauschlag durch Waschmittel, Kosmetika, Nickel, Unverträglichkeit anderer Metalle u.a.)	①	②	③	<b>(bg38)</b>
39. Neurodermitis (juckendes Ekzem, besonders in den Ellenbogen und Kniekehlen, endogenes Ekzem, atopisches Ekzem)	①	②	③	<b>(bg39)</b>
40. Nahrungsmittelallergie	①	②	③	<b>(bg40)</b>
41. Allergische Hautquaddeln (flüchtig, stark juckende, schubweise aufschießende Quaddeln, Nesselsucht, Urtikaria)	①	②	③	<b>(bg41)</b>

	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Weiß nicht</b>	
<p>42. Haben sie sonst noch Allergien, die hier nicht genannt wurden ?</p> <p>Falls ja, welche:.....</p>	①	②	③	<p><b>(bg42)</b></p> <p><b>(bg42a)</b></p>
<p>43. Haben Sie sonstige Krankheiten, die hier nicht genannt wurden ?</p> <p>Falls ja, welche?</p> <p>1. weitere Krankheit:.....</p> <p>2. weitere Krankheit:.....</p> <p>3. weitere Krankheit:.....</p>	①	②	③	<p><b>(bg43)</b></p> <p><b>(bg43a)</b></p> <p><b>(bg43b)</b></p> <p><b>(bg43c)</b></p>
<p>44. <b>Nur bei Frauen:</b></p> <p>Krankheiten von Gebärmutter, Eierstöcken, oder Eileitern (außer Krebskrankheiten)</p>	①	②	③	<b>(bg44)</b>