

Demenz – neue Ansätze in Forschung, Diagnose und Therapie

Demenzvorstadien – sind Risikoprofile und Biomarker für individuelle Prädiktion geeignet?

PROFESSOR DR. FRANK JESSEN, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, UNIKLINIK KÖLN



Die Alzheimer-Krankheit ist durch aggregiertes Amyloid und -Tau-Protein im Gehirn definiert. Beides ist beim Menschen mit Biomarkern messbar. Aus vielen Studien der letzten Jahre ist bekannt, dass die genannten pathologischen Veränderungen bei der Alzheimer Krankheit der symptomatischen Manifestation einer Demenz bis zu 30 Jahren vorausgehen. Die meisten Betroffenen durchlaufen im Vorfeld der Demenz klinische Prodromalstadien in Form der leichten kognitiven oder rein subjektiven kognitiven Störung. Durch Anwendung von Biomarkern bei diesen leichten und unspezifischen klinischen Syndromen ist das Risiko für eine spätere Demenz abschätzbar. In der Forschung werden bereits Interventionen bei Patienten mit dieser leichten kognitiven Störung und einem für die Alzheimer-Krankheit typischen Biomarkerbefund durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass eine solche Frühbehandlung in der Zukunft Teil der regulären klinischen Versorgung wird.

Einleitung

Die demographische Entwicklung in vielen Industrienationen, inklusive Deutschland, bedingt eine dramatische Zunahme von altersassoziierten Erkrankungen in den nächsten Jahrzehnten. Demenzen stellen hierbei aufgrund des erheblichen Betreuungsaufwandes, insbesondere in fortgeschrittenen Phasen, eine besondere persönliche und gesellschaftliche Herausforderung dar.¹ Aufgrund der biologisch-komplexen Natur der Erkrankungen, die typischerweise einer Demenz zugrunde liegen, ist eine Heilung von Demenzen zum aktuellen Zeitpunkt kaum vorstellbar. Aus diesem Grund sind die Verlangsamung der jeweiligen Erkrankung ab einem sehr frühen Stadium bzw. die Prävention einer Demenz von zentraler Bedeutung.² In den letzten 20 Jahren konnte insbesondere bei der Alzheimer-Krankheit als der häufigsten Demenzursache erhebliche Fortschritte in Bezug auf Frühdiagnostik und Prädiktion erzielt werden. Die aktuellen Konzeptionen zu Risikostadien der Alzheimer-Krankheit und zur biomarkerbasierten Demenzvorhersage werden im Folgenden zusammengefasst.

Die Alzheimer-Krankheit

Nach heutigem Verständnis bezeichnet die Alzheimer-Krankheit typische molekulare Veränderungen des Gehirns, die nach einem langen asymptomatischen Vorlauf mit progredienter Gehirnzellschädigung letztlich zu einem kognitiven Defizit mit dem klinischen Syndrom einer Demenz führen.³ Die neuropathologischen Kernmerkmale der Erkrankung sind körpereigene Amyloid-Ablagerungen im Extrazellularraum der Großhirnrinde in Form von Amy-

loid-Plaques sowie intraneuronale Aggregate des Tau-Proteins in seiner hyperphosphorylierten Form, bezeichnet als Neurofibrillen.³ Die molekularen Grundlagen dieser neuropathologisch erkennbaren Veränderungen werden seit Jahrzehnten erforscht.

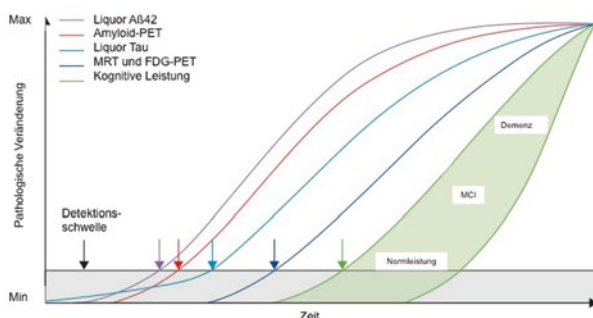
Nach aktuellem Verständnis entsteht das Amyloid aus dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) in der Membran von Nervenzellen durch enzymatische Spaltung. Hierbei entsteht unter anderem das Amyloid A β 1–42, welches in besonderem Maße zur Aggregation neigt. Die physiologische Funktion dieser Spaltung ist nicht abschließend geklärt. Aufgrund altersassoziierter verminderter Clearance-Funktion des Gehirngewebes kommt es zu einer progredienten Aggregation und Ablagerung von Amyloid A β 1–42. Insbesondere die frühen Aggregationsstadien (Oligomere) führen zu einer Schädigung neuronaler Synapsen und damit

zu einer Funktionsbeeinträchtigung. Letztlich aggregieren die Amyloide in den mikroskopisch sichtbaren Plaques.⁴ Wahrscheinlich ausgelöst durch die Amyloid-Aggregation entstehen die intraneuronalen Tau-basierten Fibrillen, die ebenfalls zur Nervenzellschädigung beitragen. Assoziierte Prozesse sind u.a. Entzündungsreaktionen (Neuroinflammation), Störung des Glukosestoffwechsels und Störung des Kalziumhaushaltes.⁵

Durch diese molekularen Mechanismen und der damit verbundenen neuronalen Schädigung kommt es letztendlich zu Nervenzelluntergang und zur makroskopisch sichtbaren Atrophie des Gehirns. Die Neurodegeneration beginnt typischerweise in den Bereichen des mittleren Schläfenlappens, die relevante Strukturen für die Gedächtnisbildung beinhalten. Im weiteren Krankheitsverlauf breitet sich die Neurodegeneration über nahezu dem gesamten Gehirn aus.⁶ Man geht davon aus, dass die erste Ablagerung von Amyloidaggregaten ca. 20 Jahre der ersten Symptombildung vorausläuft. Die symptomatische Manifestation der Erkrankung erstreckt sich ebenfalls über viele Jahre. Zunächst treten rein subjektive Gedächtnisbeschwerden auf.⁷ Nach einigen Jahren entwickelt sich eine objektivierbare kognitive Störung, typischerweise im Sinne von Gedächtnisstörungen, die aber noch mit einer intakten Alltagskompetenz verbunden sind. Diesen Zustand bezeichnet man als die leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI).⁸

Erst im Anschluss daran entwickelt sich langsam, ebenfalls über mehrere Jahre, eine Demenz, die neben der kognitiven Störung durch die Beeinträchtigung der Alltagskompetenzen definiert ist.⁹ Die Demenz bei der Alzheimer-Erkrankung ist progredient und endet im Stadium

Chronologisches Modell von Biomarker-Veränderungen und klinischen Symptomen der Alzheimer-Erkrankung



Quelle: Jack et al, Lancet Neurology 2013



Abbildung 1: Die ersten Ablagerungen von Amyloidaggregaten gehen den ersten Symptomen bis zu 20 Jahre voraus.

der schweren Pflegebedürftigkeit. Sie ist auch mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung assoziiert.¹⁰

Biomarker für die Alzheimer-Erkrankung

Die pathologischen Kernmerkmale der Erkrankung können mit Hilfe von so genannten Biomarkern nachgewiesen werden. Unter Biomarkern versteht man durch technische Untersuchungen dargestellte Parameter, die auf spezifische pathologische Veränderungen beim Patienten hinweisen. Für die Alzheimer-Erkrankung anwendbar sind Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis („Nervenwasser“) sowie hirnbildgebende Verfahren. Der Liquor wird durch Punktion des Spinalkanals in Höhe der Lendenwirbelsäule beim sitzenden oder liegenden Patienten gewonnen. Gemessen werden das Amyloid β 1-42, welches in der Konzentration bei Aggregation im Gehirn im Liquor reduziert ist. Ebenfalls im Liquor nachgewiesen werden können das Tau-Protein und die phosphorylierte Variante (p -Tau), welche beide bei der Alzheimer-Erkrankung in der Konzentration ansteigen. Das p -Tau gilt als spezifisch für die Alzheimer-Erkrankung, wohingegen das Gesamt-Tau als Marker allgemeiner neuronaler Schädigung bewertet wird.¹¹

Mit der Positronenemissionstomographie (PET), einem nuklearmedizinischen Verfahren bei dem über eine Infusion ein radioaktiv markierter Tracer injiziert wird, ist eine Darstellung der zerebralen Amyloid-Plaques beim Menschen möglich. Verschiedene Tracer sind zur Darstellung

von Amyloide im Gehirn zugelassen und kommerziell verfügbar. Ebenfalls mittels PET nachweisbar ist die Tau-Aggregation. Die Tau-PET-Tracer sind allerdings noch in der wissenschaftlichen Entwicklung.¹²

Die unspezifische Neurodegeneration kann mittels Kernspintomographie im Sinne einer Atrophie nachgewiesen werden. Ferner steht das Glucose-PET (FDG-PET) zur Darstellung von gestörtem neuronalem Metabolismus zur Verfügung, der ebenfalls auf neurodegenerative Schädigungen hinweist.¹² Die genannten Biomarker werden in der Diagnostik von der Alzheimer-Erkrankung bereits heute in der klinischen Versorgung eingesetzt. Im wissenschaftlichen Kontext wurden sie in zum Teil sehr großen Studien bei Personen mit Vor- oder Risikostadien der Demenz mit dem Ziel der Prädiktion der Demenz angewendet.

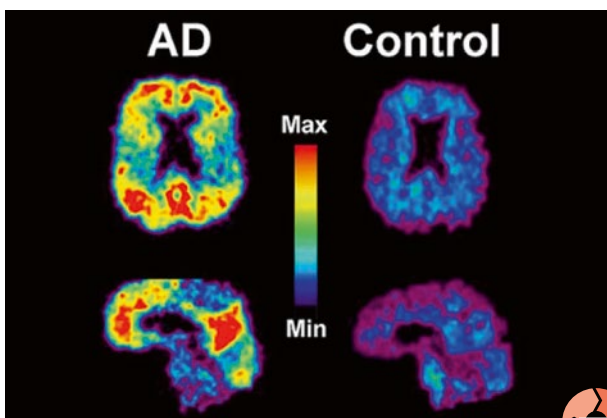
Klinische Risikostadien für die Alzheimer-Erkrankung

Aufgrund der sehr langsamen Symptommanifestation der Alzheimer-Krankheit existieren klinische Prädemenzstadien, die sich über mehrere Jahre erstrecken und die als Früherkennungs- bzw. Risikosyndrome im Rahmen der Demenzprädiktion verwendet werden können. Anzumerken ist, dass diesen klinisch definierten Syndromen nicht spezifisch für die Alzheimer-Erkrankung sind, und daher für eine individuelle Prädiktion immer die Kombination mit Biomarkern für die Alzheimer-Erkrankung erforderlich ist.

Die leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) ist definiert durch das Vorliegen einer objektivierbaren kognitiven Leistungsbeeinträchtigung, die noch nicht mit einer wesentlichen Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen verbunden ist. Die leichte kognitive Störung kann verschiedene kognitive Domänen betreffen (z. B. Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit).⁸ Eine große Zahl von klinisch-epidemiologischen Studien über die letzten 20 Jahre hat gezeigt, dass die leichte kognitive Störung mit einem Risiko von ca. 30 bis 40 Prozent einhergeht, in der Zukunft eine Demenz zu entwickeln.¹³

Hieraus folgt, dass MCI in nicht weiter spezifizierter Form in über der Hälfte aller Fälle nicht mit einer Demenzentwicklung assoziiert ist. Die Begründung hierfür ist, dass es zahlreiche, z.T. auch reversible Ursachen einer leichten kognitiven Störung gibt, wie z. B. Depression, Nebenwirkungen von Medikamenten und internistische Erkrankungen. Eine etwas höhere Spezifität für die Alzheimer-Erkrankung hat die leichte kognitive Störung, die das episodische

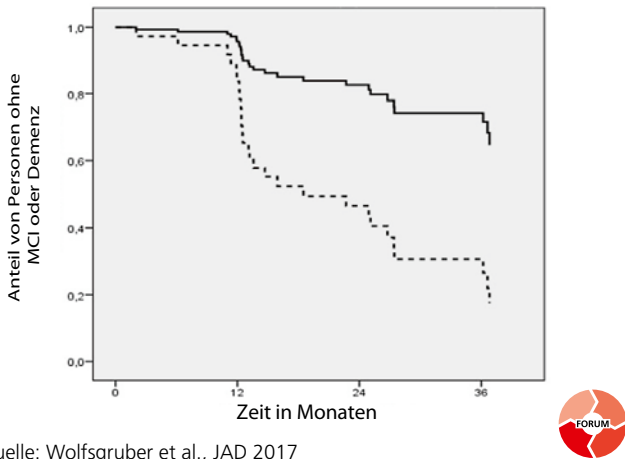
Biomarker für die Alzheimer-Pathologie: Amyloid-PET



Quelle: Klunk et al. 2004

Abbildung 2: Mit Hilfe der PET ist die Darstellung der zerebralen Amyloid-Plaques beim Menschen möglich. AD=Bild eines Patienten mit Alzheimer-Krankheit und markierten Amyloid-Plaques; Control=Bild einer Person ohne Alzheimer-Krankheit und ohne Amyloid-Plaques.

Entwicklung von Mild Cognitive Impairment (MCI) oder Demenz bei Subjective Cognitive Decline (SCD) in Abhängigkeit vom Liquor-Biomarkerprofil



Quelle: Wolfsgruber et al., JAD 2017

Abbildung 3: Das Übergangsrisiko zu MCI oder Demenz im zeitlichen Verlauf variiert bei SCD in Abhängigkeit vom Liquor-Biomarkerprofil. Durchgezogene Linie=normwertiges Aβ42 und pTau; gestrichelte Linie=pathologisches Aβ42.

Gedächtnis betrifft (amnestisches MCI). Die Konversionsraten zur Demenz bei der amnestischen kognitiven Störung sind höher als bei nicht amnestischen Varianten.¹³ Die individuelle Prädiktion kann durch die Zunahme von Biomarkern deutlich verbessert werden. So wurde gezeigt, dass Patienten mit einer leichten kognitiven Störung, die das typische Liquor-Biomarkerprofil für die Alzheimer-Erkrankung aufweisen (erniedrigtes Aβ 1-42, erhöhtes Tau bzw. pTau) ein über 90-prozentiges Risiko haben, innerhalb von fünf Jahren eine Demenz zu bekommen.¹⁴

In einer Untersuchung, die einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren umfasste, betrug das Risiko für eine Demenz bei dieser Konstellation nahezu 100 Prozent.¹⁵ Personen mit MCI, die einen bezüglich einer Alzheimer-Erkrankung unauffälligen Liquor haben, weisen nur ein Übergangsrisiko zur Demenz von ca. zehn Prozent innerhalb von fünf Jahren auf. Es gibt auch uneindeutige Biomarkerkonstellationen, wie z. B. nur ein auffälliges Aβ 1-42 oder nur ein pathologisch verändertes Tau oder pTau. Hier liegen die Übergangsraten zur Demenz innerhalb von fünf Jahren bei ca. 50 Prozent.¹⁴

Aktuelle klinische Studien mit in Entwicklung befindlichen Medikamenten, die sich gegen die Alzheimer-Pathologie richten (z. B. Anti-Amyloid-Substanzen) werden bei Patienten mit leichter kognitiver Störung und Biomarkernachweis für die Alzheimer-Pathologie durchgeführt.

Nach der neusten Konzeption der Alzheimer-Erkrankung handelt es sich bei einem MCI-Patienten mit darstellbarer typischer Alzheimer-Pathologie bereits um eine Frühdiagnostik der Erkrankung; die Prädiktion bezieht sich in diesem Fall lediglich auf die Entwicklung eines Demenzsyndroms.³ Noch früher im Krankheitsverlauf tritt die rein subjektive kognitive Störung auf (Subjective Cognitive Decline, SCD). Sie ist definiert durch eine selbst bemerkte persistierende, nicht nur punktuell auftretende Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, die sich in einer standardisierten Testung noch nicht objektivieren lässt.⁷

Mehr noch als bei der leichten kognitiven Störung ist die rein subjektive kognitive Verschlechterung unspezifisch. Sie kann durch zahlreiche Ursachen bedingt sein, unter anderem durch normale Alterungsprozesse des Gehirns. Trotzdem zeigen epidemiologische Studien, dass Personen mit rein subjektiven kognitiven Störungen ein erhöhtes Risiko haben, zu einem späteren Zeitpunkt eine Demenz zu entwickeln.¹⁶ In jüngerer Zeit sind bei dieser Patientengruppe Biomarkeruntersuchungen durchgeführt worden. Zum einen konnte gezeigt werden, dass bestimmte Merkmale von SCD die Wahrscheinlichkeit, dass eine Alzheimer-Erkrankung vorliegt erhöhen. Hierzu gehören z. B. spezifische Sorgen, die sich der Proband um sein Gedächtnis macht.¹⁷

Ebenso weisen ein Auftreten innerhalb der letzten wenigen Jahre, eine Verschlechterung speziell im Gedächtnisbereich, eine persistierende Verschlechterung, die zu verschiedenen Zeitpunkten berichtet wurden und ein Beobachten der Verschlechterung durch Angehörige auf die Alzheimer-Pathologie als mögliche Grundlage hin.⁷ Es zeigte sich, dass insbesondere bei Patientengruppen, die eine Spezialambulanz wegen ihrer Gedächtnisstörungen aufsuchten, bei bis zu 40 Prozent Amyloiddepositionen nachweisbar waren.¹⁸

Personen mit SCD und Amyloidablagerungen und/oder zusätzlichem Hinweis für pathologisches Tau oder pTau im Liquor haben ein 40- bis 60-prozentiges Risiko, sich innerhalb von drei Jahren zu einer leichten kognitiven Störung oder zu einer Demenz zu verschlechtern.¹⁹

Somit gilt grundsätzlich das Prinzip, dass mittels Biomarkern eine Präzisierung der individuellen Prädiktion bezüglich kognitiver Verschlechterung möglich ist, auch für die rein subjektive Gedächtnisstörung. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen noch nicht ausreichend viele longitudinale Studien bei Personen mit subjektiven kognitiven Störungen vor, um die Prädiktion bei individuellen Patienten anzuwenden.

Biomarkerbasierte Prädiktion bei beschwerdefreien Personen

Es gibt viele Untersuchungen bei gesunden, freiwilligen Personen, die sich Biomarkeruntersuchungen unterziehen und im längsschnittlichen Verlauf beobachtet werden.²⁰ In großen metaanalytischen Auswertungen zeigt sich, dass das Vorhandensein von Amyloid mit einer progredienten kognitiven Verschlechterung verbunden ist, die deutlicher ausfällt als bei Personen ohne Amyloid.²¹ Gleichzeitig ist allerdings eine Individualprognose bezüglich des kognitiven Verlaufs bei ganz gesunden Personen nicht in ausreichender Form möglich. Der Zeitpunkt, wann ein Individuum bei Vorliegen der Alzheimer-Pathologie symptomatisch wird, hängt von zahlreichen Faktoren ab. Diese umfassen insbesondere mögliche zusätzliche Pathologien und Erkrankungen, wie z. B. Hirndurchblutungsstörungen oder Depressionen.

Eine ebenso wichtige Rolle spielt aber auch die so genannte kognitive Reserve. Hierunter werden alle Mechanismen verstanden, die das Gehirn resilient in Bezug auf die Pathologie machen. Ein Indikator hierfür ist das Bildungsniveau. In Studien wurde gezeigt, dass Personen mit einem hohen Bildungsstand über einen längeren Zeitraum mit Alzheimer-Pathologie leben können ohne symptomatisch zu werden als Personen mit einem geringeren Bildungsniveau.²² Der kognitiven Reserve liegen höchst wahrscheinlich hirnstrukturelle wie auch -funktionelle Mechanismen zugrunde, die erst in Ansätzen verstanden sind.²³

Anwendung in der Praxis

Die vorhandenen Biomarker für die Alzheimer-Erkrankung werden in der Praxis zur Differentialdiagnostik von Demenzzursachen verwendet. Dies ist von Bedeutung, da ca. 20 bis 30 Prozent aller Patienten, die das typische klinische Bild einer Alzheimer-Demenz zeigen, keine zugrundeliegende Alzheimer-Pathologie aufweisen. Ferner kann die Alzheimer-Erkrankung sich in atypischen Varianten manifestieren, die klinisch nicht eindeutig als solche zu identifizieren sind. Im Stadium der leichten kognitiven Störung ist es heute aufgrund einer großen Datenbasis möglich das individuelle Risiko für eine zukünftige Demenz zu schätzen.

Eine Prädiktion dieser Art erfordert eine umfassende Aufklärung des Patienten über Möglichkeiten und Grenzen der Risikoschätzung. Die Aufklärung sollte neben Infor-

mationen zur Diagnostik auch Angaben zu der Prognose, zu Therapie- bzw. Präventionsmöglichkeiten und zu dem Risiko der seelischen Belastung durch eine entsprechende Prädiktion umfassen. Wie ausgeführt, ist die Datenbasis bei der rein subjektiven kognitiven Störung noch limitiert. Eine individuelle Demenzprädiktion basierend auf Biomarkern wird in dieser Patientengruppe aktuell nicht empfohlen. Dies wird sich wahrscheinlich mit zunehmenden Daten ändern. Ebenfalls aufgrund nicht ausreichend prädiktiver Wertigkeit wird die biomarkerbasierte Risikoschätzung bei beschwerdefreien Personen aktuell nicht empfohlen.

Die Perspektive der biomarkerbasierten Frühdiagnostik und Prädiktion der Alzheimer-Krankheit bzw. der Alzheimer-Demenz wird höchstwahrscheinlich durch zwei Entwicklungen wesentlich beeinflusst werden. Zum einen ist dies die Entwicklung von blutbasierten Biomarkern. Seit kurzem stehen in der Forschung reliable Methoden zur Amyloidmessung im Blut zur Verfügung, die mit der zerebralen Amyloidlast korrelieren.²⁴ Außerdem liegt mit dem Neurofilament Light Chain (NfL) ein im Blut messbarer Marker für Neurodegeneration vor.²⁵ Durch die Verfügbarkeit von blutbasierten Biomarkern wird sich die Anwendung bei der Alzheimer-Krankheit zunehmend in den primärärztlichen Bereich verlagern.

Es ist dafür Sorge zu tragen, dass eine angemessene Aufklärungskompetenz mit der Möglichkeit der Bestimmung entsprechender Marker einhergeht, da die Gefahr der falschen Information und Fehlinterpretation von entsprechenden Befunden und erheblicher Verunsicherung individueller Patienten besteht. Ebenfalls deutlich ändern wird sich der Einsatz der biomarkerbasierten Früherkennung und Demenzprädiktion, sobald molekularspezifische Therapien zur Verfügung stehen. Es ist durch verschiedene Ansätze bereits heute möglich, die Amyloidproduktion im Gehirn zu reduzieren oder Amyloide zu entfernen.

Teilerfolge im Sinne von positiven Effekten auf die kognitive Verschlechterung konnten schon erzielt werden, wenn auch noch nicht in ausreichendem Maß, um eine Zulassung zu erreichen.²⁶ Medikamente gegen Tau-Aggregation und Inflammation sind in Entwicklung.²⁷ Es ist davon auszugehen, dass in einigen Jahren wirksame Medikamente zur Verfügung stehen werden, die auf einzelne molekulare Aspekte der Erkrankung fokussieren. Dann ist ein gestuftes Vorgehen mit Blutmarkern als Screeningverfahren und Liquor- oder PET-basierter Diagnosebestätigung mit anschließender molekularspezifischer früher Therapie denkbar.

E-Mail-Kontakt: frank.jessen@uk-koeln.de

Literatur

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5). doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(4). doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608. doi:10.15252/emmm.201606210.
- Carreiras MC, Mendes E, Perry MJ, Francisco AP, Marco-Contelles J. The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(15):1745-1770. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931435>. Accessed January 30, 2019.
- Braak H, Braak E. Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1998;53:127-140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9700651>. Accessed February 2, 2019.
- Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(6). doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Brodsky H, Seehr K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *Int psychogeriatrics*. 2012;24(7):1034-1045. doi:10.1017/S1041610211002924.
- Lewczuk P, Riederer P, O'Bryen SE, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(4). doi:10.1080/15622975.2017.1375556.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539-547. doi:10.1212/WNL.0000000000002923.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(4):252-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x.
- Vos SJB, Verhey F, Frölich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. 2015;138(5):1327-1338. doi:10.1093/brain/awv029.
- Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(1):98-106. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.155.
- Mitchell A, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014. doi:10.1111/acps.12336.
- Jessen F, Wiese B, Bachmann C, et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(4). doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.30.
- Jessen F, Spottke A, Boecker H, et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCOE). *Alzheimer's Res Ther*. 2018;10(1). doi:10.1186/s13195-017-0314-2.
- Wolfgruber S, Polcher A, Koppa A, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2017;58(3). doi:10.3233/JAD-161252.
- Vos SJB, Xiong C, Visser PJ, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: A longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):957-965. doi:10.1016/S1474-4422(13)70194-7.
- Donohue MC, Sperling RA, Petersen R, et al. Association Between Elevated Brain Amyloid and Subsequent Cognitive Decline Among Cognitively Normal Persons. *JAMA*. 2017;317(22):2305-2316. doi:10.1001/jama.2017.6669.
- Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;60:164-172. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002.
- Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(1):1. doi:10.1007/s11910-019-0917-z.
- Shahpasand-Kroner H, Klafki H-W, Bauer C, et al. A two-step immunoassay for the simultaneous assessment of A β 38, A β 40 and A β 42 in human blood plasma supports the A β 42/A β 40 ratio as a promising biomarker candidate of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):121. doi:10.1186/s13195-018-0448-x.
- Preische O, Schultz SA, Apel A, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2019;25(2):277-283. doi:10.1038/s41591-018-0304-3.
- Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-56. doi:10.1038/nature19323.
- Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's Dement (New York, N Y)*. 2018;4:195-214. doi:10.1016/j.trci.2018.03.009.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):207-16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306-19.

PROF. DR. FRANK JESSEN



Herr Prof. Jessen hat 1995 sein Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Homburg abgeschlossen und 1998 dort promoviert. Nach seiner Tätigkeit als Assistenzarzt am Universitätsklinikum Bonn arbeitete er dort in den Jahren 2002 bis 2010 als Oberarzt an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Von 2010 bis 2015 hat er die W2-Professur für klinische Demenzforschung innegehabt und war zugleich assoziierter Forscher am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Seit 2015 ist er W3-Professor für Psychiatrie und Psychotherapie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln.