

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Ehemalige Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Klinische Befunde und Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und
symptomatischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen**

-

Bedeutung für klinische Versorgung und Präventions- und Therapieentwicklung

vorgelegt von
Dr. med. Jonathan Vöglein

(2023)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Neurodegenerative Erkrankungen.....	4
1.2	Kognitiver Verlauf und Biomarker-Veränderungen bei der Alzheimer-Erkrankung.....	6
1.3	Nicht-kognitive Untersuchungsbefunde bei der Alzheimer-Erkrankung.....	7
1.4	Epileptische Anfälle bei neurodegenerativen Erkrankungen.....	8
1.5	Ziel der Habilitationsleistung	8
2	Klinische Befunde und Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen	9
2.1	Kognitive Untersuchungsbefunde und Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung.....	9
2.1.1	Klinische Befunde, Biomarker-Veränderungen und molekulare Pathophysiologie der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung im Rahmen einer neuen, seltenen <i>Präsenilin 1</i> - Deletionsmutation (<i>PSEN1</i> F175del).....	9
2.1.2	Vergleich des kognitiven Verlaufs der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase.....	12
2.1.3	Vergleich der Biomarker-Veränderungen der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase.....	14
2.1.4	Bedeutung des kognitiven Verlaufs und der Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung für Prävention und Therapie.....	17
2.2	Nicht-kognitive Untersuchungsbefunde und Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung.....	20
2.2.1	Charakterisierung motorischer Befunde, motorischer Verlauf und Amyloid- β -Ablagerungen in den Basalganglien in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung sowie genetische Merkmale und prädiktiver Wert motorischer Befunde bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung	20
2.2.2	Muster, Verlauf, MRT-Atrophie-Signatur und prognostische Bedeutung klinisch-neurologischer Untersuchungsbefunde bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase	23
2.3	Epileptische Anfälle in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen und Bedeutung des Erstsymptoms neurodegenerativer Erkrankungen	27
2.3.1	Prävalenz, zeitliche Einordnung, prädiktiver Wert und genetische Merkmale epileptischer Anfällen in der präsymptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung	27
2.3.2	Verlauf der Prävalenz epileptischer Anfälle in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase, Rezidivrisiko epileptischer Anfälle und Bedeutung epileptischer Anfälle für den kognitiv-funktionellen Status und das Alter bei Erkrankungsmanifestation bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung.....	29
2.3.3	Prävalenz epileptischer Anfälle in der gesamten symptomatischen Phase, prognostische Bedeutung des Erstsymptoms hinsichtlich des zukünftigen Risikos für epileptische Anfälle und	

	Assoziation zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und der Erkrankungsdauer bei neuropathologisch diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen	32
2.3.4	Muster, Prävalenz und klinische Implikationen erster Symptome bei neuropathologisch diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen	35
3	Zusammenfassung und Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Versorgung und die Präventions- und Therapientwicklung	38
4	Literaturverzeichnis	41

1 Einleitung

1.1 Neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen sind für einen bedeutenden Anteil aller Erkrankungen des Menschen verantwortlich (**Vöglein et al., 2021**). Mit einer Prävalenz von 1,5% in der Allgemeinbevölkerung stellt die Alzheimer-Erkrankung die häufigste neurodegenerative Erkrankung dar (**Vöglein et al., 2021**). Schätzungen zufolge werden im Jahr 2022 alleine in den Vereinigten Staaten von Amerika 6,5 Millionen Menschen in der Altersgruppe ab 65 Jahre mit einer Alzheimer-Demenz leben, was circa 11% aller über 64-Jährigen entspricht (*2022 Alzheimer's disease facts and figures, 2022*). In einer systematischen Literaturrecherche lag die Prävalenz der Lewy-Körper-Demenz in der Allgemeinbevölkerung bei 0,5%, der Parkinson-Erkrankung bei 0,3%, der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) bei 0,02%, der kortikobasalen Degeneration (CBD) bei 0,006%, der progressiven supranukleäre Blickparese (PSP) bei 0,005% und der multiplen Systematrophie (MSA) bei 0,0035% (**Vöglein et al., 2021**). Neben psychosozialen Belastungen von Patienten und deren Angehörigen und Pflegenden verursachen neurodegenerative Erkrankungen enorme Kosten für Gesundheitssysteme und Betroffene. Zum Beispiel werden alleine im Jahr 2022 in den Vereinigten Staaten von Amerika die Kosten der Alzheimer-Demenz und anderer Demenzformen auf 321 Milliarden US-Dollar geschätzt (*2022 Alzheimer's disease facts and figures, 2022*).

Pathologische Kernmerkmale neurodegenerativer Erkrankungen sind die Akkumulation und Ablagerung von pathologischen Proteinaggregaten (Ross & Poirier, 2004). Die häufigste neurodegenerative Erkrankung, die Alzheimer-Erkrankung, ist pathologisch durch Amyloid- β -Plaques und Neurofibrillen aus Tau-Protein gekennzeichnet (Alzheimer, 1907; Cairns et al., 2015). Andere neurodegenerative Erkrankungen mit pathologischen Tau-Aggregaten sind die PSP (Höglinger et al., 2017), die CBD (Dickson et al., 2002; **Palleis et al., 2021**) sowie die FTLD in einem Teil der Fälle (FTLD-tau) (Mackenzie et al., 2009). Des Weiteren kann die FTLD durch pathologische Aggregation von transactive response DNA-binding protein 43 (FTLD-TDP) und seltener durch andere Proteinaggregate verursacht werden (Mackenzie et al., 2009). Die Parkinson-Erkrankung, die Lewy-Körper-Demenz und die MSA sind neuropathologisch durch aggregiertes α -Synuklein gekennzeichnet (Dickson, 2018; **Pagano et al., 2021; Pagano et al., 2022**).

Klinische Leitsymptome neurodegenerativer Erkrankungen sind überwiegend kognitiver und motorischer Abbau (**Vöglein et al., 2021**). Während es in früheren symptomatischen Erkrankungsstadien oft typische klinische Phänotypen gibt, treten im späteren symptomatischen Erkrankungsverlauf oft multiple Symptome mit großen Überlappungen zwischen verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen auf. Der typische frühe Prädomanztyp der Alzheimer-Erkrankung umfasst eine Gedächtnisstörung und eine Störung

der visuokonstruktiven Fähigkeiten (Dubois et al., 2021; Jack et al., 2018). Die Lewy-Körper-Demenz weist einen zur Alzheimer-Erkrankung ähnlichen frühen kognitiven Prädomanztyp auf, zusätzlich gehören motorische brady-/hypokinetische Basalganglien-Symptome, eine fluktuierende Vigilanz, visuelle Halluzinationen und eine rapid eye movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörung zum typischen frühen klinischen Phänotyp (McKeith et al., 2017). Die Parkinson-Erkrankung manifestiert sich im frühen symptomatischen Erkrankungsstadium typischerweise mit asymmetrischen brady-/hypokinetischen Basalganglien-Symptomen ohne kognitive Störung (Postuma et al., 2015). Die FTLD zeigt in der frühen symptomatischen Erkrankungsphase zwei Hauptphänotypen, eine Verhaltensvariante (Rascovsky et al., 2011) und eine Sprachvariante mit verschiedenen Aphasie-Syndromen (Gorno-Tempini et al., 2011). Der typische und bezüglich einer zu Grunde liegenden PSP-Pathologie hochspezifische frühe Phänotyp der PSP inkludiert eine vertikale Augenbewegungsstörung sowie eine posturale Instabilität, wobei auch andere Phänotypen mit niedriger Spezifität hinsichtlich einer PSP-Pathologie vorliegen können (Höglinger et al., 2017). Der typische frühe Phänotyp der MSA ist durch eine autonome Störung in Kombination mit motorischen Basalganglien-Symptomen oder einem zerebellärem Syndrom gekennzeichnet (Wenning et al., 2022). Die CBD weist insgesamt auch in frühen Erkrankungsstadien ein sehr heterogenes klinisches Bild auf, typisch sind eine asymmetrische motorische Extremitäten-Symptomatik in Kombination mit kortikalen Symptomen wie zum Beispiel einer Apraxie (Armstrong et al., 2013). Auf Basis von klinischen Phänotypen wurden Diagnosekriterien für verschiedene neurodegenerative Erkrankungen formuliert (Armstrong et al., 2013; Dubois et al., 2021; Gorno-Tempini et al., 2011; Höglinger et al., 2017; Jack et al., 2018; McKeith et al., 2017; Postuma et al., 2015; Rascovsky et al., 2011; Wenning et al., 2022). Eine systematische direkte Vergleichsstudie hinsichtlich von Erstsymptomen neurodegenerativer Erkrankungen und deren differentialdiagnostischer und prognostischer Bedeutung, die idealerweise den Goldstandard der neuropathologischen Diagnose zu Grunde legen sollte, wurde jedoch bisher nicht durchgeführt. Über klinische Befunde in den präsymptomatischen Phasen neurodegenerativer Erkrankungen ist bisher wenig bekannt.

Die Verfügbarkeit und Validität von Biomarkern variiert stark zwischen den verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen. Die Biomarker-Entwicklung ist bei der Alzheimer-Erkrankung am weitesten fortgeschritten. Es existieren Biomarker für beide Kernpathologien, die Amyloid- β - und die Tau-Pathologie (Luo et al., 2020; Luo et al., 2022a; Vöglein et al., 2022c). Auf Biomarker der Alzheimer-Erkrankung wird im Abschnitt 1.2 noch ausführlicher eingegangen werden. Bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen können die Magnetresonanztomographie (MRT) (Young et al., 2020), die ^{18}F -Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) (Young et al., 2020), Perfusionsphasen von Amyloid- β - (Schmitt et al., 2021) und Tau-PET (Katzdobler et al., 2022; Song et al., 2021) und die Dopamin-Transporter-Szintigraphie (Huber et al., 2020; Isaacson et al., 2017; Jackson et

al., 2021) die Differentialdiagnose erleichtern, valide Biomarker zum Nachweis der jeweiligen primär ursächlichen Proteinopathien fehlen jedoch. Die Einschränkungen bezüglich der Möglichkeiten des Biomarker-Nachweises ursächlicher nicht-Alzheimer-Proteinopathien unterstreichen die Bedeutung einer multidimensionalen diagnostischen Herangehensweise inklusive differenzierter und detaillierter klinischer und neuropathologischer Charakterisierungen neurodegenerativer Erkrankungen.

Therapeutisch stehen mit der Ausnahme der seltenen spinalen Muskelatrophie (Eisenkölbl, 2021) für neurodegenerative Erkrankungen bisher ausschließlich symptomatische Therapieansätze zur Verfügung. Kausale Präventions- und Therapiemöglichkeiten fehlen.

1.2 Kognitiver Verlauf und Biomarker-Veränderungen bei der Alzheimer-Erkrankung

Die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung ist eine seltene Variante der Alzheimer-Erkrankung, welche circa 1% aller Alzheimer-Patienten betrifft (Bateman et al., 2012). Sie wird durch Mutationen in den Genen *Präsenilin 1 (PSEN1)* und *Präsenilin 2 (PSEN2)* sowie im Gen für das amyloid precursor protein (*APP*) verursacht (Bateman et al., 2012). Diese Mutationen weisen eine nahezu vollständige Penetranz auf (Bateman et al., 2012). Der Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung ist relativ gut abschätzbar (Ryman et al., 2014). Die Krankheitsprozesse im Rahmen der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung sind vielfältig und dynamisch und beginnen Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation (Ali et al., 2022; Bateman et al., 2012; Luckett et al., 2022; Luckett et al., 2021; Luo et al., 2022b; Millar et al., 2022; Novotny et al., 2022; Strain et al., 2022; Xiong et al., 2022). Das erste Ereignis in der pathologischen Kaskade stellt die Entwicklung der Amyloid- β -Pathologie dar (Boerwinkle et al., 2023; Brown et al., 2017). Es kommt zur Oligomerisierung und Aggregation von Amyloid- β -Peptiden und konsekutiver Ablagerung von Amyloid- β -Plaques im extrazellulären Hirngewebe (Da Mesquita et al., 2021; Drieu et al., 2022; Levitis et al., 2022). Dieser Prozess beginnt circa 20 Jahre vor dem Auftreten von Symptomen und kann mittels Liquor-, Blut- und PET-Untersuchungen detektiert werden (Bateman et al., 2012; Müller et al., 2018; Nakamura et al., 2018; Sturchio et al., 2022; Vöglein et al., 2019b). Die Amyloid- β -Pathologie führt im Verlauf zum Auftreten der Tau-Pathologie, bei der es zu einer Hyperphosphorylierung und Aggregation von Tau-Protein und zu einer intraneuronalen Ablagerung in Form von neurofibrillären Bündeln und Neuropil-Fäden sowie dystrophen Neuriten kommt (Lim et al., 2022; Montine et al., 2012). Die Tau-Pathologie kann mittels Liquor- (Barthélemy et al., 2020; Bateman et al., 2012), Blut- (Janelidze et al., 2020) und PET-Untersuchungen (Gordon et al., 2019; Nuebling et al., 2021; Soleimani-Meigooni et al., 2020) nachgewiesen werden. Die Folge der pathophysiologischen Kaskade der Alzheimer-Erkrankung ist Neurodegeneration, welche im MRT als Atrophie

(Gordon et al., 2018; Jimenez-Mesa et al., 2023; Keret et al., 2021; Vöglein et al., 2022a) und im Blut und Liquor als NFL-Anstieg (Preische et al., 2019; Rother et al., 2022; Timsina et al., 2022) abbildbar ist. Die Neurodegeneration führt letztlich zu kognitiven Symptomen, welche im Verlauf progredient sind und letztlich in Demenz und Tod münden (Bateman et al., 2012; Cairns et al., 2015). Neuropsychologische Veränderungen können schon viele Jahre vor dem Auftreten von Symptomen festgestellt werden, zum Beispiel eine Langzeitgedächtnisstörung (Weston et al., 2018). Ein weiterer relevanter Krankheitsprozess ist die triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2)-vermittelte Mikroglia-Aktivität, für welche mit TREM2 ein Liquor-Biomarker zur Verfügung steht (Morenas-Rodríguez et al., 2022). Insgesamt sind bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung aufgrund der nahezu vollständigen Mutationspenetranz und des relativ gut prädizierbaren Symptombeginns die Biomarker-Trajektorien sowie der kognitive Verlauf von den frühesten Erkrankungsstadien an über den vollständigen präsymptomatischen und symptomatischen Erkrankungsverlauf gut charakterisiert. Von entscheidender Bedeutung aber unbeantwortet ist die Frage nach der Übertragbarkeit der Erkenntnisse über die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung auf die sporadische Variante, sowohl hinsichtlich des Verständnisses der Erkrankung als auch bezüglich der Möglichkeit und Umsetzung der Translation von Präventions- und Therapiestrategien. Direkte Vergleichsstudien der Erkrankungsvarianten, sowohl hinsichtlich des kognitiven als auch Biomarker-Verlaufs, fehlen bisher. Die Komplexität der Alzheimer-Erkrankung macht eine fortlaufende Überprüfung, Neuinterpretation und Ergänzung der Hypothese zur Krankheitsentstehung und -entwicklung, der Amyloid-Hypothese, als Basis für neue Konzepte und optimierte Designs von Präventions- und Therapiestudien notwendig.

1.3 Nicht-kognitive Untersuchungsbefunde bei der Alzheimer-Erkrankung

Bei der Alzheimer-Erkrankung spielen neben kognitiven auch nicht-kognitive Veränderungen eine Rolle und wurden auf der Ebene von Symptomen und Diagnosen untersucht. Zum Beispiel wurde häufiger von extrapyramidal-motorischen Symptomen, Pyramidenbahnsymptomen, zerebellären Symptomen, epileptischen Anfällen und Myoklonien berichtet (Albers et al., 2015; Ryan et al., 2016; Tang et al., 2016). Untersuchungen auf der Ebene von klinischen Zeichen, die auf der Basis einer strukturierten und standardisierten Untersuchung erhoben wurden, existieren in unzureichendem Ausmaß. Da klinische Zeichen im Vergleich zu Symptomen und Diagnosen weniger durch induktive Generalisierung gekennzeichnet sind, könnten objektivierte Informationen mit einem hohen Maß an Cue-Gültigkeit resultieren (Popper & Miller, 1983; Rosch, 1988). Über nicht-kognitive Untersuchungsbefunde in der präsymptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung ist wie auch bezüglich deren wissenschaftlicher und klinischer Implikationen wenig bekannt. Zum Beispiel erfolgten bisher

weder systematische Untersuchungen motorischer Befunde mit dem Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) noch systematisch und standardisiert erhobener neurologischer Untersuchungsbefunde.

1.4 Epileptische Anfälle bei neurodegenerativen Erkrankungen

Im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen kann es zu epileptischen Anfällen kommen (Ryan et al., 2016; Tang et al., 2016; Vossel et al., 2017). Diesbezüglich sind viele Fragen unbeantwortet. Zum Beispiel ist unbekannt, ob die präsymptomatische Erkrankungsphase der autosomal dominant vererbten und/oder der sporadischen Alzheimer-Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle einhergeht. Das Rezidivrisiko epileptischer Anfälle, ein entscheidender Faktor bezüglich der Entscheidung für oder gegen eine Langzeitbehandlung mit einem Medikament gegen epileptische Anfälle (Fisher et al., 2014), bei der Alzheimer-Erkrankung ist unklar. Des Weiteren ist nicht vollständig geklärt, ob es bei der Alzheimer-Erkrankung Assoziationen zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und der kognitiven Leistungsfähigkeit und/oder dem Alter bei Erkrankungsbeginn gibt.

Im Vergleich zur Alzheimer-Erkrankung sind andere neurodegenerative Erkrankungen bezüglich des Auftretens und der klinischen Bedeutung von epileptischen Anfällen in geringerem Ausmaß oder nicht untersucht. Das kumulative Risiko für epileptische Anfälle vom Auftreten des ersten Krankheitssymptoms bis zum Tod bei neurodegenerativen Erkrankungen ist unklar. Eine diesbezügliche Klärung erfordert eine direkte Vergleichsstudie verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen mit post-mortem Design, welche bisher fehlt. Trotz der bei neurodegenerativen Erkrankungen oft nur eingeschränkten klinischen Diagnose-Präzision (Beach & Adler, 2018; Beach et al., 2012) bezogen sich bisher nur wenige der Studien zu epileptischen Anfällen bei neurodegenerativen Erkrankungen auf neuropathologisch gesicherte Diagnosen.

1.5 Ziel der Habilitationsleistung

Für eine optimale klinische Versorgung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und für den Erfolg von gezielten pathophysiologisch orientierten Therapie- und Präventionsprogrammen ist die Kenntnis klinischer Zeichen und Symptome und der zu Grunde liegenden Krankheitsprozesse inklusive deren zeitliche Einordnung in den Krankheitsverlauf von entscheidender Bedeutung. Aufgrund dessen hat dieses Habilitationsvorhaben die Charakterisierung und Verlaufsbeschreibung klinischer Befunde und Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen zum Ziel, um einen Rahmen sowohl für eine Optimierung der klinischen Versorgung als auch für die Entwicklung kausaler Prävention und Therapie zu etablieren.

2 Klinische Befunde und Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen

2.1 Kognitive Untersuchungsbefunde und Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung

2.1.1 Klinische Befunde, Biomarker-Veränderungen und molekulare Pathophysiologie der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung im Rahmen einer neuen, seltenen *Presenilin 1* - Deletionsmutation (*PSEN1* F175del)

Originalpublikation:

Identification of a rare presenilin 1 single amino acid deletion mutation (F175del) with unusual amyloid- β processing effects

Vöglein J., Willem M., Trambauer J., Schönecker S., Dieterich M., Biskup S., Giudici C., Utz K., Oberstein T., Brendel M., Rominger A., Danek A., Steiner H., Haass C., Levin J.

Neurobiology of Aging, Dezember 2019; Impact Factor 5,1

PSEN1-Mutationen durch Deletionen einzelner Aminosäuren sind sehr selten. Bisher wurden nur vier pathogene Mutationen beschrieben (Guo et al., 2010; Ishikawa et al., 2005; Knight et al., 2007; Tiedt et al., 2013). In dieser Arbeit wird von einer neuen *PSEN1*-Mutation durch Deletion einer einzelnen Aminosäure berichtet (*PSEN1* F175del), die im Rahmen der ausführlichen Aufarbeitung eines Falls eines 39-jährigen Patienten mit progredienter Gedächtnisstörung entdeckt wurde.

Die Untersuchungen im Rahmen der klinischen Diagnostik inkludierten neben Anamnese, Fremdanamnese, Familienanamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung und neuropsychologischer Testung eine zerebrale MRT, eine zerebrale FDG-PET und eine Analyse der Liquor-Parameter Amyloid- β 42, Amyloid- β 40, Gesamt-Tau und phospho-Tau 181. Anamnestisch und fremdanamnestisch wurde neben einer Gedächtnisstörung eine Persönlichkeitsveränderung, Wortfindungsstörungen und ein sozialer Rückzug berichtet. Familienanamnestisch kam es bei der Mutter des Patienten mit Anfang 30 zu progredienten kognitiven Defiziten. Sie verstarb mit 36 Jahren. Bei der Großmutter mütterlicherseits wurde eine Alzheimer-Demenz diagnostiziert, sie verstarb mit 50 Jahren. Bei jeweils einer betroffenen Person in 3 konsekutiven Generationen ließ die Familienanamnese an einen autosomal dominanten Vererbungsmodus denken. In der kognitiven klinisch-neurologischen Untersuchung und neuropsychologischen Testung zeigte sich eine kognitive Störung, die multiple kognitive Domänen betraf. In der nicht-kognitiven neurologischen Untersuchung

fanden sich beidseits lebhaftere Patellarsehnenreflexe und eine horizontal und vertikal sakkadierte Blickfolge. Darüber hinaus lag ein unauffälliger neurologischer Untersuchungsbefund vor. Die zerebralen MRT zeigte eine leichtgradige Hirnatrophie mit Erweiterung der äußeren Liquorräumen, insbesondere der Sylvischen Fissuren, und eine beidseitige mesiotemporale Atrophie. In der FDG-PET lag ein typisches Alzheimer-Muster vor, mit deutliche reduziertem Glukosestoffwechsel sowohl im Precuneus und posterioren Gyrus cinguli als auch bitemporoparietal, während der Stoffwechsel in der Zentralregion erhalten war. Im Liquor war Amyloid- β 42 auf 359pg/ml erniedrigt (Grenzwert des Assay-Herstellers 620pg/ml). Der Wert für Amyloid- β 40 betrug 6671pg/ml (kein etablierter Grenzwert). Gesamt-Tau und phospho-Tau 181 im Liquor waren erhöht, auf 457pg/ml (Grenzwert 320pg/ml) und 76,5pg/ml (Grenzwert 50pg/ml). Bei dem Patienten wurde die Diagnose einer Demenz bei Alzheimer-Erkrankung unter Verwendung etablierter Kriterien gestellt (Dubois et al., 2014; McKhann et al., 2011). Im Rahmen genetischer Analysen (Raux et al., 2005) wurde die bisher nicht bekannte DNA-Sequenzvariante NG_007386.2:g.55427_55429del im *PSEN1*-Gen identifiziert. Bei dieser Variante kommt es durch eine Trinukleotid-Deletion zu einem Verlust einer Aminosäure Phenylalanin in der dritten Transmembran-Domäne des Präsenilin 1 - Proteins (F175del). Nach einer etablierten Klassifikation war diese Sequenzvariante als wahrscheinlich pathogen einzustufen (Guerreiro et al., 2010). Zur weiterführenden Untersuchung der Pathogenität wurde die Variante hinsichtlich der Amyloid- β -Produktion mittels Zellkultur und Immunoblotting untersucht und mit Wildtyp *PSEN1* sowie der gut charakterisierten, hoch pathogenen Mutation *PSEN1* L166P (Moehlmann et al., 2002) verglichen (Citron et al., 1992). Um Veränderungen der Konzentrationen der verschiedenen Amyloid- β -Spezies in der Zellkultur zu bestätigen, wurde massenspektroskopische Analysen angeschlossen (Page et al., 2008). Zellen, die *PSEN1* F175del exprimierten, produzierten mehr Amyloid- β 42 und weniger Amyloid- β 40 in Relation zur Menge an Gesamt-Amyloid- β . Dies untermauert eine in vivo Pathogenität der Variante (Scheuner et al., 1996). Interessanterweise fand sich eine Amyloid- β -Spezies im Medium der *PSEN1* F175del exprimierenden Zellen, die zwischen die Banden der Amyloid- β 38- und Amyloid- β 40-Standards migrierte, welche sich nicht in den Wildtyp *PSEN1*- oder *PSEN1* L166P-Kulturen fand. Massenspektroskopisch wurde diese Spezies als Amyloid- β 39 identifiziert, eine selten generierte Amyloid- β -Spezies (Page et al., 2008). Dies weist darauf hin, dass die *PSEN1* F175del Mutation eine Änderung in der Konformation und der Spaltstellenaffinität der γ -Sekretase bewirkt (Fukumori & Steiner, 2016) (*PSEN1* kodiert eine Untereinheit der γ -Sekretase, welche maßgeblich an der Prozessierung von amyloid precursor protein (APP) zu den kürzeren Amyloid- β -Spezies beteiligt ist (Steiner et al., 2008)). Im weiteren klinischen Verlauf trat als unerwünschte Wirkung der Behandlung mit dem Acetylcholinesterase-Inhibitor Donepezil in einer Dosis von 10mg täglich ein PISA-Syndrom auf, welches nach Dosisreduktion auf 5mg täglich remittierte. Der Patient entwickelte ein rapide fortschreitendes dementielles Syndrom.

Darüber hinaus kam es zu epileptischen Anfällen und Myoklonien. Diese nicht-kognitiven Symptome betreffen einen relevanten Teil der Patienten mit Alzheimer-Erkrankung (Ryan et al., 2016; Tang et al., 2016; **Vöglein et al., 2022b; Vöglein et al., 2019a; Vöglein et al., 2020**). Die epileptischen Anfälle waren durch eine Behandlung mit Levetiracetam gut zu kontrollieren. Weniger als 3 Jahre nach dem Auftreten des ersten kognitiven Symptoms wurde eine Einweisung in ein Pflegeheim notwendig. Der Patient verstarb nach 6 Jahren Erkrankungsdauer im Alter von 45 Jahren.

Zusammenfassend wird in dieser Arbeit eine sehr seltene *PSEN1*-Mutation durch Deletion einer einzelnen Aminosäure erstmalig beschrieben. *PSEN1* F175del verursacht eine Alzheimer-Erkrankung mit rasch progredienter Demenz und nicht-kognitiven neurologischen Symptomen. Auf molekularer Ebene führt die Mutation zu außergewöhnlichen Effekten auf die Prozessierung von Amyloid- β . Die Entdeckung von *PSEN1* F175del erweitert das Spektrum von Mutationen, die im Rahmen der Diagnostik von dementiellen Syndromen bei jüngeren Patienten berücksichtigt werden müssen und kann Trägern der Mutation den Weg in Präventions- und Therapiestudien erleichtern.

2.1.2 Vergleich des kognitiven Verlaufs der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase

Originalpublikation:

Different rates of cognitive decline in autosomal dominant and late-onset Alzheimer disease

Buckles V., Xiong C., Bateman R., Hassenstab J., Allegri R., Berman S., Chhatwal J., Danek A., Fagan A., Ghetti B., Goate A., Graff-Radford N., Jucker M., Levin J., Marcus D., Masters C., McCue L., McDade E., Mori H., Moulder K., Noble J., Paumier K., Preische O., Ringman J., Fox N., Salloway S., Schofield P., Martins R., **Vöglein J.**, Morris J.

Alzheimer's & Dementia, Dezember 2022; Impact Factor 21,6

Sowohl bei der autosomal dominant vererbten (McDade et al., 2018) als auch bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung (Bernick et al., 2012) wurde der Verlauf des kognitiven Abbaus untersucht. Allerdings gibt es nur wenige indirekte Vergleichsstudien der Alzheimer-Varianten und nur eine direkte Vergleichsstudie mit kleiner Fallzahl. Die Limitationen dieser Studien umfassen das Fehlen sowohl von Biomarkern oder neuropathologischen Untersuchungen zur Diagnose der sporadischen Alzheimer-Erkrankung als auch von präsymptomatischen Daten (Bernick et al., 2012; Canevelli et al., 2016; Rosselli et al., 2000; Stanley & Walker, 2014). Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortschritte im Rahmen von Präventions- und Therapiestudien bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung (Salloway et al., 2021) ist ein direkter Vergleich des kognitiven Verlaufs, als indirektes Maß der Alzheimer-Pathologie, in der präsymptomatischen und symptomatischen Erkrankungsphase der autosomal dominanten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung für die Bewertung der Übertragbarkeit von Behandlungsstrategien zwischen den beiden Alzheimer-Varianten von großer Bedeutung.

Für einen solchen direkten longitudinalen Vergleich der Rate an kognitivem Abbau wurde dieselbe kognitive Batterie, die sich aus 10 verschiedenen neuropsychologischen Tests zusammensetzte, bei 310 Mutationsträger für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung aus der Beobachtungsstudie des Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) (Morris et al., 2012) und bei 163 Teilnehmer der National Alzheimer's Coordination Center (NACC)-Beobachtungsstudie (Beekly et al., 2004) mit neuropathologischer Alzheimer-Diagnose verwendet. Zur Abbildung der präsymptomatischen Phase der sporadischen Alzheimer-Erkrankung wurden nur NACC-Fälle ohne klinische Symptome bei der Baseline-Untersuchung, die im Verlauf symptomatisch wurden und bei denen neuropathologisch eine Alzheimer-Erkrankung diagnostiziert wurde, analysiert.

Bei beiden Alzheimer-Varianten zeigte sich sowohl in der präsymptomatischen als auch symptomatischen Erkrankungsphase eine signifikante (unterschiedlich zu 0) Rate an

kognitivem Abbau (sporadische Erkrankung: präsymptomatisch (kognitive Batterie, z-score) - 0,11 (Standardfehler 0,01), $P < 0,0001$; symptomatisch -0,14 (0,03), $P < 0,0001$ / autosomal dominant vererbte Erkrankung: präsymptomatisch -0,01 (0,004), $P = 0,002$; symptomatisch - 0,23 (0,03), $P < 0,0001$). Im direkten Vergleich war die Rate an kognitiven Abbau in der präsymptomatischen Phase bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung signifikant höher ($P < 0,001$), in der symptomatischen Phase zeigte sich eine signifikant höhere Rate an kognitiven Abbau bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung ($P = 0,021$). Bei Symptombeginn schnitten Patienten mit sporadischer Alzheimer-Erkrankung kognitiv schlechter ab (z-scores: -0,14 (0,06) versus 0,59 (0,08), $P < 0,001$). Bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung fand sich im direkten Vergleich sowohl in der präsymptomatischen als auch in der symptomatischen Phase eine schnellere Verschlechterung im Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes (CDR-SB) (Morris, 1993) (präsymptomatisch: 0,19/Jahr (Standardfehler 0,07) versus 0,008/Jahr (0,01) bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung, $P = 0,006$; symptomatisch: 1,53/Jahr (0,20) versus 0,93/Jahr (0,18), $P = 0,026$). Bei Symptombeginn fand sich kein Unterschied im CDR-SB zwischen den beiden Alzheimer-Varianten (sporadische Erkrankung 0,59 (0,12) versus autosomal dominant vererbte Erkrankung 0,19 (0,22), $P = 0,11$). Das Entfernen von Geschwindigkeits-Tests (der Altersunterschied zwischen den Gruppen mit autosomal dominanter und sporadischer Erkrankung betrug 47 Jahre) oder die Adjustierung für Ko-Morbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie, Depression, etc.) im Rahmen der Analyse führte zu keiner substantiellen Änderung der Ergebnisse.

Zusammenfassend zeigte sich bei beiden Alzheimer-Varianten sowohl in der präsymptomatischen als auch symptomatischen Phase ein signifikanter kognitiver Abbau. Patienten mit sporadische Alzheimer-Erkrankung wiesen in der präsymptomatischen Phase einen schnelleren kognitiven Abbau auf und schnitten bei Symptombeginn kognitiv schlechter ab, während sich bei Patienten mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung ein schnellerer kognitiver Abbau in der symptomatischen Phase fand. Der ähnliche aber nicht identische kognitive Verlauf bei der autosomal dominanten und der sporadischen Alzheimer-Erkrankung passt zu einer gemeinsamen Alzheimer-Pathologie, die auch Unterschiede aufweist. Zur weiteren Einordnung der beobachteten Ähnlichkeiten und Unterschiede im kognitiven Verlauf und bezüglich der Bewertung der Übertragbarkeit von Ergebnissen von Präventions- und Therapiestudien zwischen den Alzheimer-Varianten sind direkte Vergleiche von molekularen Biomarkern und deren Verlauf in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der autosomal dominanten und der sporadischen Alzheimer-Erkrankung von großer Bedeutung.

2.1.3 Vergleich der Biomarker-Veränderungen der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase

Originalpublikation:

Autosomal dominant and sporadic late onset Alzheimer disease share a common in vivo pathophysiology

Morris J., Weiner M., Xiong C., Beckett L., Coble D., Saito N., Aisen P., Allegri R., Benzinger T., Berman S., Cairns N., Carrillo M., Chui H., Chhatwal J., Cruchaga C., Fagan A., Farlow M., Fox N., Ghetti B., Goate A., Gordon B., Graff-Radford N., Day G., Hassenstab J., Ikeuchi T., Jack C., Jagust W., Jucker M., Levin J., Massoumzadeh P., Masters C., Martins R., McDade E., Mori H., Noble J., Petersen R., Ringman J., Salloway S., Saykin A., Schofield P., Shaw L., Toga A., Trojanowski J., **Vöglein J.**, Weninger S., Bateman R., Buckles V.

Brain, Mai 2022; Impact Factor 15,3

Die Biomarker-Verläufe in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung sind gut charakterisiert (Bateman et al., 2012; **Luckett et al., 2022; Luckett et al., 2021**). Bezüglich der Biomarker-Veränderungen bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung gibt es ebenfalls Untersuchungen (Burnham et al., 2016; Jack et al., 2016). Allerdings existiert bisher keine direkte Vergleichsstudie zum Biomarker-Verlauf bei der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimererkrankung. Ein direkter Vergleich ist insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit von Ergebnissen von Präventions- und Therapiestudien von der autosomal dominant vererbten auf die sporadische Alzheimer-Erkrankung von Bedeutung.

Für eine direkte longitudinale Vergleichsstudie wurden Mutationsträger für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung aus der DIAN-Beobachtungsstudie (n=292) und Personen mit sporadischer Alzheimer-Erkrankung aus der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)-Kohorte (Petersen et al., 2010) (n=559) hinsichtlich Verläufen von Alzheimer-Biomarkern (Amyloid- β -PET; Amyloid- β 42, Amyloid- β 40, gesamt-Tau und phospho-Tau 181 im Liquor; Hirnatrophie im MRT) und dem klinischen und kognitiven Verlauf untersucht. Zur Optimierung der Vergleichbarkeit wurden Bildgebungsdaten und Liquorproben der beiden Beobachtungsstudien einheitlich prozessiert. Die Studie inkludierte longitudinale Daten der präsymptomatischen und symptomatischen Erkrankungsphasen, sodass der Zeitpunkt des Symptombeginns als Ankerpunkt für den Vergleich des zeitlichen Verlaufs der beiden Alzheimer-Varianten, die bezüglich des Alters bei Erkrankungsbeginn deutlich differieren (circa 30 Jahre), dienen konnte.

Insgesamt waren die Biomarker-Profile der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung ähnlich. Im Verlauf fand sich bei beiden Erkrankungsvarianten eine

Verschlechterung bezüglich klinischem Status, Kognition, Amyloid- β -Biomarkern, Tau-Biomarkern und Hirnatrophie. Bei beiden Erkrankungsvarianten zeigten sich in der symptomatischen Erkrankungsphase beschleunigte Raten bezüglich des kognitiven Abbaus (autosomal dominant vererbte Erkrankung: Unterschied kognitive Batterie (z-score) 0,29 (präsymptomatisch -0,01, symptomatisch -0,30, $P < 0,0001$, $t = 14,9$); sporadische Erkrankung: Unterschied 0,17 (präsymptomatisch -0,001, symptomatisch -0,17, $P < 0,0001$, $t = 16,6$)) und der Hirnvolumenminderung (autosomal dominant vererbte Erkrankung: Unterschied Hippocampus-Volumen (mm^3) 297,1 (präsymptomatisch -20,1, symptomatisch -317,2, $P < 0,0001$, $t = 12,3$); sporadische Erkrankung: Unterschied 106,4 (präsymptomatisch -112,0, symptomatisch -218,4, $P < 0,0001$, $t = 5,0$)). Die Akkumulationsrate von Amyloid- β -Ablagerungen im PET war in der symptomatischen Phase bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung höher als bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung (Unterschied Mittelwert Centiloid-Skala 1,76 (autosomal dominante Erkrankung 4,17, sporadische Erkrankung 2,4, $P = 0,022$, $t = -2,3$). Bezüglich der Liquor-Assays von Amyloid- β 42, Amyloid- β 40, gesamt-Tau und phospho-Tau 181 fanden sich große Überlappungen in den beiden Alzheimer-Gruppen. Bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung zeigten sich im Vergleich zur sporadischen Variante in der symptomatischen Erkrankungsphase höhere Raten bezüglich des kognitiven Abbaus (Unterschied kognitive Batterie (z-score) 0,13 (autosomal dominante Erkrankung -0,30, sporadische Erkrankung -0,17, $P < 0,0001$, $t = 6,9$) und der hippokampalen Volumenminderung (Unterschied Hippocampus-Volumen (mm^3) 98,8 (autosomal dominante Erkrankung -317,2, sporadische Erkrankung -218,4), $P < 0,0001$, $t = 4,0$).

Zusammenfassend kam es bei beiden Alzheimer-Varianten im Verlauf zu einer Verschlechterung aller gemessener Biomarker, des klinischen Status und der kognitiven Leistung. Der Verlauf der molekularen Biomarker für Amyloid- β -Ablagerungen und Tauopathie zeigte Hinweise auf eine ausgeprägtere Akkumulation von mittels PET detektierten Amyloid- β -Ablagerungen in der symptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung im Vergleich zur symptomatischen Phase der sporadischen Alzheimer-Erkrankung, darüber hinaus fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Alzheimer-Varianten. Die Ergebnisse lassen auf Ähnlichkeiten der Pathophysiologie der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung schließen, die auch Unterschiede zeigt. Da die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung in der symptomatischen Phase einen aggressiveren Verlauf bezüglich der Raten an kognitivem Abbau und hippokampaler Atrophie als die sporadische Alzheimer-Erkrankung aufweist, könnte eine frühere Detektion eines therapeutischen Effekts in Behandlungsstudien für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung möglich sein. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten die pathobiologische Grundlage zu der Annahme liefern, dass eine Extrapolation von Erkenntnissen aus klinischen Studien zur Prävention- und

Therapie der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung auf die sporadische Alzheimer-Erkrankung möglich sein könnte.

2.1.4 Bedeutung des kognitiven Verlaufs und der Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung für Prävention und Therapie

Originalpublikation:

Testing the amyloid cascade hypothesis: Prevention trials in autosomal dominant Alzheimer disease

Vöglein J.*, Levin J.*, Quiroz Y.*, Bateman R., Ghisays V., Lopera F., McDade E., Reiman E., Tariot P., Morris J.

*geteilte Erstautorschaft

Alzheimer's & Dementia, Februar 2022; Impact Factor 21,6

Nach der Charakterisierung des kognitiven und pathophysiologischen Verlaufs in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung (Bateman et al., 2012; **Luckett et al., 2022; Luckett et al., 2021**) und direkten Vergleichen zwischen der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung (**Buckles et al., 2021; Morris et al., 2022**) stellte sich die Frage, wie die gewonnenen Erkenntnisse zur Entwicklung kausaler Präventions- und Therapiestrategien beitragen können. Das Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung dieser Frage.

Durch den lange fehlenden Nachweis eines konsistenten relevanten klinischen Benefits in Medikamentenstudien mit Amyloid- β als Therapieziel wurde eine anhaltende Debatte über die Validität der Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Erkrankung getriggert. Deshalb war eine Re-Fokussierung der Amyloid-Hypothese auf die ursprüngliche Grundannahme, dass nach dem aktuellen Wissensstand das primäre und früheste Ereignis in der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung die Akkumulation von Amyloid- β ist, welche mehrere pathologische Prozesse inklusive Tau-Pathologie initiiert und letztlich zur Alzheimer-Demenz führt, nötig und Kern dieser Arbeit. Es ist eine unbeantwortete Frage, ob eine Monotherapie der Amyloid- β -Pathologie in der symptomatischen Erkrankungsphase, in der das Gehirn von einer Kaskade von pathologischen Prozessen bereits irreversibel geschädigt ist, von größerem klinischen Nutzen sein kann. Deshalb sind gegen Amyloid- β gerichtete Interventionen bei kognitiv asymptomatischen Menschen mit erhöhtem Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung in Phasen mit exklusiv vorhandener Amyloid- β -Pathologie (vor der Manifestation von downstream-Pathologien) oder vor deren Auftreten geeigneter die Amyloid-Hypothese zu beweisen oder zu widerlegen. Die im Rahmen dieser Arbeit erneuerte Hypothese konstatiert, dass Anti-Amyloid- β -Therapien wahrscheinlich am effektivsten sind, wenn sie in der präsymptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung initiiert werden, insbesondere wenn die Erkrankung primär von der Amyloid- β -Pathologie getrieben wird und vor der irreversiblen Initiierung von downstream-Prozessen. Des Weiteren wird ein window of opportunity

Konzept präsentiert, welches einen zeitlichen Rahmen für zielgerichtete Interventionen bezüglich bisher bekannter pathologischer Prozesse der Alzheimer-Erkrankung steckt und Zeitfenster für die jeweiligen Biomarker-readouts definiert.

Für jeden einzelnen Krankheitsprozess der Alzheimer-Erkrankung kann zwischen Primärprävention (Intervention vor Beginn des jeweiligen pathologischen Prozesses), Sekundärprävention (nach Beginn des jeweiligen Prozesses und vor dem Auftreten von Symptomen) und Therapie (nach Symptombeginn) unterschieden werden. Amyloid- β -Ablagerungen treten 15 Jahre vor Symptombeginn (-15 Jahre) auf, folglich können vor diesem Zeitpunkt primärpräventive, nach diesem Zeitpunkt und vor dem Auftreten von Symptomen sekundärpräventive und nach dem Auftreten von Symptomen therapeutische Strategien verfolgt werden. Als readout kann das Amyloid- β -PET dienen. Analog kann für die anderen, durch die Amyloid- β -Pathologie initiierten und im Verlauf folgenden pathologischen Prozesse der Alzheimer-Erkrankung verfahren werden: Glukose-Hypometabolismus als Zeichen der neuronalen Dysfunktion: cut-off Primärprävention/Sekundärprävention -12 Jahre, readout FDG-PET; Anstieg Neurofilament-Leichtkette (NFL) als Zeichen des Nervenzelluntergangs: cut-off Primärprävention/Sekundärprävention -7 Jahre, readout Serum-NFL; Tau-Ablagerungen: cut-off Primärprävention/Sekundärprävention -5 Jahre, readout Tau-PET; Anstieg TREM-2 als Zeichen der Mikroglia-Aktivität: cut-off Primärprävention/Sekundärprävention -5 Jahre, readout TREM2 im Liquor; kognitive Verschlechterung: cut-off Primärprävention/Sekundärprävention -5 Jahre, readout kognitive Testung; Hirnatrophie: cut-off Primärprävention/Sekundärprävention -3 Jahre, readout MRT; Symptome: cut-off Primärprävention/Sekundärprävention/Therapie Zeitpunkt des Symptombeginns, readout klinische Untersuchung. Die Zeitfenster der readouts beginnen jeweils nach der Initiierung der jeweiligen zielgerichteten Intervention und sind in Richtung Zukunft nicht begrenzt. Eine Sonderstellung nimmt diesbezüglich TREM2 im Liquor ein, da die TREM2-vermittelte Mikroglia-Aktivität 5 Jahre nach Symptombeginn wieder abnimmt.

Angesichts des jungen Alters bei Symptombeginn, der deterministischen Natur der Mutationen und den berechenbaren Trajektorien der einzelnen Krankheitsprozesse repräsentieren Mutationsträger für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung die ideale Population für die Bewertung der Effektivität von potentiell Krankheits-modifizierenden Anti-Amyloid- β Therapien sowie für Therapien, die gegen durch Amyloid- β initiierte downstream-Prozesse der Alzheimer-Erkrankung gerichtet sind.

Die Erneuerung und Fokussierung der Amyloid-Hypothese auf größere klinische Effekte von Anti-Amyloid- β -Therapien bei Beginn in den präsymptomatischen Phasen mit ausschließlich vorhandener Amyloid- β -Pathologie und vor dem Auftreten der Amyloid- β -Pathologie sowie auf das window of opportunity Konzept muss noch mit der Entwicklung und Effekten anderer Ko-Pathologien wie zum Beispiel Infarkten oder der Lewy-Körper-Pathologie integriert werden.

Es wird von Bedeutung sein das individuelle Risiko hinsichtlich einer präsymptomatischen Alzheimer-Erkrankung und einer schlechten Prognose präzise zu bestimmen. Diesbezügliche Strategien könnten zum Beispiel Bluttests sein, welche für viele Prozesse der Alzheimer-Erkrankung in Entwicklung sind (z.B. Amyloid- β -Pathologie (Nakamura et al., 2018), Tau-Pathologie (Janelidze et al., 2020), NFL (**Preische et al., 2019; Schultz et al., 2020**)), eine genetische Risiko-Stratifizierung mittels *Apolipoprotein E (APOE)*-Genotypisierung (Lopez Lopez et al., 2019) sowie polygenic risk scores (Leonenko et al., 2021) und eine Identifizierung von Risikopersonen unter Berücksichtigung klinischer Zeichen und Symptome (**Vöglein et al., 2022a; Vöglein et al., 2021; Vöglein et al., 2019a; Vöglein et al., 2019b; Vöglein et al., 2020**). Wenn eine Präventions- oder Therapiestudie Effekte zeigt, sollten auf Basis der Effektgröße dieser Behandlungen Berechnungen durchgeführt werden, um einen Risiko-Score basierten Präventions- oder Therapie-Algorithmus zu entwickeln.

2.2 Nicht-kognitive Untersuchungsbefunde und Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung

2.2.1 Charakterisierung motorischer Befunde, motorischer Verlauf und Amyloid- β -Ablagerungen in den Basalganglien in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung sowie genetische Merkmale und prädiktiver Wert motorischer Befunde bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung

Originalpublikation:

Clinical, pathophysiological and genetic features of motor symptoms in autosomal dominant Alzheimer's disease

Vöglein J., Paumier K., Jucker M., Preische O., McDade E., Hassenstab J., Benzinger T. L., Noble J. M., Berman S. B., Graff-Radford N. R., Ghetti B., Farlow M. R., Chhatwal J., Salloway S., Xiong C., Karch C. M., Cairns N., Mori H., Schofield P. R., Masters C. L., Goate A., Buckles V., Fox N., Rossor M., Chrem P., Allegri R., Ringman J. M., Höglinger G., Steiner H., Dieterich M., Haass C., Laske C., Morris J. C., Bateman R. J., Danek A., Levin J.

Brain, Mai 2019; Impact Factor 15,3

Neben kognitiven Symptomen können bei der Alzheimer-Erkrankung auch motorische Symptome auftreten (Albers et al., 2015). Die frühe und ausgeprägte Ablagerung von Amyloid- β in den Basalganglien bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung (Bateman et al., 2012) könnte zu einer speziellen Prädisposition für motorische Symptome führen. Deshalb hatte diese Arbeit die Untersuchung der Prävalenz und der Charakteristiken motorischer Auffälligkeiten bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung zum Ziel.

Für die Studie wurden Werte des motorischen 3. Teils des UPDRS (UPDRS-III) (Fahn & Elton, 1987) von 433 Teilnehmern der DIAN-Beobachtungsstudie ausgewertet. Motorische Befunde wurden hinsichtlich Assoziationen mit dem Mutationsträger-Status, der Mutationslokalisierung im *PSEN1*-Gen, Amyloid- β -Ablagerungen in den Basalganglien im Pittsburgh compound B (PiB)-PET, der geschätzten Zeit bis zum Symptombeginn (Bateman et al., 2012) und dem CDR-SB untersucht. Häufigkeit und Ausprägung auffälliger motorischer Befunde wurden zwischen autosomal dominant vererbter und sporadischer Alzheimer-Erkrankung unter Verwendung von Daten der NACC-Beobachtungsstudie verglichen.

Auffällige motorische Befunde traten bei Mutationsträgern für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung häufiger auf als bei nicht-Mutationsträgern (28,4% versus

12,8%; $P < 0,001$) und waren stärker ausgeprägt (Mittelwert UPDRS-III-Werte 2,0 versus 0,4; $P < 0,001$). 11 der 27 UPDRS-III-Subkomponenten waren nach Korrektur für multiples Testen bei Mutationsträgern statistisch häufiger pathologisch als bei nicht-Mutationsträgern (Rigor rechte untere Extremität, Fingertippen rechts und links, Handbewegungen rechts und links, Pronations-Supinationsbewegungen der Hände rechts und links, Beweglichkeit der Beine rechts und links, Gehen/Gangbild und posturale Stabilität). 10 dieser 11 UPDRS-III-Subkomponenten dienten zur Bewertung von Vorhandensein und Ausprägung einer Brady-/Hypokinese. Keine UPDRS-III-Subkomponente war bei nicht-Mutationsträger häufiger pathologisch als bei Mutationsträgern. Bei kognitiv asymptomatischen Mutationsträgern trat eine Dysdiadochokinese der Hände im Vergleich zu nicht-Mutationsträgern häufiger auf (rechte Hand: 3,8% versus 0%; bezüglich multiplem Testen adjustierter P-Wert = 0,023; linke Hand: 4,4% versus 0,6%; adjustierter P-Wert = 0,031). In der untersuchten Kohorte betrug der positive prädiktive Wert hinsichtlich eines Mutationsträger-Status bei kognitiv asymptomatischen Studienteilnehmern (die ein a priori Risiko von 50% tragen Mutationsträger zu sein) 100% bei einer Dysdiadochokinese der rechten Hand und 87,5% bei einer Dysdiadochokinese der linken Hand. Mutationsträger mit auffälligen motorischen Befunden waren in den Basalganglien häufiger Amyloid- β positiv (84,0% versus 63,3%; $P = 0,006$) und zeigten eine ausgeprägtere Ablagerung von Amyloid- β in den Basalganglien (PiB-standardized uptake value ratio (SUVR): 2,5 versus 1,9; $P = 0,002$) als Mutationsträger ohne auffällige motorische Befunde. Bei Trägern von *PSEN1*-Mutationen, die nach Codon 200 lokalisiert waren, traten auffällige motorische Befunde häufiger auf und waren stärker ausgeprägt als bei Trägern von prä-Codon 200 *PSEN1*-Mutationen (Häufigkeit: 36,0% versus 19,3%, $P = 0,022$; Mittelwert UPDRS-III-Werte: 3,0 versus 0,9, $P = 0,013$). Bei Mutationsträgern lag eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung der motorischen Auffälligkeiten und Ausmaß von Amyloid- β -Ablagerungen in den Basalganglien, CDR-SB-Werten und dem Fortschreiten der geschätzten Zeit bis zum Symptombeginn vor. Patienten mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung mit einem CDR global-Wert von 2 wiesen ausgeprägtere motorische Auffälligkeiten auf als Patienten mit sporadischer Alzheimer-Erkrankung mit einem CDR global-Wert von 2 (Mittelwert UPDRS-III-Werte: 20,7 versus 6,0; $P < 0,001$). In den CDR global 0,5 und CDR global 1 Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Varianten der Alzheimer-Erkrankung hinsichtlich der Häufigkeit und Ausprägung von motorischen Auffälligkeiten.

Zusammenfassend sind motorische Auffälligkeiten mit einer Prävalenz von circa 30% und mit im Krankheitsverlauf zunehmender Ausprägung ein insbesondere in späteren Erkrankungsstadien klinisch relevanter Befund der autosomal dominanten Alzheimer-Erkrankung sowie auch der sporadischen Alzheimer-Erkrankung. Motorische Auffälligkeiten bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung sind überwiegend brady-/hypokinetischer Art. Als pathophysiologisches Korrelat finden sich ausgeprägtere Amyloid- β -

Ablagerung in den Basalganglien in Assoziation mit motorischen Auffälligkeiten. Diese pathophysiologische Besonderheit könnte für anti-Amyloid- β -Ansätze bei Personen mit Alzheimer-Erkrankung und motorischen Auffälligkeiten von Belang sein. In einem kleinen Teil der kognitiv asymptomatischen Mitglieder von Familien mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung kann eine Dysdiadochokinese der Hände auf ein erhöhtes Risiko hinsichtlich des Vorliegens einer Mutation hindeuten und somit zur Identifikation von Mutationsträgern für Präventionsstudien hilfreich sein.

2.2.2 Muster, Verlauf, MRT-Atrophie-Signatur und prognostische Bedeutung klinisch-neurologischer Untersuchungsbefunde bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase

Originalpublikation:

Pattern and implications of neurological examination findings in autosomal dominant Alzheimer disease

Vöglein J., Franzmeier N., Morris J. C., Dieterich M., McDade E., Simons M., Preische O., Hofmann A., Hassenstab J., Benzinger T. L., Fagan A., Noble J. M., Berman S. B., Graff-Radford N. R., Ghetti B., Farlow M. R., Chhatwal J. P., Salloway S., Xiong C., Karch C. M., Cairns N., Perrin R. J., Day G., Martins R., Sanchez-Valle R., Mori H., Shimada H., Ikeuchi T., Suzuki K., Schofield P. R., Masters C. L., Goate A., Buckles V., Fox N. C., Chrem P., Allegri R., Ringman J. M., Yakushev I., Laske C., Jucker M., Höglinger G., Bateman R. J., Danek A., Levin J.

Alzheimer's & Dementia, Mai 2022; Impact Factor 21,6

Nach der Untersuchung von motorischen Auffälligkeiten mittels UPDRS-III und deren Biomarker-Korrelat (**Vöglein et al., 2019b**) stellte sich die Frage nach der klinischen und wissenschaftlichen Wertigkeit der allgemeinen klinisch-neurologischen Untersuchung bei der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung. Bisher wurden nicht-kognitive Manifestationen der autosomal dominanten Alzheimer-Erkrankung hinsichtlich deren Häufigkeiten auf Symptom- und Diagnose-Ebene untersucht (**O'Connor et al., 2022**; Ryan et al., 2016; Tang et al., 2016). Eine Untersuchung auf der Ebene neurologischer Untersuchungsbefunde, die im Rahmen einer strukturierten neurologischen Untersuchung erhoben wurden, erfolgte bisher nicht. Da neurologische Untersuchungsbefunde im Vergleich zu Symptomen und Diagnosen weniger auf induktiver Generalisierung basieren und durch die am geringsten abstrahierte Ebene der Kategorisierung gekennzeichnet sind, könnten neurologische Untersuchungsbefunde objektivere Informationen liefern und ein hohes Maß an Cue-Gültigkeit besitzen (Popper & Miller, 1983; Rosch, 1988). Die Hypothesen dieser Arbeit waren, dass die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung ein spezielles Muster von Auffälligkeiten in der klinisch-neurologischen Untersuchung aufweist und das Vorhandensein von klinisch-neurologischen Auffälligkeiten möglicherweise eine prognostische Bedeutung hat. In einer explorativen MRT-Analyse sollte untersucht werden, ob Auffälligkeiten in der klinisch-neurologischen Untersuchung mit einem umschriebenen Atrophie-Muster einhergehen.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen und für die explorative MRT-Analyse wurden Daten der DIAN-Beobachtungsstudie verwendet. Die DIAN-Beobachtungsstudie inkludiert eine umfassende, strukturierte klinisch-neurologische Untersuchung, die durch geschulte und

zertifizierte Untersucher bei allen Probanden und bei allen Verlaufs-Studienvisiten durchgeführt wird. Die neurologische Untersuchung ist in der DIAN-Beobachtungsstudie in 13 Domänen unterteilt (Beeinträchtigung des Sehens, Beeinträchtigung des Hörens, Tremor, Bewusstsein, Befunde der Hirnnerven-Untersuchung, motorische Kraft, Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacke-Versuch, Sensibilitätsprüfung, Muskeleigenreflexe, Pyramidenbahnzeichen, Gang, sonstige Befunde). Jede einzelne Domäne wurde bezüglich der Häufigkeiten von auffälligen Befunden zwischen Patienten mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung und nicht-Mutationsträgern verglichen. Pathologische Befunde innerhalb der einzelnen Domänen, die bei Patienten mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung nach Korrektur für multiples Testen statistisch signifikant häufiger auftraten, wurden als Alzheimer disease neurological examination findings (AD-NEF) bezeichnet. AD-NEF wurden hinsichtlich der Häufigkeit, der Häufigkeit in verschiedenen Erkrankungsstadien, Assoziationen mit und prädiktivem Wert bezüglich einer kognitiven Verschlechterung und hinsichtlich Assoziationen mit Hirnatrophie im MRT bei Patienten mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung untersucht.

Als AD-NEF stellten sich auffällige Muskeleigenreflexe (Häufigkeit 36%), sonstige Befunde (22%), eine Gangstörung (18%), pathologische Befunde im Rahmen der Hirnnervenuntersuchung (14%), Tremor (13%), auffällige Finger-Nase- (11%) und Knie-Hacke-Versuche (8%), Pyramidenbahnzeichen (7%) und eine reduzierte motorische Kraft (5%) heraus. In keiner der Domänen der neurologischen Untersuchung waren auffällige Befunde häufiger bei nicht-Mutationsträgern als bei Alzheimer-Patienten. AD-NEF traten in 65,1% aller Alzheimer-Patienten auf. Asymptomatische Mutationsträgern (CDR global 0) und nicht-Mutationsträgern unterschieden sich nicht hinsichtlich der Häufigkeit von AD-NEF. Bezüglich der fünf häufigsten AD-NEF auffällige Muskeleigenreflexe, sonstige Befunde, Gangstörung, pathologische Befunde im Rahmen der Hirnnervenuntersuchung und Tremor lagen weitere Detailinformationen vor. Die häufigsten Befunde innerhalb der einzelnen AD-NEF waren jeweils asymmetrisch lebhaftere Muskeleigenreflexe, ein erhöhter Muskeltonus, eine Reduktion des Armmitschwingens während des Gehens, sakkadierte Blickfolgebewegungen und ein Haltetremor. Hierzu passen die klinisch-neurologischen Auffälligkeiten lebhaftere Patellarsehnenreflexe und sakkadierte Blickfolge des in Abschnitt 2.1.1 beschriebenen *PSEN1*-Patienten (der nicht Teil dieser Studie war). Die Häufigkeiten der AD-NEF unterschieden sich nicht zwischen *PSEN1*- (n=49), *APP*- (n=6) und *PSEN2*-Mutationsträgern (n=1). Alle AD-NEF traten mit steigenden CDR global-Werten und damit mit zunehmender Erkrankungsschwere häufiger auf. Auffällige Muskeleigenreflexe waren das häufigste AD-NEF in allen Erkrankungsstadien (CDR global 0,5: 33%; CDR global 1: 33%; CDR global >1: 58%). Die Häufigkeit einer Gangstörung nahm über die Erkrankungsstadien hinweg am stärksten zu (CDR global 0,5: 9%; CDR global 1: 29%; CDR global >1: 50%). In der cross-sektionalen Assoziationsanalyse mittels gemischtem linearem Model war das Vorliegen von AD-NEF mit

einer mehr als doppelt so schnellen kognitiven Verschlechterung über die Erkrankungsdauer assoziiert (jährliche Verschlechterung im CDR-SB: Alzheimer-Patienten mit versus ohne AD-NEF: 1,0 versus 0,4) (Detailergebnisse der Analyse mittels gemischten linearen Model (abhängige Variable: CDR-SB): Erkrankungsdauer: Schätzwert = 0,406, Standardfehler = 0,186, $P = 0,031$; Erkrankungsdauer*Vorliegen von AD-NEF Interaktion: Schätzwert = 0,572, Standardfehler = 0,221, $P = 0,011$). In der explorativen MRT-Analyse mit einer auf die einzelnen regions of interest (Desikan et al., 2006) bezogenen alpha-Schwelle von 0,05 und Kontrolle für Erkrankungsdauer und globale PiB-PET-SUVr war das Vorhandensein von AD-NEF bei Alzheimer-Patienten mit einer ausgeprägteren Atrophie im parieto-temporalen Kortex (linker Precuneus, linker posteriorer Gyrus cinguli, linker entorhinaler Kortex, rechter Gyrus temporalis superior) inklusive des Hippocampus auf beiden Seiten assoziiert. Bei Anwendung einer hinsichtlich 82 regions of interest Bonferroni-korrigierten alpha-Schwelle ($P < 0,0006$) im Rahmen der Analyse blieb nur der linke Hippocampus statistisch signifikant. Eine explorative MRT-Analyse der einzelnen AD-NEF hinsichtlich Atrophie-Mustern ergab, dass die meisten AD-NEF mit einem fronto-parieto-temporalen Atrophie-Muster assoziiert waren. In der longitudinalen Analyse via linearem gemischtem Model war das Vorhandensein von AD-NEF mit einem beschleunigten kognitiven Abbau assoziiert; 1,32 Punkte / Jahr im CDR-SB bei Patienten mit versus 0,98 Punkte / Jahr bei Patienten ohne AD-NEF (Detailergebnisse der Analyse mittels gemischten linearen Model (abhängige Variable: CDR-SB): Erkrankungsdauer: Schätzwert = 0,981, Standardfehler = 0,099, $P < 0,001$; Erkrankungsdauer*Vorliegen von AD-NEF bei jeder Visite Interaktion: Schätzwert = 0,343, Standardfehler = 0,136, $P = 0,012$). Darüber hinaus prädizierte das Vorhandensein von AD-NEF bei der Baseline-Untersuchung eine schlechtere kognitive Prognose. Alzheimer-Patienten mit AD-NEF bei der Baseline-Untersuchung zeigten eine zukünftige Rate an kognitivem Abbau von 1,51 Punkten / Jahr im CDR-SB, wobei Alzheimer-Patienten ohne AD-NEF bei der Baseline-Untersuchung eine zukünftige Rate an kognitivem Abbau von 1,02 Punkten / Jahr im CDR-SB aufwiesen (Detailergebnisse der Analyse mittels gemischten linearen Model (abhängige Variable: CDR-SB): Erkrankungsdauer: Schätzwert = 1,020, Standardfehler = 0,120, $P < 0,001$; Erkrankungsdauer*Vorliegen von AD-NEF bei der Baseline-Untersuchung Interaktion: Schätzwert = 0,494, Standardfehler = 0,211, $P = 0,022$). Bei Risikopersonen aus Familien mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung mit sehr leichter kognitiver Störung (CDR global 0,5) traten AD-NEF häufiger bei Mutationsträgern als bei nicht-Mutationsträgern auf (56% versus 27%; $P = 0,042$). Der positive prädiktive Wert von AD-NEF hinsichtlich des Vorliegens einer Mutation war in dieser Population 91%. Die Sensitivität lag bei 56% und die Spezifität bei 73%. Bei Risikopersonen für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung könnte die Kenntnis von AD-NEF also hilfreich sein, beginnende Symptome einer Alzheimer-Erkrankung von Differentialdiagnosen einer kognitiven Störung, wie zum Beispiel einem depressiven Syndrom, zu unterscheiden.

Zusammenfassend legt die Arbeit offen, dass in circa zwei Drittel der Patienten mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung Auffälligkeiten in der nicht-kognitiven klinisch-neurologischen Untersuchung vorliegen, charakterisiert deren Muster und weist eine Zunahme dieser Auffälligkeiten mit Progredienz der Erkrankung nach. Auffällige nicht-kognitive klinisch-neurologische Untersuchungsbefunde zeigen eine Ausdehnung der Alzheimer-Pathologie über Hirnareale mit kognitiven Funktionen hinaus an, was mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Dieses Wissen kann sowohl für die klinische Versorgung von Menschen mit Alzheimer-Erkrankung als auch für die Planung von Therapiestudien zur kausalen Behandlung der Erkrankung von Bedeutung sein.

2.3 Epileptische Anfälle in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase neurodegenerativen Erkrankungen und Bedeutung des Erstsymptoms neurodegenerativer Erkrankungen

2.3.1 Prävalenz, zeitliche Einordnung, prädiktiver Wert und genetische Merkmale epileptischer Anfällen in der präsymptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung

Originalpublikation:

Seizures as an early symptom of autosomal dominant Alzheimer's disease

Vöglein J., Noachtar S., McDade E., Quaid K. A., Salloway S., Ghetti B., Noble J., Berman S., Chhatwal J., Mori H., Fox N., Allegri R., Masters C. L., Buckles V., Ringman J. M., Rossor M., Schofield P. R., Sperling R., Jucker M., Laske C., Paumier K., Morris J. C., Bateman R. J., Levin J., Danek A.

Neurobiology of Aging, April 2019; Impact Factor 5,1

Epileptische Anfälle treten in der symptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung bei einem relevanten Anteil der Patienten auf. Dies wurde in der DIAN-Beobachtungsstudie (Prävalenz 3%), in einer größeren Fallserie (Prävalenz 24%) und in einer Literaturanalyse (Prävalenz 20%) gezeigt (Ryan et al., 2016; Tang et al., 2016). Die Prävalenz epileptischer Anfälle in der präsymptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung war bisher unbekannt. Deshalb befasste sich diese Arbeit mit der Untersuchung der Häufigkeit und des Zeitpunkts des Auftretens von epileptischen Anfällen in der präsymptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung. Die Hypothese der Studie war, dass epileptische Anfälle in der präsymptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung häufiger auftreten als bei nicht-Mutationsträgern. Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Ermittlung eines potentiellen prädiktiven Wertes von epileptischen Anfällen hinsichtlich eines Mutationsträger-Status bei kognitiv asymptomatischen Risikopersonen für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung.

Für die Untersuchungen wurden Daten der DIAN-Beobachtungsstudie verwendet, um das Auftreten von epileptischen Anfällen mit dem Mutationsträger-Status bei kognitiv asymptomatischen erstgradigen Verwandten von Patienten mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung zu korrelieren. Der umfangreiche DIAN-Datensatz wurde darüber hinaus hinsichtlich Komorbiditäten untersucht, die für das Auftreten von epileptischen Anfällen prädispositionieren können.

Die Studienpopulation umfasste 276 kognitiv asymptomatische (CDR global 0) Teilnehmer. 144 Teilnehmer waren Träger von Mutationen in den Genen *PSEN1*, *PSEN2* oder *APP* und 132 Teilnehmer waren nicht-Mutationsträger. Bei 11 (4%) der 276 kognitiv asymptomatischen Studienteilnehmern kam es zu epileptischen Anfällen. 9 von diesen 11 Studienteilnehmern mit epileptischen Anfällen waren Mutationsträger. Epileptische Anfälle traten bei Mutationsträgern statistisch signifikant häufiger auf als bei nicht-Mutationsträgern (6,3% versus 1,5%; $P = 0,04$; exakter Fisher-Test). In der untersuchten Kohorte betrug der positive prädiktive Wert von epileptischen Anfällen hinsichtlich eines Mutationsträger-Status 81,8%. Die Spezifität lag bei 98,5%, die Sensitivität bei 6,3%. Das Verhältnis der Häufigkeiten der von Mutationen betroffenen Genen bei den 9 Mutationsträgern mit epileptischen Anfällen schien im Vergleich zu den bekannten relativen Häufigkeiten mit starkem Überwiegen von *PSEN1*-Mutationen zu Gunsten von *PSEN2*- und *APP*-Mutationen verschoben (Anzahl der Mutationsträger mit epileptischen Anfällen: *PSEN1* = 5, *PSEN2* und *APP* = 4; zum Vergleich Verhältnis von *PSEN1* zu *PSEN2* und *APP*-Mutationen bei den Mutationsträgern ohne epileptische Anfälle: 100 zu 35). Obwohl diese Verschiebung auf ein häufigeres Auftreten von epileptischen Anfällen bei *PSEN2*- und *APP*-Mutationsträgern hindeuten könnte, war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($P = 0,25$) und die Fallzahlen waren sehr klein. Im Durchschnitt traten epileptische Anfälle früher als 14 Jahre vor dem geschätzten Auftreten von kognitiven Symptomen auf. Bei *PSEN1*-Mutationsträgern kam es im Vergleich zu *PSEN2*- und *APP*-Mutationsträgern früher zu epileptischen Anfällen (19,6 versus 7,0 Jahre vor dem geschätzten Auftreten von kognitiven Symptomen), allerdings nicht statistisch signifikant ($P = 0,06$). Bei den Studienteilnehmern mit epileptischen Anfällen lagen keine Komorbiditäten vor, die zum Auftreten von epileptischen Anfällen prädisponieren können (weder bei Mutationsträgern noch bei nicht-Mutationsträgern).

Zusammenfassend traten bei Risikopersonen für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung epileptische Anfälle häufiger bei Mutationsträgern als bei nicht-Mutationsträgern auf. Das Auftreten von epileptischen Anfällen bei kognitiv asymptomatischen Mitgliedern von Familien mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung führte zu einer Erhöhung des 50%igen a priori Risikos eine Mutation zu tragen auf circa 80%. Epileptische Anfälle traten sehr früh in der präsymptomatischen Erkrankungsphase auf. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass Mutationen für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung das Risiko für epileptische Anfälle erhöhen können. Dieses Wissen könnte hilfreich sein, asymptomatische Mutationsträger für Präventionsstudien zu identifizieren.

2.3.2 Verlauf der Prävalenz epileptischer Anfälle in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase, Rezidivrisiko epileptischer Anfälle und Bedeutung epileptischer Anfälle für den kognitiv-funktionellen Status und das Alter bei Erkrankungsmanifestation bei der sporadischen Alzheimer-Erkrankung

Originalpublikation:

Seizures in Alzheimer's disease are highly recurrent and associated with a poor disease course

Vöglein J., Ricard I., Noachtar S., Kukull W. A., Dieterich M., Levin J., Danek A.

Journal of Neurology, Oktober 2020; Impact Factor 6,7

Nach der Aufdeckung des erhöhten Risikos für epileptische Anfälle in der präsymptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung (**Vöglein et al., 2019a**) stellte sich die Frage, ob auch das präsymptomatische Erkrankungsstadium der sporadischen Alzheimer-Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle einhergeht. Neben der Beantwortung dieser Frage hatte diese Arbeit die Offenlegung der Prävalenz epileptischer Anfälle in symptomatischen Stadien der Alzheimer-Erkrankung (kognitive Beeinträchtigung ohne Erfüllung der Kriterien für eine leichte kognitive Störung, leichte kognitive Störung, Demenz) in einer sehr großen Kohorte mit einheitlich und prospektiv erfassten Daten zum Ziel. Zudem sollten Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit epileptischer Anfälle und der Erkrankungsdauer und zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie dem Manifestationsalter der Alzheimer-Erkrankung geklärt werden. Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Ermittlung des Rezidivrisiko epileptischer Anfälle im Rahmen einer Alzheimer-Demenz, ein für die Entscheidung bezüglich einer dauerhaften Therapie mit Medikamenten gegen epileptische Anfälle ausschlaggebender Faktor (Fisher et al., 2014).

Für die diesbezüglich notwendigen Analysen wurden NACC-Daten verwendet. Zur Identifikation von Menschen mit Alzheimer-Erkrankung kamen etablierte und jeweils aktuelle Diagnosekriterien zur Anwendung (McKhann et al., 1984; McKhann et al., 2011). Um die Präzision der Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung bei kognitiv beeinträchtigten Studienteilnehmern zu steigern und um die Gruppe mit präsymptomatischer Alzheimer-Erkrankung zu definieren wurde die Diagnose einer Demenz bei Alzheimer-Erkrankung bei einer späteren Visite des jeweiligen Studienteilnehmers als Einschlusskriterium in ein Prä-Demenz-Stadium der Alzheimer-Erkrankung festgelegt. Studienteilnehmer mit normaler Kognition bei der Baseline-Visite und der Diagnose einer Alzheimer-Demenz bei einer späteren Visite wurden der Gruppe präsymptomatische Alzheimer-Erkrankung zugeordnet, Teilnehmer die sowohl bei der Baseline-Visite als auch bei allen follow-up-Visiten als kognitiv unauffällig bewertet wurden bildeten die Gruppe mit kognitiv normalen Kontrollen. Es wurde sowohl die Häufigkeit von aktuellen epileptischen Anfällen (in den letzten 12 Monaten vorhanden oder

aktuell diesbezügliche Behandlung erforderlich) als auch die Häufigkeit von epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte (mehr als 12 Monate zurückliegend, aktuell keine Behandlung) analysiert.

Insgesamt wurden 20745 Studienteilnehmer untersucht. 10527 hatten eine Alzheimer-Erkrankung und 10218 waren kognitiv normale Kontrollen. In der Gruppe mit Alzheimer-Erkrankung waren 498 präsymptomatische Studienteilnehmer, 43 Studienteilnehmer mit kognitiver Beeinträchtigung ohne Erfüllung der Kriterien einer leichten kognitiven Störung, 859 Studienteilnehmer mit leichter kognitiver Störung und 9127 Studienteilnehmer mit Demenz. Sowohl aktuelle epileptische Anfälle als auch epileptische Anfälle in der Vorgeschichte waren bei Alzheimer-Demenz häufiger als bei kognitiv normalen Kontrollen (aktuelle epileptische Anfälle: 1,51% versus 0,35%, Odds Ratio = 4,34, 95% Konfidenzintervall = 3,01–6,27, $P < 0,001$; epileptische Anfälle in der Vorgeschichte: 3,14% versus 1,57%, Odds Ratio = 2,03, 95% Konfidenzintervall = 1,67–2,46, $P < 0,001$). Es fanden sich weder bezüglich der Häufigkeit von aktuellen epileptischen Anfällen noch von epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte Unterschiede zwischen den einzelnen Prä-Demenz-Stadien der Alzheimer-Erkrankung und kognitiv normalen Kontrollen (aktuelle epileptische Anfälle: präsymptomatisch 0,4% ($p = 0,70$), kognitive Beeinträchtigung ohne Erfüllung der Kriterien einer leichten kognitiven Störung 2,33% ($P = 0,14$), leichte kognitive Störung 0,12% ($P = 0,36$); epileptische Anfälle in der Vorgeschichte: präsymptomatisch 1,8% ($P = 0,71$), kognitive Beeinträchtigung ohne Erfüllung der Kriterien einer leichten kognitiven Störung 2,33% ($P = 0,50$), leichte kognitive Störung 1,28% ($P = 0,67$)). In einem logistischen Regressionsmodell zeigte sich bei Patienten mit Alzheimer-Demenz ein signifikanter Effekt der Erkrankungsdauer auf die Prävalenz von epileptischen Anfällen (standardisierte Odds Ratio = 1,55, 95% Konfidenzintervall = 1,39–1,73, $P = 0,001$). Die Prävalenz aktueller epileptischer Anfälle lag nach 4,8 Jahren Erkrankungsdauer (Zeit vom Auftreten des ersten Alzheimer-Symptoms bis zum Untersuchungszeitpunkt) bei 1,5% und stieg nach 11 Jahren Erkrankungsdauer auf 5,4% an. Im Durchschnitt stieg die Prävalenz aktueller epileptischer Anfälle um 0,64% pro Jahr Erkrankungsdauer. Das Rezidivrisiko epileptischer Anfälle lag bei 70,4% innerhalb von 7,5 Monaten. Alzheimer-Demenz-Patienten mit epileptischen Anfällen schnitten sowohl im CDR-SB als auch im Mini-Mental-Status-Test schlechter ab als Alzheimer-Demenz-Patienten ohne epileptische Anfälle (Mittelwerte Mini-Mental-Status-Test: 16,6 versus 19,6, $P < 0,001$; Mittelwerte CDR-SB: 9,3 versus 6,8, $P < 0,001$) nach Anpassung für Erkrankungsdauer und Alter in einem allgemeinen linearen Modell. Es zeigte sich ein signifikanter negativer Effekt von epileptischen Anfällen auf den CDR-SB über die Erkrankungsdauer (Vorliegen von epileptischen Anfällen*Erkrankungsdauer Interaktion: $F = 18,66$, $P < 0,001$). Alzheimer-Demenz-Patienten mit epileptischen Anfällen wiesen im Vergleich zu Alzheimer-Demenz-Patienten ohne epileptische Anfälle ein jüngeres Alter bei Manifestation der Alzheimer-Erkrankung auf (64,7 versus 70,4 Jahre, $P < 0,001$).

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit ein außergewöhnlich hohes Rezidivrisiko epileptischer Anfällen im Rahmen einer Alzheimer-Demenz von circa 70% in 7,5 Monaten. Vor diesem Hintergrund kann diskutiert werden, dass ein einzelner unprovoked epileptischer Anfall oder Reflexanfall bei Patienten mit Alzheimer-Demenz nach den aktuellen Leitlinien der International League Against Epilepsy (ILAE) zu einer Epilepsie-Diagnose führt. Die ILAE-Leitlinien definieren ein Rezidivrisiko von wenigstens 60% in 10 Jahren nach einem ersten unprovoked epileptischen Anfall oder Reflexanfall für die Diagnose einer Epilepsie (Fisher et al., 2014). Wenn eine Alzheimer-Demenz-assoziierte Epilepsie diagnostiziert wird, sollte das in dieser Arbeit gezeigte außergewöhnlich hohe Rezidivrisiko epileptischer Anfälle die Erwägung einer Therapie mit einem Medikament gegen epileptische Anfälle implizieren. Die Arbeit weist auf eine Zunahme der Häufigkeit epileptischer Anfälle mit zunehmender Dauer der Alzheimer-Erkrankung hin und zeigt Assoziationen zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit sowie einem jüngerem Alter bei Erstmanifestation der Alzheimer-Erkrankung. Zudem wird das erhöhte Risiko für epileptische Anfälle im Rahmen einer Alzheimer-Demenz in einer sehr großen Kohorte mit einheitlicher und prospektiver Datenerhebung bestätigt und näher definiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die Relevanz von epileptischen Anfällen für die klinische Versorgung von Patienten mit Alzheimer-Demenz auf, können bei individuellen Therapieentscheidungen bezüglich einer Behandlung mit Medikamenten gegen epileptische Anfälle hilfreich sein und unterstreichen die Notwendigkeit von kontrollierten, prospektiven, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studien bezüglich der Behandlung von Epilepsie im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung.

2.3.3 Prävalenz epileptischer Anfälle in der gesamten symptomatischen Phase, prognostische Bedeutung des Erstsymptoms hinsichtlich des zukünftigen Risikos für epileptische Anfälle und Assoziation zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und der Erkrankungsdauer bei neuropathologisch diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen

Originalpublikation:

Seizure prevalence in neurodegenerative diseases - a study of autopsy proven cases

Vöglein J., Kostova I., Arzberger T., Noachtar S., Dieterich M., Herms J., Schmitz P., Ruf V., Windl O., Roeber S., Simons M., Höglinger G. U., Danek A., Giese A., Levin J.

European Journal of Neurology, September 2021; Impact Factor 6,3

Neben der Charakterisierung epileptischer Anfälle in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung (**Vöglein et al., 2019a; Vöglein et al., 2020**) ist die Untersuchung und der Vergleich von verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen hinsichtlich der Prävalenz epileptischer Anfälle von Bedeutung. Für viele neurodegenerative Erkrankungen gibt es bezüglich der Häufigkeit und der Bedeutung epileptischer Anfälle sehr wenig oder keine wissenschaftliche Evidenz, insbesondere wenn eine neuropathologische Diagnosesicherung gefordert wird. Die neuropathologische Untersuchung stellt den Goldstandard für die Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen dar, da neurodegenerative Erkrankungen große phänotypische Schnittmengen aufweisen und valide Biomarker zum Nachweis der ursächlichen Proteinopathien mit der Ausnahme der Alzheimer-Erkrankung fehlen. Deshalb war das Ziel dieser Arbeit die Prävalenz epileptischer Anfälle bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen mit neuropathologischer Diagnosesicherung zu untersuchen und zu vergleichen. Weitere Ziele waren die Prüfung des prognostischen Wertes des ersten klinischen Symptoms neurodegenerativer Erkrankungen hinsichtlich des zukünftigen Risikos für epileptische Anfälle sowie die Untersuchung von Assoziationen zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und der Erkrankungsdauer. Das post-mortem Studiendesign ermöglichte neben der neuropathologischen Diagnosesicherung eine Bewertung des kompletten symptomatischen Krankheitsverlaufs, vom Auftreten des ersten Symptoms der jeweiligen neurodegenerativen Erkrankung bis zum Tod, hinsichtlich des Auftretens von epileptischen Anfällen.

Für das Projekt wurden Krankenakten von Fällen der Neurobiobank München mit den neuropathologische Diagnosen Alzheimer-Erkrankung (Alzheimer's disease; AD), CBD, FTL, Lewy-Körper-Erkrankung (Lewy body disease; LBD), MSA und PSP analysiert. Wichtig zu erwähnen ist, dass neuropathologisch nicht zwischen den klinisch definierten Entitäten Parkinson-Erkrankung, Demenz bei Parkinson-Erkrankung und Lewy-Körper-Demenz

unterschieden werden kann, so dass bei den Patienten mit der neuropathologischen Diagnose Lewy-Körper-Erkrankung alle dieser klinischen Synukleinopathie-Phänotypen möglich waren. Insgesamt wurden 454 Patienten mit neuropathologisch diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen und aussagekräftigen klinischen Daten untersucht (AD, n = 144; CBD, n = 25; FTLD, n = 53; LBD, n = 101; MSA, n = 36; PSP, n = 93). Die Prävalenz epileptischer Anfälle betrug 31% bei AD, 20% bei CBD, 13% bei LBD, 11% bei FTLD, 8% bei MSA und 8% bei PSP. Über alle Erkrankungen hinweg traten epileptische Anfälle bei 17% aller Patienten auf. Die Prävalenz epileptischer Anfälle war bei AD signifikant höher als bei FTLD ($P = 0,005$), LBD ($P = 0,001$), MSA ($P = 0,005$) und PSP ($P < 0,001$). Es gab keine anderen statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenz epileptischer Anfälle zwischen den untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen. Kognitive Erstsymptome waren mit einer höheren zukünftigen Prävalenz von epileptischen Anfällen assoziiert (21% versus 11% bei Patienten ohne kognitive Erstsymptome) und motorische Erstsymptome mit einer niedrigeren zukünftigen Prävalenz epileptischer Anfälle (10% versus 21% bei Patienten ohne motorische Erstsymptome). Das Auftreten von epileptischen Anfällen war bei MSA mit einer längeren Erkrankungsdauer assoziiert (12,3 versus 7,0 Jahre bei Patienten ohne epileptische Anfälle; $P = 0,017$). Bei den anderen untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen zeigte sich keine Assoziation zwischen dem Auftreten von epileptischen Anfällen und der Erkrankungsdauer. Bei FTLD-Patienten mit FTLD-TDP (n = 39; 74% aller FTLD-Patienten) traten epileptische Anfälle signifikant seltener auf als bei FTLD-Patienten ohne FTLD-TDP (n = 14; 26% aller FTLD-Patienten) (Prävalenz epileptischer Anfälle 5% versus 29%; $P = 0,036$). Ko-Pathologien, die potentiell epileptische Anfälle auslösen können, umfassten in der Studienpopulation Meningeome, Infarkte, Hirnläsionen nach Kontusionen, Blutungen, Hirntumore, Läsionen aufgrund von Stimulationselektroden, Enzephalitis und Kavernome. In 16,1% der untersuchten Fälle lagen Ko-Pathologien vor. Die Prävalenz epileptischer Anfälle unterschied sich nicht zwischen Patienten mit und ohne Ko-Pathologien, weder im Fall eines Vergleichs in der gesamten Population (Prävalenz epileptischer Anfälle bei Patienten mit Ko-Pathologien 16,5% versus 16,0% bei Patienten ohne Ko-Pathologie; $P = 0,92$) noch wenn die Prävalenz epileptischer Anfälle innerhalb der einzelnen Gruppen der verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen verglichen wurde.

Zusammenfassend deckt diese klinisch-neuropathologische Korrelationsstudie ein hohes Risiko für epileptische Anfälle während der symptomatischen Erkrankungsphase von sechs bedeutenden neurodegenerativen Erkrankungen auf, das zwischen knapp unter 10% bis knapp über 30% bei der Alzheimer-Erkrankung liegt. Zusätzlich zeigt die Arbeit, dass die Kenntnis des Erstsymptoms von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen eine bessere Abschätzung des zukünftigen Risikos für epileptische Anfälle ermöglichen könnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten das klinische Bewusstsein für epileptische Anfälle bei

Patienten mit neurodegenerativen Leiden schärfen und hierdurch zu einer optimierten Therapie epileptischer Anfälle bei neurodegenerativen Erkrankungen beitragen.

2.3.4 Muster, Prävalenz und klinische Implikationen erster Symptome bei neuropathologisch diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen

Originalpublikation:

First symptom guides diagnosis and prognosis in neurodegenerative diseases - a retrospective study of autopsy proven cases

Vöglein J., Kostova I., Arzberger T., Roeber S., Schmitz P., Simons M., Ruf V., Windl O., Herms J., Dieterich M., Danek A., Höglinger G. U., Giese A., Levin J.

European Journal of Neurology, Juni 2021; Impact Factor 6,3

Klinische Diagnosekriterien für neurodegenerative Erkrankungen wurden auf Basis der klinischen Phänomenologie formuliert (Armstrong et al., 2013; Dubois et al., 2021; Gorno-Tempini et al., 2011; Höglinger et al., 2017; Jack et al., 2018; McKeith et al., 2017; Postuma et al., 2015; Rascovsky et al., 2011; Wenning et al., 2022). Systematische Kenntnis über das erste Symptom neurodegenerativer Erkrankungen in der Anamnese existiert jedoch nicht. Diese könnte insbesondere vor dem Hintergrund von Belang sein, dass bei neurodegenerativen Erkrankungen mit zunehmender Krankheitsdauer mannigfaltige Symptome auftreten, was eine Differenzierung einzelner Erkrankungen auf Basis des klinischen Phänotyps mit Fortschreiten des Krankheitsprozesses erschwert. Deshalb hatte diese Arbeit zum Ziel, die Prävalenz und den diagnostischen und prognostischen Wert verschiedener im Rahmen der Anamnese erhobener Erstsymptome neurodegenerativer Erkrankungen zu untersuchen.

Aufgrund der bereits oben aufgeführten Limitationen von klinischen Diagnosen (phänotypische Überlappung und Fehlen von validen Biomarkern zum Nachweis der ursächlichen Proteinopathien bei neurodegenerativen Erkrankungen außer der Alzheimer-Erkrankung) wurde für die Studie eine Population mit neuropathologischen gesicherten neurodegenerativen Diagnosen gewählt. Neuropathologischen Diagnosen von Fällen der Neurobiobank München wurden mit klinischen Daten aus Krankenakten korreliert.

Insgesamt wurden 301 Patienten mit den neuropathologischen Diagnosen AD (n = 89), CBD (n = 20), FTLD (n = 47), LBD (n = 47), MSA (n = 26) und PSP (n = 72) und aussagekräftigen klinischen Daten untersucht. Die Erkrankungen unterschieden sich hinsichtlich Alter bei Symptombeginn (P = 0.030), der Überlebenszeit (P < 0,001) und dem Todesalter (P < 0,001) (AD: 63/11/74 Jahre; CBD: 60/7/67 Jahre; FTLD: 58/6/64 Jahre; LBD: 64/14/78 Jahre; MSA: 58/8/66 Jahre; PSP: 64/8/72 Jahre; jeweils Mittelwerte). Die drei jeweils häufigsten Erstsymptome der untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen waren in jeweils absteigender Häufigkeit bei AD Gedächtnisstörung (34%), kognitive Störung (12%) und Aphasie (9%), bei CBD Persönlichkeitsveränderungen (20%), Aphasie (20%) und Gangstörung (15%), bei FTLD Gedächtnisstörung (19%), Persönlichkeitsveränderungen (15%) und Aphasie (11%), bei LBD Gedächtnisstörung (26%), Gangstörung (17%) und Tremor (11%), bei MSA Gangstörung (27%),

Koordinationsstörung (23%) und Schwindel (8%) und bei PSP Gangstörung (35%), Gedächtnisstörung (10%) und Sehstörung beziehungsweise motorische Störung (jeweils 6%). Eine Gedächtnisstörung war das häufigste Erstsymptom bei AD, LBD und FTLD, eine Gangstörung bei PSP und MSA, und Aphasie und Persönlichkeitsveränderungen mit gleicher Häufigkeit bei CBD. Insgesamt zeigten sich 37 verschiedene Erstsymptome in der Studienpopulation. Alle Details der Verteilungen der Erstsymptome bei den verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen können der Originalpublikation entnommen werden (**Vöglein et al., 2021**). In einem Modell, das für die Prävalenz der untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung adjustierte und eine der 6 analysierten neurodegenerativen Erkrankungen als Diagnose voraussetzte, ergaben sich für die 8 häufigsten Erstsymptome in der Studienpopulation folgende a priori Diagnose-Wahrscheinlichkeiten (in absteigender Häufigkeit der jeweils drei häufigsten Diagnosen): Aphasie: AD 97%, LBD 20%, CBD < 1%; Dysarthrie: FTLD 73%, CBD 16%, PSP 7%; Gangstörung: LBD 55%, AD 42%, FTLD 1%; Gedächtnisstörung: AD 79%, LBD 20%, FTLD < 1%; kognitive Störung: AD 99%, FTLD < 1%, CBD < 1%; Koordinationsstörung: MSA 59%, CBD 41%; Persönlichkeitsveränderungen: AD 96%, FTLD 2%, CBD 2%, Tremor: LBD 97%, CBD 2%, PSP <1%. Die a priori Wahrscheinlichkeit einer AD-Diagnose war im Falle des Erstsymptoms kognitive Störung 99%, bei Aphasie 97%, bei Persönlichkeitsveränderungen 96% und bei Gedächtnisstörung 79%, einer LBD-Diagnose bei Gangstörung 55% und bei Tremor 97%, einer MSA-Diagnose bei Koordinationsstörung 59% und einer FTLD-Diagnose im Falle des Erstsymptoms Dysarthrie bei 73%. Eine Orientierungsstörung trat ausschließlich bei AD als Erstsymptom auf (in 6%), was in der untersuchten Population in einer Spezifität und einem positiven prädiktiven Wert von jeweils 100% hinsichtlich der Diagnose AD resultierte, bei einer niedrigen Sensitivität von 6%. Das Erstsymptom umschriebene Schwäche trat nur bei FTLD-Patienten auf (in 11%), was zu einer Spezifität und einem prädiktiven Wert von 100% hinsichtlich der Diagnose FTLD führte, die Sensitivität lag bei 11%. Schwindel war exklusiv Erstsymptom bei MSA (in 8%) und PSP (in 4%). Dies hatte eine Spezifität und einen prädiktiven Werte von jeweils 100% des Erstsymptoms Schwindel hinsichtlich einer der beiden Diagnosen MSA und PSP zur Folge, bei einer diesbezüglichen Sensitivität von 5%. Hinsichtlich der häufigen und klinisch relevanten Konstellation von zwei in Frage kommenden neurodegenerativen Differentialdiagnosen bei einem Patientenfall wurden paarweise Vergleiche (mit Korrektur für multiples Testen) von neurodegenerativen Erkrankungen hinsichtlich der Häufigkeit der 8 häufigsten Erstsymptome in der Studienpopulation durchgeführt. Die Erstsymptome Gedächtnisstörung und kognitive Störung traten signifikant häufiger bei AD im Vergleich zu PSP und eine Gedächtnisstörung häufiger bei AD im Vergleich zu CBD auf. Eine Gangstörung war bei allen neurodegenerativen Erkrankungen mit primär motorischem Phänotyp (LBD, MSA, PSP) häufiger im Vergleich zu AD. Eine Gangstörung als Erstsymptom war zudem bei PSP signifikant häufiger verglichen mit FTLD. Eine Koordinationsstörung war bei MSA häufiger im

Vergleich zu allen anderen Erkrankungen außer CBD und bei CBD häufiger im Vergleich zu AD. Das Erstsymptom Persönlichkeitsveränderungen trat signifikant häufiger bei FTLD und CBD verglichen mit LBD sowie häufiger bei CBD im Vergleich zu MSA auf. Aphasie war häufiger Erstsymptom bei CBD als bei MSA. Das Erstsymptom Tremor zeigte in keinem der paarweisen Vergleiche ein signifikant häufigeres Auftreten bei einer Erkrankung. Kognitive Erstsymptome waren bei AD (in 84% kognitive Erstsymptome) und FTLD (in 57% kognitive Erstsymptome) mit einem längeren Überleben assoziiert (AD: 12,0 versus 5,3 Jahre bei Patienten ohne kognitive Erstsymptome, $P < 0,001$; FTLD: 8,2 versus 4,1 Jahre, $P = 0,005$) und motorische Erstsymptome mit einem kürzeren Überleben bei PSP (in 62% motorische Erstsymptome) (7,2 versus 9,7 Jahre bei Patienten ohne motorische Erstsymptome, $P = 0,048$). Bei den anderen untersuchten Erkrankungen erlaubte die Differenzierung zwischen kognitiven und motorischen Erstsymptomen keine Rückschlüsse auf die Überlebenszeit.

Zusammenfassend gibt diese klinisch-neuropathologische Korrelationsstudie Aufschluss über die Verteilung verschiedener Erstsymptome bei den sechs neurodegenerativen Erkrankungen AD, CBD, FTLD, LBD, MSA und PSP. Eine standardisierte Erhebung des Erstsymptoms bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen könnte eine korrekte Diagnosefindung und prognostische Einschätzung zeit- und kosteneffektiv erleichtern und hierdurch Patienten invasive und aufwändige diagnostische Maßnahmen und Gesundheitssystemen Kosten ersparen. Die Identifikation von Patienten mit schlechterer Prognose anhand des Erstsymptoms könnte für eine Risikostratifizierung im Rahmen von Therapiestudien von Bedeutung sein. Die Kenntnis von Erstsymptomen neurodegenerativer Erkrankungen und deren klinischer Implikationen könnte in Kombination mit der Berücksichtigung aktueller Leitlinien hilfreich sein das klinische Bild neurodegenerativer Erkrankungen zu erweitern oder zu zukünftigen Leitlinienversionen beitragen. Dies könnte zu einer Verbesserung der klinischen Versorgung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen führen und eine präzise Rekrutierung für klinische Studien erleichtern.

3 Zusammenfassung und Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Versorgung und die Präventions- und Therapieentwicklung

Das Ziel dieses Habilitationsprojektes war es, das Auftreten klinischer Zeichen und Symptome sowie von Biomarker-Veränderungen über die gesamte Erkrankungszeit neurodegenerativer Erkrankungen, von der präsymptomatischen bis zur symptomatischen Krankheitsphase, zu untersuchen, diese zu charakterisieren und deren potentielle klinische und wissenschaftliche Implikationen hinsichtlich Diagnose, Prognose, Prävention und Therapie zu analysieren.

Der kognitive Verlauf und die Biomarker-Veränderungen in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten und sporadischen Alzheimer-Erkrankung sind ähnlich (**Buckles et al., 2021; Morris et al., 2022**), was für die Übertragbarkeit von Erkenntnissen aus Präventions- und Therapiestudien zwischen den Alzheimer-Varianten von entscheidender Bedeutung ist. Früh in der präsymptomatischen Phase tritt die Amyloid- β -Pathologie auf, welche im späteren präsymptomatischen Verlauf zur Tau-Pathologie, zu Neurodegeneration und letztlich zur Manifestation von progredienten klinischen Symptomen und zum Tod führt. Diese Prozesse können durch Biomarker und die klinische Untersuchung zeitlich und quantitativ abgebildet werden (**Buckles et al., 2021; Morris et al., 2022; Vöglein et al., 2022c; Vöglein et al., 2019c**). Das Wissen um den klinischen Verlauf und die Biomarker-Trajektorien der Alzheimer-Erkrankung lässt eine Konzeptualisierung in ein window of opportunity Behandlungskonzept mit Phasen der Primärprävention, der Sekundärprävention und der Therapie zu (**Vöglein et al., 2022c**). Diese Konzeptualisierung könnte als Muster für anderen neurodegenerative Erkrankungen dienen.

Nicht-kognitive Untersuchungsbefunde und Symptome sind bei der Alzheimer-Erkrankung häufig (**Vöglein et al., 2022a; Vöglein et al., 2019b**). Die Prävalenz motorischer Befunde bei Mutationsträgern für die autosomal dominant vererbte Alzheimer-Erkrankung beträgt circa 30% (**Vöglein et al., 2019b**). Die motorischen Auffälligkeiten sind überwiegend brady-/hypokinetischer Art und nehmen mit fortschreitender Erkrankungszeit zu (**Vöglein et al., 2019b**). Motorische Befunde treten bereits in der präsymptomatischen Phase auf und können bei Risikopersonen auf einen positiven Mutationsstatus hinweisen (**Vöglein et al., 2019b**), was hilfreich sein könnte präsymptomatische Mutationsträger für Primär- oder Sekundärpräventionsstudien zu identifizieren. Derartige Studien sind aktuell in der Rekrutierungs- (NCT05269394) oder fortgeschrittenen Planungsphase (DIAN-Primärpräventionsstudie). Ein pathophysiologisches Korrelat motorischer Befunde im Rahmen der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung sind Amyloid- β -Ablagerungen in den Basalganglien, welche mittels Amyloid- β -PET detektierbar sind (**Vöglein et al., 2019b**). Dies könnte für die Behandlung mit anti-Amyloid- β -Therapien bei Personen mit Alzheimer-Erkrankung und motorischen Auffälligkeiten relevant sein. Circa zwei Drittel der Patienten mit autosomal dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung weisen Auffälligkeiten in

der klinisch-neurologischen Untersuchung auf (Vöglein et al., 2022a). Sehr häufige Befunde sind gesteigerte Muskeleigenreflexe bei circa einem Drittel und eine Gangstörung bei circa einem Fünftel der Patienten (Vöglein et al., 2022a). Auffällige Befunde in der klinisch-neurologischen Untersuchung treten mit im Erkrankungsverlauf zunehmender Häufigkeit in der gesamten symptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung auf (Vöglein et al., 2022a). Auffällige neurologische Untersuchungsbefunde zeigen eine Ausdehnung der Alzheimer-Pathologie über Hirnareale mit kognitiven Funktionen hinaus und eine schlechtere Prognose an (Vöglein et al., 2022a). Passend zu der schlechteren Prognose findet sich bei Patienten mit auffälligen klinisch-neurologischen Befunden eine ausgeprägtere parieto-temporale Hirnatrophie inklusive hippokampaler Atrophie im MRT (Vöglein et al., 2022a). Dieses Wissen könnte für die klinische Beratung und Versorgung von Alzheimer-Patienten von Bedeutung sein. Das Vorhandensein von auffälligen Befunden in der klinisch-neurologischen Untersuchung könnte als Ko-Variable in statistischen Modellen von Präventions- und Therapiestudien oder im Rahmen von Subgruppenanalysen Bedeutung haben, was aktuell im Rahmen der Behandlungsplattform des DIAN, der DIAN Trials Unit, geprüft wird.

Epileptische Anfälle können früh in der präsymptomatischen Phase der autosomal dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung auftreten (Vöglein et al., 2019a) und so zur Identifikation von Mutationsträgern für Primärpräventionsstudien beitragen. Über die gesamte symptomatische Phase der Alzheimer-Erkrankung, vom ersten Symptom bis zum Tod, treten epileptische Anfälle bei circa einem Drittel der Patienten auf (Vöglein et al., 2022b). Epileptische Anfälle werden mit zunehmender Dauer der symptomatischen Erkrankungsphase häufiger und sind mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit unabhängig von der Erkrankungsdauer und mit einem früheren Manifestationsalter der Alzheimer-Erkrankung assoziiert (Vöglein et al., 2020). Eine unbeantwortete Frage in Bezug auf die Behandlung epileptischer Anfälle bei neurodegenerativen Erkrankungen war bisher, ob Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen nach einem ersten epileptischen Anfall mit einem Medikament gegen epileptische Anfälle behandelt werden sollten. Aktuell etablierte Leitlinien legen eine Behandlung nach einem ersten epileptischen Anfall bei einem Rezidivrisiko von mindestens 60% in 10 Jahren nahe (Fisher et al., 2014). Die Aufdeckung des Rezidivrisiko von über 70% in 7,5 Monaten im Rahmen einer Alzheimer-Demenz (Vöglein et al., 2020) liefert ein Argument für eine Behandlung mit einem Medikament gegen epileptische Anfälle nach einem ersten epileptischen Anfall bei diesen Patienten. Zusätzliche Relevanz gewinnt das Wissen bezüglich klinischer Charakteristika von epileptischen Anfällen bei der Alzheimer-Erkrankung (Vöglein et al., 2022b; Vöglein et al., 2019a; Vöglein et al., 2020) durch die Tatsache, dass epileptische Anfälle in der Vorgeschichte einen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen von amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) im Rahmen einer Behandlung mit Amyloid- β -Antikörpern darstellen können und deshalb zum Beispiel in den

aktuellen Empfehlungen zum Gebrauch von Aducanumab als Kontraindikation für das Medikament bewertet werden oder das Auftreten von epileptischen Anfällen bei bereits begonnener Behandlung einen Therapieabbruch rechtfertigt (Cummings et al., 2022). Im Vergleich zur Alzheimer-Erkrankung sind epileptische Anfälle bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen seltener, treten jedoch auch bei einem relevanten Anteil der Patienten auf (in circa 10-20%) (Vöglein et al., 2022b). Die Art des Erstsymptoms neurodegenerativer Erkrankungen kann auf ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle im zukünftigen Krankheitsverlauf hinweisen (Vöglein et al., 2022b). Durch dieses Wissen könnte das Bewusstsein für das Auftreten von epileptischen Anfällen und deren Behandlung im Rahmen der klinischen Versorgung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen geschärft werden. Daten zum Rezidivrisiko epileptischer Anfälle bei neurodegenerativen Erkrankungen sind sehr begrenzt. Auf Grundlage der Annahmen, dass neurodegenerative Erkrankungen ähnliche Krankheitsmechanismen teilen und Neurodegeneration eine persistierende Prädisposition für epileptische Anfälle darstellt, könnte eine Übertragung von Behandlungskonzepten von der Alzheimer-Erkrankung, bei der wie oben beschrieben ein außergewöhnlich hohes Rezidivrisiko epileptischer Anfälle vorliegt (Vöglein et al., 2020), auf andere neurodegenerative Erkrankungen gerechtfertigt sein.

Am Beginn der symptomatischen Erkrankungsphase neurodegenerativer Erkrankungen kann das Erstsymptom die Differentialdiagnose erleichtern und prognostische Hinweise hinsichtlich der Überlebenszeit geben (Vöglein et al., 2021), was für die klinische Versorgung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen von Bedeutung sein kann. Des Weiteren könnte dieses Wissen eine präzisere Rekrutierung für klinische Studien ermöglichen und die Identifikation von Patienten mit schlechterer Prognose für kausale Behandlungsstudien erleichtern. Möglicherweise könnte die Art des Erstsymptoms als Ko-Variable in statistische Modelle von Therapiestudien eingehen oder im Rahmen von Subgruppenanalysen Berücksichtigung finden.

Zusammenfassend können klinische Zeichen und Symptome sowie Biomarker-Veränderungen über die gesamte Erkrankungszeit, von präsymptomatischen bis zu symptomatischen Krankheitsphasen neurodegenerativer Erkrankungen, auftreten und klinische oder wissenschaftliche Implikationen haben. Diese Implikationen können sowohl die klinische Versorgung verbessern als auch bezüglich der Selektionspräzision im Rahmen der Rekrutierung für klinische Studien und für die Optimierung von Präventions- und Therapiestudiendesigns von Bedeutung sein.

4 Literaturverzeichnis

Publikationen mit eigenem Beitrag sind durch Hervorhebung gekennzeichnet.

2022 Alzheimer's disease facts and figures; Alzheimer's & Dementia, April 2022

Albers, M. W., Gilmore, G. C., Kaye, J., Murphy, C., Wingfield, A., Bennett, D. A., Boxer, A. L., Buchman, A. S., Cruickshanks, K. J., Devanand, D. P., Duffy, C. J., Gall, C. M., Gates, G. A., Granholm, A. C., Hensch, T., Holtzer, R., Hyman, B. T., Lin, F. R., McKee, A. C., Morris, J. C., Petersen, R. C., Silbert, L. C., Struble, R. G., Trojanowski, J. Q., Verghese, J., Wilson, D. A., Xu, S., Zhang, L. I.; *At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease*; Alzheimer's & Dementia, Januar 2015

Ali, M., Sung, Y. J., Wang, F., Fernández, M. V., Morris, J. C., Fagan, A. M., Blennow, K., Zetterberg, H., Heslegrave, A., Johansson, P. M., Svensson, J., Nellgård, B., Lleó, A., Alcolea, D., Clarimon, J., Rami, L., Molinuevo, J. L., Suárez-Calvet, M., Morenas-Rodríguez, E., Kleinberger, G., Haass, C., Ewers, M., Levin, J., Farlow, M. R., Perrin, R. J., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Cruchaga, C.; *Leveraging large multi-center cohorts of Alzheimer disease endophenotypes to understand the role of Klotho heterozygosity on disease risk*; PLoS One, Mai 2022, Impact Factor 3,6

Alzheimer, A.; *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*; Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin, 1907

Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., Boxer, A. L., Dickson, D. W., Grossman, M., Hallett, M., Josephs, K. A., Kertesz, A., Lee, S. E., Miller, B. L., Reich, S. G., Riley, D. E., Tolosa, E., Tröster, A. I., Vidailhet, M., Weiner, W. J.; *Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration*; Neurology, Januar 2013

Barthélemy, N. R., Li, Y., Joseph-Mathurin, N., Gordon, B. A., Hassenstab, J., Benzinger, T. L. S., Buckles, V., Fagan, A. M., Perrin, R. J., Goate, A. M., Morris, J. C., Karch, C. M., Xiong, C., Allegri, R., Mendez, P. C., Berman, S. B., Ikeuchi, T., Mori, H., Shimada, H., Shoji, M., Suzuki, K., Noble, J., Farlow, M., Chhatwal, J., Graff-Radford, N. R., Salloway, S., Schofield, P. R., Masters, C. L., Martins, R. N., O'Connor, A., Fox, N. C., Levin, J., Jucker, M., Gabelle, A., Lehmann, S., Sato, C., Bateman, R. J., McDade, E.; *A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease*; Nature Medicine, März 2020

Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., Martins, R. N., Masters, C. L., Mayeux, R., Ringman, J. M., Rossor, M. N., Schofield, P. R., Sperling, R. A., Salloway, S., Morris, J. C.; *Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease*; The New England Journal of Medicine, August 2012

Beach, T. G., Adler, C. H.; *Importance of low diagnostic Accuracy for early Parkinson's disease*; Movement Disorders, Oktober 2018

Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., Kukull, W.; *Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010*; Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, April 2012

Beekly, D. L., Ramos, E. M., van Belle, G., Deitrich, W., Clark, A. D., Jacka, M. E., Kukull, W. A.; *The National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) Database: an Alzheimer disease database*; Alzheimer Disease & Associated Disorders, Oktober-Dezember 2004

Bernick, C., Cummings, J., Raman, R., Sun, X., Aisen, P.; *Age and rate of cognitive decline in Alzheimer disease: implications for clinical trials*; Archives of Neurology, Juli 2012

Boerwinkle, A. H., Gordon, B. A., Wisch, J., Flores, S., Henson, R. L., Butt, O. H., McKay, N., Chen, C. D., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Handen, B. L., Christian, B. T., Head, E., Mapstone, M., Rafii, M. S., O'Bryant, S., Lai, F., Rosas, H. D., Lee, J. H., Silverman, W., Brickman, A. M., Chhatwal, J. P., Cruchaga, C., Perrin, R. J., Xiong, C., Hassenstab, J., McDade, E., Bateman, R. J., Ances, B. M., Alzheimer's Biomarker Consortium-Down Syndrome, Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**); *Comparison of amyloid burden in individuals with Down syndrome versus autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study*; The Lancet Neurology, Januar 2023; Impact Factor 59,9

Brown, B. M., Sohrabi, H. R., Taddei, K., Gardener, S. L., Rainey-Smith, S. R., Peiffer, J. J., Xiong, C., Fagan, A. M., Benzinger, T., Buckles, V., Erickson, K. I., Clarnette, R., Shah, T., Masters, C. L., Weiner, M., Cairns, N., Rossor, M., Graff-Radford, N. R., Salloway, S., Vöglein, J., Laske, C., Noble, J., Schofield, P. R., Bateman, R. J., Morris, J. C., Martins, R. N.; *Habitual exercise levels are associated with cerebral amyloid load in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease*; Alzheimer's & Dementia, November 2017; Impact Factor 21,6

Buckles, V. D., Xiong, C., Bateman, R. J., Hassenstab, J., Allegri, R., Berman, S. B., Chhatwal, J. P., Danek, A., Fagan, A. M., Ghetti, B., Goate, A., Graff-Radford, N., Jucker, M., Levin, J., Marcus, D. S., Masters, C. L., McCue, L., McDade, E., Mori, H., Moulder, K. L., Noble, J. M., Paumier, K., Preische, O., Ringman, J. M., Fox, N. C., Salloway, S., Schofield, P. R., Martins, R., Vöglein, J., Morris, J. C.; *Different rates of cognitive decline in autosomal dominant and late-onset Alzheimer disease*; Alzheimer's & Dementia, Dezember 2021; Impact Factor 21,6

Burnham, S. C., Bourgeat, P., Doré, V., Savage, G., Brown, B., Laws, S., Maruff, P., Salvado, O., Ames, D., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C. C., Villemagne, V. L.; *Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study*; The Lancet Neurology, September 2016

Cairns, N. J., Perrin, R. J., Franklin, E. E., Carter, D., Vincent, B., Xie, M., Bateman, R. J., Benzinger, T., Friedrichsen, K., Brooks, W. S., Halliday, G. M., McLean, C., Ghetti, B., Morris, J. C.; *Neuropathologic assessment of participants in two multi-center longitudinal observational studies: the Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)*; Neuropathology, August 2015

Canevelli, M., Kelaiditi, E., Del Campo, N., Bruno, G., Vellas, B., Cesari, M.; *Predicting the Rate of Cognitive Decline in Alzheimer Disease: Data From the ICTUS Study*; Alzheimer Disease & Associated Disorders, Juli-September 2016

Citron, M., Oltersdorf, T., Haass, C., McConlogue, L., Hung, A. Y., Seubert, P., Vigo-Pelfrey, C., Lieberburg, I., Selkoe, D. J.; *Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production*; Nature, Dezember 1992

Cummings, J., Rabinovici, G. D., Atri, A., Aisen, P., Apostolova, L. G., Hendrix, S., Sabbagh, M., Selkoe, D., Weiner, M., Salloway, S.; *Aducanumab: Appropriate Use Recommendations Update*; Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, April 2022

Da Mesquita, S., Papadopoulos, Z., Dykstra, T., Brase, L., Farias, F. G., Wall, M., Jiang, H., Kodira, C. D., de Lima, K. A., Herz, J., Louveau, A., Goldman, D. H., Salvador, A. F., Onengut-Gumuscu, S., Farber, E., Dabhi, N., Kennedy, T., Milam, M. G., Baker, W., Smirnov, I., Rich, S. S., Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Benitez, B. A., Karch, C. M., Perrin, R. J., Farlow, M., Chhatwal, J. P., Holtzman, D. M., Cruchaga, C., Harari, O., Kipnis, J.; *Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy*; Nature, Mai 2021; Impact Factor 70,0

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., Killiany, R. J.; *An automated labeling system for*

subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest; Neuroimage, Juli 2006

Dickson, D. W.; *Neuropathology of Parkinson disease*; Parkinsonism & Related Disorders, Januar 2018

Dickson, D. W., Bergeron, C., Chin, S. S., Duyckaerts, C., Horoupian, D., Ikeda, K., Jellinger, K., Lantos, P. L., Lippa, C. F., Mirra, S. S., Tabaton, M., Vonsattel, J. P., Wakabayashi, K., Litvan, I.; *Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration*; Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, November 2002

Drieu, A., Du, S., Storck, S. E., Rustenhoven, J., Papadopoulos, Z., Dykstra, T., Zhong, F., Kim, K., Blackburn, S., Mamuladze, T., Harari, O., Karch, C. M., Bateman, R. J., Perrin, R., Farlow, M., Chhatwal, J., Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Hu, S., Randolph, G. J., Smirnov, I., & Kipnis, J.; *Parenchymal border macrophages regulate the flow dynamics of the cerebrospinal fluid*; Nature, November 2022; Impact Factor 70,0

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici, G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L. C., Vellas, B., Visser, P. J., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P., Cummings, J. L.; *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria*; The Lancet Neurology, Juni 2014

Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., Feldman, H. H.; *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group*; The Lancet Neurology, Juni 2021

Eisenkölbl, A.; *Neue Therapiemöglichkeiten der spinalen Muskelatrophie*; Pädiatrie & Pädologie, Juni 2021

Fahn, Elton, UPDRS Development Committee; *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; In: Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D.B. and Goldstein, M. (Eds.), Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol. 2 (pp. 153-163); McMellam Health Care Information; 1987

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S.; *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*; Epilepsia, April 2014

Fukumori, A., Steiner, H.; *Substrate recruitment of γ -secretase and mechanism of clinical presenilin mutations revealed by photoaffinity mapping*; EMBO Journal, August 2016

Gordon, B. A., Blazey, T. M., Christensen, J., Dincer, A., Flores, S., Keefe, S., Chen, C., Su, Y., McDade, E. M., Wang, G., Li, Y., Hassenstab, J., Aschenbrenner, A., Hornbeck, R., Jack, C. R., Ances, B. M., Berman, S. B., Brosch, J. R., Galasko, D., Gauthier, S., Lah, J. J., Masellis, M., van Dyck, C. H., Mintun, M. A., Klein, G., Ristic, S., Cairns, N. J., Marcus, D. S., Xiong, C., Holtzman, D. M., Raichle, M. E., Morris, J. C., Bateman, R. J., Benzinger, T. L. S.; *Tau PET in autosomal dominant Alzheimer's disease: relationship with cognition, dementia and other biomarkers*; Brain, April 2019

Gordon, B. A., Blazey, T. M., Su, Y., Hari-Raj, A., Dincer, A., Flores, S., Christensen, J., McDade, E., Wang, G., Xiong, C., Cairns, N. J., Hassenstab, J., Marcus, D. S., Fagan, A. M., Jack, C. R., Jr., Hornbeck, R. C., Paumier, K. L., Ances, B. M., Berman, S. B., Brickman, A. M., Cash, D. M., Chhatwal, J. P., Correia, S., Förster, S., Fox, N. C., Graff-Radford, N. R., la Fougère, C., Levin, J., Masters, C. L., Rossor, M. N., Salloway, S., Saykin, A. J., Schofield, P. R., Thompson, P. M., Weiner, M. M., Holtzman, D. M., Raichle, M. E., Morris, J. C., Bateman, R. J., Benzinger, T. L. S.; *Spatial patterns of neuroimaging biomarker*

change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study; The Lancet Neurology, März 2018

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., Grossman, M.; *Classification of primary progressive aphasia and its variants*; Neurology, März 2011

Guerreiro, R. J., Baquero, M., Blesa, R., Boada, M., Brás, J. M., Bullido, M. J., Calado, A., Crook, R., Ferreira, C., Frank, A., Gómez-Isla, T., Hernández, I., Lleó, A., Machado, A., Martínez-Lage, P., Masdeu, J., Molina-Porcel, L., Molinuevo, J. L., Pastor, P., Pérez-Tur, J., Relvas, R., Oliveira, C. R., Ribeiro, M. H., Rogeava, E., Sa, A., Samaranch, L., Sánchez-Valle, R., Santana, I., Tàrraga, L., Valdivieso, F., Singleton, A., Hardy, J., Clarimón, J.; *Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP*; Neurobiology of Aging, Mai 2010

Guo, J., Wei, J., Liao, S., Wang, L., Jiang, H., Tang, B.; *A novel presenilin 1 mutation (Ser169del) in a Chinese family with early-onset Alzheimer's disease*; Neuroscience Letters, Januar 2010

Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., Antonini, A., Bhatia, K. P., Bordelon, Y., Compta, Y., Corvol, J. C., Colosimo, C., Dickson, D. W., Dodel, R., Ferguson, L., Grossman, M., Kassubek, J., Krismer, F., Levin, J., Lorenzl, S., Morris, H. R., Nestor, P., Oertel, W. H., Poewe, W., Rabinovici, G., Rowe, J. B., Schellenberg, G. D., Seppi, K., van Eimeren, T., Wenning, G. K., Boxer, A. L., Golbe, L. I., Litvan, I.; *Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria*; Movement Disorders, Juni 2017

Huber, M., Beyer, L., Prix, C., Schönecker, S., Palleis, C., Rauchmann, B. S., Morbelli, S., Chincarini, A., Bruffaerts, R., Vandenberghe, R., Van Laere, K., Kramberger, M. G., Trost, M., Grmek, M., Garibotto, V., Nicasastro, N., Frisoni, G. B., Lemstra, A. W., van der Zande, J., Pilotto, A., Padovani, A., Garcia-Ptacek, S., Savitcheva, I., Ochoa-Figueroa, M. A., Davidsson, A., Camacho, V., Peira, E., Arnaldi, D., Bauckneht, M., Pardini, M., Sambuceti, G., Vöglein, J., Schnabel, J., Unterrainer, M., Perneczky, R., Pogarell, O., Buerger, K., Catak, C., Bartenstein, P., Cumming, P., Ewers, M., Danek, A., Levin, J., Aarsland, D., Nobili, F., Rominger, A., Brendel, M.; *Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies*; Movement Disorders, April 2020; Impact Factor 10,3

Isaacson, S. H., Fisher, S., Gupta, F., Hermanowicz, N., Kremens, D. E., Lew, M. F., Marek, K., Pahwa, R., Russell, D. S., Seibyl, J.; *Clinical utility of DaTscan™ imaging in the evaluation of patients with parkinsonism: a US perspective*; Expert Review of Neurotherapeutics, März 2017

Ishikawa, A., Piao, Y. S., Miyashita, A., Kuwano, R., Onodera, O., Ohtake, H., Suzuki, M., Nishizawa, M., Takahashi, H.; *A mutant PSEN1 causes dementia with Lewy bodies and variant Alzheimer's disease*; Annals of Neurology, März 2005

Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R.; *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*; Alzheimer's & Dementia, April 2018

Jack, C. R., Jr., Thorneau, T. M., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Lowe, V. J., Mielke, M. M., Vemuri, P., Roberts, R. O., Machulda, M. M., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Rocca, W. A., Petersen, R. C.; *Transition rates between amyloid and neurodegeneration biomarker states and to dementia: a population-based, longitudinal cohort study*; The Lancet Neurology, Januar 2016

Jackson, H., Anzures-Cabrera, J., Taylor, K. I., Pagano, G., PASADENA Investigators (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Prasinezumab Study Group; *Hoehn and Yahr Stage and Striatal*

Dat-SPECT Uptake Are Predictors of Parkinson's Disease Motor Progression; *Frontiers in Neuroscience*, Dezember 2021; Impact Factor 5,2

Janelidze, S., Mattsson, N., Palmqvist, S., Smith, R., Beach, T. G., Serrano, G. E., Chai, X., Proctor, N. K., Eichenlaub, U., Zetterberg, H., Blennow, K., Reiman, E. M., Stomrud, E., Dage, J. L., Hansson, O.; *Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia*; *Nature Medicine*, März 2020

Jimenez-Mesa, C., Ramirez, J., Suckling, J., Vöglein, J., Levin, J., Gorriz, J. M.; *A non-parametric statistical inference framework for Deep Learning in current neuroimaging*; *Information Fusion*, März 2023; Impact Factor 17,6

Katzdobler, S., Nitschmann, A., Barthel, H., Bischof, G., Beyer, L., Marek, K., Song, M., Wagemann, O., Palleis, C., Weidinger, E., Nack, A., Fietzek, U., Kurz, C., Häckert, J., Stapf, T., Ferschmann, C., Scheifele, M., Eckenweber, F., Biechele, G., Franzmeier, N., Dewenter, A., Schönecker, S., Saur, D., Schroeter, M. L., Rumpf, J. J., Rullmann, M., Schildan, A., Patt, M., Stephens, A. W., van Eimeren, T., Neumaier, B., Drzezga, A., Danek, A., Classen, J., Bürger, K., Janowitz, D., Rauchmann, B. S., Stöcklein, S., Pernecky, R., Schöberl, F., Zwergal, A., Höglinger, G. U., Bartenstein, P., Villemagne, V., Seibyl, J., Sabri, O., Levin, J., Brendel, M., German Imaging Initiative for Tauopathies (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**); *Additive value of [(18)F]PI-2620 perfusion imaging in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome*; *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, September 2022; Impact Factor 10,1

Keret, O., Staffaroni, A. M., Ringman, J. M., Cobigo, Y., Goh, S. M., Wolf, A., Allen, I. E., Salloway, S., Chhatwal, J., Brickman, A. M., Reyes-Dumeyer, D., Bateman, R. J., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., Ances, B. M., Joseph-Mathurin, N., Perrin, R. J., Gordon, B. A., Levin, J., Vöglein, J., Jucker, M., la Fougère, C., Martins, R. N., Sohrabi, H. R., Taddei, K., Villemagne, V. L., Schofield, P. R., Brooks, W. S., Fulham, M., Masters, C. L., Ghetti, B., Saykin, A. J., Jack, C. R., Graff-Radford, N. R., Weiner, M., Cash, D. M., Allegri, R. F., Chrem, P., Yi, S., Miller, B. L., Rabinovici, G. D., Rosen, H. J.; *Pattern and degree of individual brain atrophy predicts dementia onset in dominantly inherited Alzheimer's disease*; *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, Juli 2021; Impact Factor 4,8

Knight, W. D., Kennedy, J., Mead, S., Rossor, M. N., Beck, J., Collinge, J., Mummery, C.; *A novel presenilin 1 deletion (p.L166del) associated with early onset familial Alzheimer's disease*; *European Journal of Neurology*, Juli 2007

Leonenko, G., Baker, E., Stevenson-Hoare, J., Sierksma, A., Fiers, M., Williams, J., de Strooper, B., Escott-Price, V.; *Identifying individuals with high risk of Alzheimer's disease using polygenic risk scores*; *Nature Communications*, Juli 2021

Levitis, E., Vogel, J. W., Funck, T., Hachinski, V., Gauthier, S., Vöglein, J., Levin, J., Gordon, B. A., Benzinger, T., Iturria-Medina, Y., & Evans, A. C.; *Differentiating amyloid beta spread in autosomal dominant and sporadic Alzheimer's disease*; *Brain Communications*, April 2022; Impact Factor 4,4

Lim, Y. Y., Maruff, P., Barthélemy, N. R., Goate, A., Hassenstab, J., Sato, C., Fagan, A. M., Benzinger, T. L. S., Xiong, C., Cruchaga, C., Levin, J., Farlow, M. R., Graff-Radford, N. R., Laske, C., Masters, C. L., Salloway, S., Schofield, P. R., Morris, J. C., Bateman, R. J., McDade, E., Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**); *Association of BDNF Val66Met With Tau Hyperphosphorylation and Cognition in Dominantly Inherited Alzheimer Disease*; *JAMA Neurology*, März 2022; Impact Factor 29,9

Lopez Lopez, C., Tariot, P. N., Caputo, A., Langbaum, J. B., Liu, F., Riviere, M. E., Langlois, C., Rouzade-Dominguez, M. L., Zalesak, M., Hendrix, S., Thomas, R. G., Viglietta, V., Lenz, R., Ryan, J. M., Graf, A., Reiman, E. M.; *The Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: Study design of two*

randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease; Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, Juni 2019

Luckett, P. H., Chen, C., Gordon, B. A., Wisch, J., Berman, S. B., Chhatwal, J. P., Cruchaga, C., Fagan, A. M., Farlow, M. R., Fox, N. C., Jucker, M., Levin, J., Masters, C. L., Mori, H., Noble, J. M., Salloway, S., Schofield, P. R., Brickman, A. M., Brooks, W. S., Cash, D. M., Fulham, M. J., Ghetti, B., Jack, C. R., Jr., Vöglein, J., Klunk, W. E., Koeppe, R., Su, Y., Weiner, M., Wang, Q., Marcus, D., Koudelis, D., Joseph-Mathurin, N., Cash, L., Hornbeck, R., Xiong, C., Perrin, R. J., Karch, C. M., Hassenstab, J., McDade, E., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., Bateman, R. J., Ances, B. M.; *Biomarker clustering in autosomal dominant Alzheimer's disease*; Alzheimer's & Dementia, April 2022; Impact Factor 21,6

Luckett, P. H., McCullough, A., Gordon, B. A., Strain, J., Flores, S., Dincer, A., McCarthy, J., Kuffner, T., Stern, A., Meeker, K. L., Berman, S. B., Chhatwal, J. P., Cruchaga, C., Fagan, A. M., Farlow, M. R., Fox, N. C., Jucker, M., Levin, J., Masters, C. L., Mori, H., Noble, J. M., Salloway, S., Schofield, P. R., Brickman, A. M., Brooks, W. S., Cash, D. M., Fulham, M. J., Ghetti, B., Jack, C. R., Jr., Vöglein, J., Klunk, W., Koeppe, R., Oh, H., Su, Y., Weiner, M., Wang, Q., Swisher, L., Marcus, D., Koudelis, D., Joseph-Mathurin, N., Cash, L., Hornbeck, R., Xiong, C., Perrin, R. J., Karch, C. M., Hassenstab, J., McDade, E., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., Bateman, R. J., Ances, B. M.; *Modeling autosomal dominant Alzheimer's disease with machine learning*; Alzheimer's & Dementia, Juni 2021; Impact Factor 21,6

Luo, J., Agboola, F., Grant, E., Masters, C. L., Albert, M. S., Johnson, S. C., McDade, E. M., Vöglein, J., Fagan, A. M., Benzinger, T., Massoumzadeh, P., Hassenstab, J., Bateman, R. J., Morris, J. C., Perrin, R. J., Chhatwal, J., Jucker, M., Ghetti, B., Cruchaga, C., Graff-Radford, N. R., Schofield, P. R., Mori, H., Xiong, C.; *Sequence of Alzheimer disease biomarker changes in cognitively normal adults: A cross-sectional study*; Neurology, Dezember 2020; Impact Factor 9,9

Luo, J., Agboola, F., Grant, E., Morris, J. C., Masters, C. L., Albert, M. S., Johnson, S. C., McDade, E. M., Fagan, A. M., Benzinger, T. L. S., Hassenstab, J., Bateman, R. J., Perrin, R. J., Wang, G., Li, Y., Gordon, B., Cruchaga, C., Day, G. S., Levin, J., Vöglein, J., Ikeuchi, T., Suzuki, K., Allegri, R. F., Xiong, C.; *Accelerated longitudinal changes and ordering of Alzheimer disease biomarkers across the adult lifespan*; Brain, August 2022(a); Impact Factor 15,3

Luo, J., Gao, F., Liu, J., Wang, G., Chen, L., Fagan, A., Day, G., Vöglein, J., Chhatwal, J., Xiong, C.; *Statistical estimation and comparison of group-specific bivariate correlation coefficients in family-type clustered studies*; Journal of Applied Statistics, März 2022(b); Impact Factor 1,4

Mackenzie, I. R., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., Kril, J., Kovacs, G. G., Ghetti, B., Halliday, G., Holm, I. E., Ince, P. G., Kamphorst, W., Revesz, T., Rozemuller, A. J., Kumar-Singh, S., Akiyama, H., Baborie, A., Spina, S., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Mann, D. M.; *Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations*; Acta Neuropathologica, Januar 2009

McDade, E., Wang, G., Gordon, B. A., Hassenstab, J., Benzinger, T. L. S., Buckles, V., Fagan, A. M., Holtzman, D. M., Cairns, N. J., Goate, A. M., Marcus, D. S., Morris, J. C., Paumier, K., Xiong, C., Allegri, R., Berman, S. B., Klunk, W., Noble, J., Ringman, J., Ghetti, B., Farlow, M., Sperling, R. A., Chhatwal, J., Salloway, S., Graff-Radford, N. R., Schofield, P. R., Masters, C., Rossor, M. N., Fox, N. C., Levin, J., Jucker, M., Bateman, R. J.; *Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease*; Neurology, Oktober 2018

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., El-Agnaf, O., Feldman, H., Ferman, T. J., Ffytche, D., Fujishiro, H., Galasko, D., Goldman, J. G., Gomperts, S. N., Graff-Radford, N. R., Honig, L. S., Iranzo, A., Kantarci, K., Kaufer, D., Kukull, W., Lee, V. M. Y., Leverenz, J. B., Lewis, S., Lippa, C., Lunde, A., Masellis, M., Masliah, E., McLean, P., Mollenhauer, B., Montine, T. J., Moreno, E., Mori, E., Murray, M., O'Brien, J.

T., Orimo, S., Postuma, R. B., Ramaswamy, S., Ross, O. A., Salmon, D. P., Singleton, A., Taylor, A., Thomas, A., Tiraboschi, P., Toledo, J. B., Trojanowski, J. Q., Tsuang, D., Walker, Z., Yamada, M., Kosaka, K.; *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*; Neurology, Juli 2017

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M.; *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*; Neurology, Juli 1984

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C. H.; *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*; Alzheimer's & Dementia, Mai 2011

Millar, P. R., Lockett, P. H., Gordon, B. A., Benzinger, T. L. S., Schindler, S. E., Fagan, A. M., Cruchaga, C., Bateman, R. J., Allegri, R., Jucker, M., Lee, J. H., Mori, H., Salloway, S. P., Yakushev, I., Morris, J. C., Ances, B. M., Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**); *Predicting brain age from functional connectivity in symptomatic and preclinical Alzheimer disease*; Neuroimage, August 2022; Impact Factor 7,4

Moehlmann, T., Winkler, E., Xia, X., Edbauer, D., Murrell, J., Capell, A., Kaether, C., Zheng, H., Ghetti, B., Haass, C., Steiner, H.; *Presenilin-1 mutations of leucine 166 equally affect the generation of the Notch and APP intracellular domains independent of their effect on Abeta 42 production*; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Juni 2002

Montine, T. J., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., Hyman, B. T.; *National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach*; Acta Neuropathologica, Januar 2012

Morenas-Rodríguez, E., Li, Y., Nuscher, B., Franzmeier, N., Xiong, C., Suárez-Calvet, M., Fagan, A. M., Schultz, S., Gordon, B. A., Benzinger, T. L. S., Hassenstab, J., McDade, E., Feederle, R., Karch, C. M., Schlepckow, K., Morris, J. C., Kleinberger, G., Nellgard, B., Vöglein, J., Blennow, K., Zetterberg, H., Ewers, M., Jucker, M., Levin, J., Bateman, R. J., Haass, C.; *Soluble TREM2 in CSF and its association with other biomarkers and cognition in autosomal-dominant Alzheimer's disease: a longitudinal observational study*; The Lancet Neurology, April 2022; **Impact Factor 59,9**

Morris, J. C.; *The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules*; Neurology, November 1993

Morris, J. C., Aisen, P. S., Bateman, R. J., Benzinger, T. L., Cairns, N. J., Fagan, A. M., Ghetti, B., Goate, A. M., Holtzman, D. M., Klunk, W. E., McDade, E., Marcus, D. S., Martins, R. N., Masters, C. L., Mayeux, R., Oliver, A., Quaid, K., Ringman, J. M., Rossor, M. N., Salloway, S., Schofield, P. R., Selsor, N. J., Sperling, R. A., Weiner, M. W., Xiong, C., Moulder, K. L., Buckles, V. D.; *Developing an international network for Alzheimer research: The Dominantly Inherited Alzheimer Network*; Clinical Investigation, Oktober 2012

Morris, J. C., Weiner, M., Xiong, C., Beckett, L., Coble, D., Saito, N., Aisen, P. S., Allegri, R., Benzinger, T. L. S., Berman, S. B., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Chui, H. C., Chhatwal, J. P., Cruchaga, C., Fagan, A. M., Farlow, M., Fox, N. C., Ghetti, B., Goate, A. M., Gordon, B. A., Graff-Radford, N., Day, G. S., Hassenstab, J., Ikeuchi, T., Jack, C. R., Jagust, W. J., Jucker, M., Levin, J., Massoumzadeh, P., Masters, C. L., Martins, R., McDade, E., Mori, H., Noble, J. M., Petersen, R. C., Ringman, J. M., Salloway, S., Saykin, A. J., Schofield, P. R., Shaw, L. M., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q., Vöglein, J., Weninger, S., Bateman, R. J., Buckles, V. D.; *Autosomal dominant and sporadic late onset Alzheimer disease share a common in vivo pathophysiology*; Brain, Mai 2022; **Impact Factor 15,3**

Müller, S., Preische, O., Sohrabi, H. R., Gräber, S., Jucker, M., Ringman, J. M., Martins, R. N., McDade, E., Schofield, P. R., Ghetti, B., Rossor, M., Fox, N. N., Graff-Radford, N. R., Levin, J., Danek, A., **Vöglein, J.**, Salloway, S., Xiong, C., Benzinger, T., Buckles, V., Masters, C. L., Sperling, R., Bateman, R. J., Morris, J. C., Laske, C.; *Relationship between physical activity, cognition, and Alzheimer pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease*; *Alzheimer's & Dementia*, November 2018; Impact Factor 21,6

Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., Kato, T., Doecke, J., Doré, V., Fowler, C., Li, Q. X., Martins, R., Rowe, C., Tomita, T., Matsuzaki, K., Ishii, K., Ishii, K., Arahata, Y., Iwamoto, S., Ito, K., Tanaka, K., Masters, C. L., Yanagisawa, K.; *High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease*; *Nature*, Februar 2018

Novotny, B. C., Fernandez, M. V., Wang, C., Budde, J. P., Bergmann, K., Eteleeb, A. M., Bradley, J., Webster, C., Ebl, C., Norton, J., Gentsch, J., Dube, U., Wang, F., Morris, J. C., Bateman, R. J., Perrin, R. J., McDade, E., Xiong, C., Chhatwal, J., Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Alzheimer's disease Metabolomics Consortium, Goate, A., Farlow, M., Schofield, P., Chui, H., Karch, C. M., Cruchaga, C., Benitez, B. A., Harari, O.; *Metabolomic and lipidomic signatures in autosomal dominant and late-onset Alzheimer's disease brains*; *Alzheimer's & Dementia*, Oktober 2022; Impact Factor 21,6

Nuebling, G. S., Prix, C., Brendel, M., Beyer, L., Wlasich, E., Loosli, S. V., Barthel, H., Sabri, O., Bartenstein, P., **Vöglein, J.**, Danek, A., Rominger, A., Edbauer, D., Haass, C., Levin, J.; *Low-degree trisomy 21 mosaicism promotes early-onset Alzheimer disease*; *Neurobiology of Aging*, Juli 2021; Impact Factor 5,1

O'Connor, A., Rice, H., Barnes, J., Ryan, N. S., Liu, K. Y., Allegri, R. F., Berman, S., Ringman, J. M., Cruchaga, C., Farlow, M. R., Hassenstab, J., Lee, J. H., Perrin, R. J., Xiong, C., Gordon, B., Levey, A. I., Goate, A., Graff-Radford, N., Levin, J., Jucker, M., Benzinger, T., McDade, E., Mori, H., Noble, J. M., Schofield, P. R., Martins, R. N., Salloway, S., Chhatwal, J., Morris, J. C., Bateman, R., Howard, R., Reeves, S., Fox, N. C., Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**); *First presentation with neuropsychiatric symptoms in autosomal dominant Alzheimer's disease: the Dominantly Inherited Alzheimer's Network Study*; *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Dezember 2022; Impact Factor 13,7

Pagano, G., Boess, F. G., Taylor, K. I., Ricci, B., Mollenhauer, B., Poewe, W., Boulay, A., Anzures-Cabrera, J., Vogt, A., Marchesi, M., Post, A., Nikolcheva, T., Kinney, G. G., Zago, W. M., Ness, D. K., Svoboda, H., Britschgi, M., Ostrowitzki, S., Simuni, T., Marek, K., Koller, M., Sevigny, J., Doody, R., Fontoura, P., Umbricht, D., Bonni, A., PASADENA Investigators (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Prasinezumab Study Group; *A Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Prasinezumab in Early Parkinson's Disease (PASADENA): Rationale, Design, and Baseline Data*; *Frontiers in Neurology*, Oktober 2021; Impact Factor 4,1

Pagano, G., Taylor, K. I., Anzures-Cabrera, J., Marchesi, M., Simuni, T., Marek, K., Postuma, R. B., Pavese, N., Stocchi, F., Azulay, J. P., Mollenhauer, B., López-Manzanares, L., Russell, D. S., Boyd, J. T., Nicholas, A. P., Luquin, M. R., Hauser, R. A., Gasser, T., Poewe, W., Ricci, B., Boulay, A., Vogt, A., Boess, F. G., Dukart, J., D'Urso, G., Finch, R., Zanigni, S., Monnet, A., Pross, N., Hahn, A., Svoboda, H., Britschgi, M., Lipsmeier, F., Volkova-Volkmar, E., Lindemann, M., Dziadek, S., Holiga, Š., Rukina, D., Kustermann, T., Kerchner, G. A., Fontoura, P., Umbricht, D., Doody, R., Nikolcheva, T., Bonni, A., & PASADENA Investigators (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Prasinezumab Study Group; *Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease*; *The New England Journal of Medicine*, August 2022; Impact Factor 176,1

Page, R. M., Baumann, K., Tomioka, M., Pérez-Revuelta, B. I., Fukumori, A., Jacobsen, H., Flohr, A., Luebbers, T., Ozmen, L., Steiner, H., Haass, C.; *Generation of Abeta38 and Abeta42 is independently*

and differentially affected by familial Alzheimer disease-associated presenilin mutations and gamma-secretase modulation; Journal of Biological Chemistry, Januar 2008

Palleis, C., Brendel, M., Finze, A., Weidinger, E., Bötzel, K., Danek, A., Beyer, L., Nitschmann, A., Kern, M., Biechele, G., Rauchmann, B. S., Häckert, J., Höllerhage, M., Stephens, A. W., Drzezga, A., van Eimeren, T., Villemagne, V. L., Schildan, A., Barthel, H., Patt, M., Sabri, O., German Imaging Initiative for Tauopathies (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Bartenstein, P., Perneckzy, R., Haass, C., Levin, J., Höglinger, G. U.; *Cortical [(18) F]PI-2620 Binding Differentiates Corticobasal Syndrome Subtypes; Movement Disorders, September 2021; Impact Factor 10,3*

Petersen, R. C., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Donohue, M. C., Gamst, A. C., Harvey, D. J., Jack, C. R., Jr., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W.; *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization; Neurology, Januar 2010*

Popper, K., Miller, D.; *A proof of the impossibility of inductive probability; Nature, April 1983*

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., Deuschl, G.; *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease; Movement Disorders, Oktober 2015*

Preisiche, O., Schultz, S. A., Apel, A., Kuhle, J., Kaeser, S. A., Barro, C., Gräber, S., Kuder-Buletta, E., LaFougere, C., Laske, C., Vöglein, J., Levin, J., Masters, C. L., Martins, R., Schofield, P. R., Rossor, M. N., Graff-Radford, N. R., Salloway, S., Ghetti, B., Ringman, J. M., Noble, J. M., Chhatwal, J., Goate, A. M., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., Bateman, R. J., Wang, G., Fagan, A. M., McDade, E. M., Gordon, B. A., Jucker, M.; Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease; Nature Medicine, Februar 2019; Impact Factor 87,2

Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prigleau-Latham, C. E., Lee, A., Kipps, C. M., Lillo, P., Piguet, O., Rohrer, J. D., Rossor, M. N., Warren, J. D., Fox, N. C., Galasko, D., Salmon, D. P., Black, S. E., Mesulam, M., Weintraub, S., Dickerson, B. C., Diehl-Schmid, J., Pasquier, F., Deramecourt, V., Lebert, F., Pijnenburg, Y., Chow, T. W., Manes, F., Grafman, J., Cappa, S. F., Freedman, M., Grossman, M., Miller, B. L.; *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia; Brain, September 2011*

Raux, G., Guyant-Maréchal, L., Martin, C., Bou, J., Penet, C., Brice, A., Hannequin, D., Frebourg, T., Campion, D.; *Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update; Journal of Medical Genetics, Oktober 2005*

Rosch, E.; *Principles of Categorization; In A. Collins & E. E. Smith (Eds.), Readings in Cognitive Science (pp. 312-322); Morgan Kaufmann; 1988*

Ross, C. A., Poirier, M. A.; *Protein aggregation and neurodegenerative disease; Nature Medicine, Juli 2004*

Rosselli, M. C., Ardila, A. C., Moreno, S. C., Standish, V. C., Arango-Lasprilla, J. C., Tirado, V. M., Ossa, J. M., Goate, A. M., Kosik, K. S., Lopera, F.; *Cognitive decline in patients with familial Alzheimer's disease associated with E280a presenilin-1 mutation: a longitudinal study; Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, August 2000*

Rother, C., Uhlmann, R. E., Müller, S. A., Schelle, J., Skodras, A., Obermüller, U., Häslner, L. M., Lambert, M., Baumann, F., Xu, Y., Bergmann, C., Salvadori, G., Loos, M., Brzak, I., Shimshek, D., Neumann, U., Dominantly Inherited Alzheimer Network (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**), Walker, L. C., Schultz, S. A., Chhatwal, J. P., Kaeser, S. A., Lichtenthaler, S. F., Staufenbiel, M., Jucker, M.; *Experimental*

evidence for temporal uncoupling of brain Aβ deposition and neurodegenerative sequelae; Nature Communications, November 2022; Impact Factor 17,7

Ryan, N. S., Nicholas, J. M., Weston, P. S. J., Liang, Y., Lashley, T., Guerreiro, R., Adamson, G., Kenny, J., Beck, J., Chavez-Gutierrez, L., de Strooper, B., Revesz, T., Holton, J., Mead, S., Rossor, M. N., Fox, N. C.; *Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series*; The Lancet Neurology, Dezember 2016

Ryman, D. C., Acosta-Baena, N., Aisen, P. S., Bird, T., Danek, A., Fox, N. C., Goate, A., Frommelt, P., Ghetti, B., Langbaum, J. B., Lopera, F., Martins, R., Masters, C. L., Mayeux, R. P., McDade, E., Moreno, S., Reiman, E. M., Ringman, J. M., Salloway, S., Schofield, P. R., Sperling, R., Tariot, P. N., Xiong, C., Morris, J. C., Bateman, R. J.; *Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis*; Neurology, Juli 2014

Salloway, S., Farlow, M., McDade, E., Clifford, D. B., Wang, G., Llibre-Guerra, J. J., Hitchcock, J. M., Mills, S. L., Santacruz, A. M., Aschenbrenner, A. J., Hassenstab, J., Benzinger, T. L. S., Gordon, B. A., Fagan, A. M., Coalier, K. A., Cruchaga, C., Goate, A. A., Perrin, R. J., Xiong, C., Li, Y., Morris, J. C., Snider, B. J., Mummery, C., Surti, G. M., Hannequin, D., Wallon, D., Berman, S. B., Lah, J. J., Jimenez-Velazquez, I. Z., Roberson, E. D., van Dyck, C. H., Honig, L. S., Sánchez-Valle, R., Brooks, W. S., Gauthier, S., Galasko, D. R., Masters, C. L., Brosch, J. R., Hsiung, G. R., Jayadev, S., Formaglio, M., Masellis, M., Clarnette, R., Pariente, J., Dubois, B., Pasquier, F., Jack, C. R., Jr., Koeppe, R., Snyder, P. J., Aisen, P. S., Thomas, R. G., Berry, S. M., Wendelberger, B. A., Andersen, S. W., Holdridge, K. C., Mintun, M. A., Yaari, R., Sims, J. R., Baudler, M., Delmar, P., Doody, R. S., Fontoura, P., Giacobino, C., Kerchner, G. A., Bateman, R. J.; *A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer's disease*; Nature Medicine, Juli 2021

Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M., Song, X., Citron, M., Suzuki, N., Bird, T. D., Hardy, J., Hutton, M., Kukull, W., Larson, E., Levy-Lahad, E., Viitanen, M., Peskind, E., Poorkaj, P., Schellenberg, G., Tanzi, R., Wasco, W., Lannfelt, L., Selkoe, D., Younkin, S.; *Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease*; Nature Medicine, August 1996

Schmitt, J., Palleis, C., Sauerbeck, J., Unterrainer, M., Harris, S., Prix, C., Weidinger, E., Katzdobler, S., Wagemann, O., Danek, A., Beyer, L., Rauchmann, B. S., Rominger, A., Simons, M., Bartenstein, P., Perneczky, R., Haass, C., Levin, J., Höglinger, G. U., Brendel, M., German Imaging Initiative for Tauopathies (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**); *Dual-Phase β-Amyloid PET Captures Neuronal Injury and Amyloidosis in Corticobasal Syndrome*; Frontiers in Aging Neuroscience, Juni 2021; Impact Factor 5,8

Schultz, S. A., Strain, J. F., Adedokun, A., Wang, Q., Preische, O., Kuhle, J., Flores, S., Keefe, S., Dincer, A., Ances, B. M., Berman, S. B., Brickman, A. M., Cash, D. M., Chhatwal, J., Cruchaga, C., Ewers, M., Fox, N. N., Ghetti, B., Goate, A., Graff-Radford, N. R., Hassenstab, J. J., Hornbeck, R., Jack, C. Jr., Johnson, K., Joseph-Mathurin, N., Karch, C. M., Koeppe, R. A., Lee, A. K. W., Levin, J., Masters, C., McDade, E., Perrin, R. J., Rowe, C. C., Salloway, S., Saykin, A. J., Sperling, R., Su, Y., Villemagne, V. L., **Vöglein, J.**, Weiner, M., Xiong, C., Fagan, A. M., Morris, J. C., Bateman, R. J., Benzinger, T. L. S., Jucker, M., Gordon, B. A.; *Serum neurofilament light chain levels are associated with white matter integrity in autosomal dominant Alzheimer's disease*; Neurobiology of Disease, August 2020; Impact Factor 7,0

Soleimani-Meigooni, D. N., Iaccarino, L., La Joie, R., Baker, S., Bourakova, V., Boxer, A. L., Edwards, L., Eser, R., Gorno-Tempini, M. L., Jagust, W. J., Janabi, M., Kramer, J. H., Lesman-Segev, O. H., Mellinger, T., Miller, B. L., Pham, J., Rosen, H. J., Spina, S., Seeley, W. W., Strom, A., Grinberg, L. T., Rabinovici, G. D.; *18F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases*; Brain, Dezember 2020

Song, M., Scheifele, M., Barthel, H., van Eimeren, T., Beyer, L., Marek, K., Eckenweber, F., Palleis, C., Kaiser, L., Finze, A., Kern, M., Nitschmann, A., Biechele, G., Katzdobler, S., Bischof, G., Hammes, J., Jessen, F., Saur, D., Schroeter, M. L., Rumpf, J. J., Rullmann, M., Schildan, A., Patt, M., Neumaier, B., Stephens, A. W., Rauchmann, B. S., Perneckzy, R., Levin, J., Classen, J., Höglinger, G. U., Bartenstein, P., Boening, G., Ziegler, S., Villemagne, V., Drzezga, A., Seibyl, J., Sabri, O., Brendel, M., & German Imaging Initiative for Tauopathies (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**); *Feasibility of short imaging protocols for [(18)F]PI-2620 tau-PET in progressive supranuclear palsy*; European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, November 2021; [Impact Factor 10,1](#)

Stanley, K., Walker, Z.; *Do patients with young onset Alzheimer's disease deteriorate faster than those with late onset Alzheimer's disease? A review of the literature*; International Psychogeriatrics, Dezember 2014

Steiner, H., Fluhner, R., Haass, C.; *Intramembrane proteolysis by gamma-secretase*; Journal of Biological Chemistry, Oktober 2008

Strain, J. F., Brier, M. R., Tanenbaum, A., Gordon, B. A., McCarthy, J. E., Dincer, A., Marcus, D. S., Chhatwal, J. P., Graff-Radford, N. R., Day, G. S., la Fougère, C., Perrin, R. J., Salloway, S., Schofield, P. R., Yakushev, I., Ikeuchi, T., Vöglein, J., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., Bateman, R. J., Ances, B. M., Snyder, A. Z.; Covariance-based vs. correlation-based functional connectivity dissociates healthy aging from Alzheimer disease; Neuroimage, November 2022; [Impact Factor 7,4](#)

Sturchio, A., Dwivedi, A. K., Malm, T., Wood, M. J. A., Cilia, R., Sharma, J. S., Hill, E. J., Schneider, L. S., Graff-Radford, N. R., Mori, H., Nübling, G., El Andaloussi, S., Svenningsson, P., Ezzat, K., Espay, A. J., Dominantly Inherited Alzheimer Consortia (**Studiengruppenmitglied: Vöglein, J.**); *High Soluble Amyloid-β42 Predicts Normal Cognition in Amyloid-Positive Individuals with Alzheimer's Disease-Causing Mutations*; Journal of Alzheimer's Disease, August 2022; [Impact Factor 4,2](#)

Tang, M., Ryman, D. C., McDade, E., Jasielec, M. S., Buckles, V. D., Cairns, N. J., Fagan, A. M., Goate, A., Marcus, D. S., Xiong, C., Allegri, R. F., Chhatwal, J. P., Danek, A., Farlow, M. R., Fox, N. C., Ghetti, B., Graff-Radford, N. R., Laske, C., Martins, R. N., Masters, C. L., Mayeux, R. P., Ringman, J. M., Rossor, M. N., Salloway, S. P., Schofield, P. R., Morris, J. C., Bateman, R. J.; *Neurological manifestations of autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a comparison of the published literature with the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS)*; The Lancet Neurology, Dezember 2016

Tiedt, H. O., Lueschow, A., Winter, P., Müller, U.; *Previously not recognized deletion in presenilin-1 (p.Leu174del.) in a patient with early-onset familial Alzheimer's disease*; Neuroscience Letters, Juni 2013

Timsina, J., Gomez-Fonseca, D., Wang, L., Do, A., Western, D., Alvarez, I., Aguilar, M., Pastor, P., Henson, R. L., Herries, E., Xiong, C., Schindler, S. E., Fagan, A. M., Bateman, R. J., Farlow, M., Morris, J. C., Perrin, R. J., Moulder, K., Hassenstab, J., Vöglein, J., Chhatwal, J., Mori, H., Sung, Y. J., & Cruchaga, C.; Comparative Analysis of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers Measurement by Multiplex SOMAscan Platform and Immunoassay-Based Approach; Journal of Alzheimer's Disease, August 2022; [Impact Factor 4,2](#)

Vöglein, J., Franzmeier, N., Morris, J. C., Dieterich, M., McDade, E., Simons, M., Preische, O., Hofmann, A., Hassenstab, J., Benzinger, T. L., Fagan, A., Noble, J. M., Berman, S. B., Graff-Radford, N. R., Ghetti, B., Farlow, M. R., Chhatwal, J. P., Salloway, S., Xiong, C., Karch, C. M., Cairns, N., Perrin, R. J., Day, G., Martins, R., Sanchez-Valle, R., Mori, H., Shimada, H., Ikeuchi, T., Suzuki, K., Schofield, P. R., Masters, C. L., Goate, A., Buckles, V., Fox, N. C., Chrem, P., Allegri, R., Ringman, J. M., Yakushev, I., Laske, C., Jucker, M., Höglinger, G., Bateman, R. J., Danek, A., Levin, J.; Pattern and implications of neurological examination findings in autosomal dominant Alzheimer disease; Alzheimer's & Dementia, Mai 2022(a); [Impact Factor 21,6](#)

Vöglein, J., Kostova, I., Arzberger, T., Noachtar, S., Dieterich, M., Herms, J., Schmitz, P., Ruf, V., Windl, O., Roeber, S., Simons, M., Höglinger, G. U., Danek, A., Giese, A., Levin, J.; Seizure prevalence in neurodegenerative diseases-a study of autopsy proven cases; European Journal of Neurology, Januar 2022(b); Impact Factor 6,3

Vöglein, J., Kostova, I., Arzberger, T., Roeber, S., Schmitz, P., Simons, M., Ruf, V., Windl, O., Herms, J., Dieterich, M., Danek, A., Höglinger, G. U., Giese, A., Levin, J.; First symptom guides diagnosis and prognosis in neurodegenerative diseases-a retrospective study of autopsy proven cases; European Journal of Neurology, Juni 2021; Impact Factor 6,3

Vöglein, J.*, Levin, J.*, Quiroz, Y. T.*, Bateman, R. J., Ghisays, V., Lopera, F., McDade, E., Reiman, E., Tariot, P. N., Morris, J. C.; *geteilte Erstautorschaft; Testing the amyloid cascade hypothesis: Prevention trials in autosomal dominant Alzheimer disease; Alzheimer's & Dementia, Februar 2022(c); Impact Factor 21,6

Vöglein, J., Noachtar, S., McDade, E., Quaid, K. A., Salloway, S., Ghetti, B., Noble, J., Berman, S., Chhatwal, J., Mori, H., Fox, N., Allegri, R., Masters, C. L., Buckles, V., Ringman, J. M., Rossor, M., Schofield, P. R., Sperling, R., Jucker, M., Laske, C., Paumier, K., Morris, J. C., Bateman, R. J., Levin, J., Danek, A.; Seizures as an early symptom of autosomal dominant Alzheimer's disease; Neurobiology of Aging, April 2019(a); Impact Factor 5,1

Vöglein, J., Paumier, K., Jucker, M., Preische, O., McDade, E., Hassenstab, J., Benzinger, T. L., Noble, J. M., Berman, S. B., Graff-Radford, N. R., Ghetti, B., Farlow, M. R., Chhatwal, J., Salloway, S., Xiong, C., Karch, C. M., Cairns, N., Mori, H., Schofield, P. R., Masters, C. L., Goate, A., Buckles, V., Fox, N., Rossor, M., Chrem, P., Allegri, R., Ringman, J. M., Höglinger, G., Steiner, H., Dieterich, M., Haass, C., Laske, C., Morris, J. C., Bateman, R. J., Danek, A., Levin, J.; Clinical, pathophysiological and genetic features of motor symptoms in autosomal dominant Alzheimer's disease; Brain, Mai 2019(b); Impact Factor 15,3

Vöglein, J., Ricard, I., Noachtar, S., Kukull, W. A., Dieterich, M., Levin, J., Danek, A.; Seizures in Alzheimer's disease are highly recurrent and associated with a poor disease course; Journal of Neurology, Oktober 2020; Impact Factor 6,7

Vöglein, J., Willem, M., Trambauer, J., Schönecker, S., Dieterich, M., Biskup, S., Giudici, C., Utz, K., Oberstein, T., Brendel, M., Rominger, A., Danek, A., Steiner, H., Haass, C., Levin, J.; Identification of a rare presenilin 1 single amino acid deletion mutation (F175del) with unusual amyloid- β processing effects; Neurobiology of Aging, Dezember 2019(c), Impact Factor 5,1

Vossel, K. A., Tartaglia, M. C., Nygaard, H. B., Zeman, A. Z., Miller, B. L.; *Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance*; The Lancet Neurology, April 2017

Wenning, G. K., Stankovic, I., Vignatelli, L., Fanciulli, A., Calandra-Buonaura, G., Seppi, K., Palma, J. A., Meissner, W. G., Krismer, F., Berg, D., Cortelli, P., Freeman, R., Halliday, G., Höglinger, G., Lang, A., Ling, H., Litvan, I., Low, P., Miki, Y., Panicker, J., Pellecchia, M. T., Quinn, N., Sakakibara, R., Stamelou, M., Tolosa, E., Tsuji, S., Warner, T., Poewe, W., Kaufmann, H.; *The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy*; Movement Disorders, Juni 2022

Weston, P. S. J., Nicholas, J. M., Henley, S. M. D., Liang, Y., Macpherson, K., Donnachie, E., Schott, J. M., Rossor, M. N., Crutch, S. J., Butler, C. R., Zeman, A. Z., Fox, N. C.; *Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study*; The Lancet Neurology, Februar 2018

Xiong, C., McCue, L., Buckles, V., Grant, E., Folasade, A., Coble, D., Bateman, R., Fagan, A., Benzinger, T., Hassenstab, J., Schindler, S., McDade, E., Moulder, K., Gordon, B., Cruchaga, C., Day, G., Ikeuchi, T., Suzuki, K., Allegri, R., Vöglein, J., Levin, J., Morris, J.; Cross-sectional and longitudinal comparisons of biomarkers and cognition among asymptomatic middle-aged individuals with a parental history

of either autosomal dominant or late onset Alzheimer disease; Alzheimer's & Dementia, zur Publikation angenommen; Impact Factor 21,6

Young, P. N. E., Estarellas, M., Coomans, E., Srikrishna, M., Beaumont, H., Maass, A., Venkataraman, A. V., Lissaman, R., Jiménez, D., Betts, M. J., McGlinchey, E., Berron, D., O'Connor, A., Fox, N. C., Pereira, J. B., Jagust, W., Carter, S. F., Paterson, R. W., Schöll, M.; *Imaging biomarkers in neurodegeneration: current and future practices; Alzheimer's Research & Therapy, April 2020*