

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. F. Jessen

Risikofaktoren für Schwierigkeiten in sozialer Kognition bei Personen mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Isabel Zander
aus Simmerath

promoviert am 24.11.2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. F. Jessen

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. N. Richter

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden von Mitarbeitenden der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie gesammelt. Der Datensatz wurde mit der Hilfe von Fr. Dr. Franziska Maier und Fr. Dr. Ann-Katrin Schild erstellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM Statistics, ebenfalls mit Hilfe von Fr. Dr. Franziska Maier.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.05.2025

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Dr. Franziska Maier, die mir stets mit großer Kompetenz, Geduld und Engagement zur Seite stand. Sie hatte für all meine Fragen und Anliegen jederzeit ein offenes Ohr und hat mit ihrer motivierenden Art und ihren konstruktiven Rückmeldungen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich Frau Dr. Ann-Katrin Schild für ihre wertvolle Unterstützung und ihre stets hilfsbereite Art danken. Auch sie war bei Fragen jederzeit ansprechbar und hat mit ihren Anregungen diese Arbeit inhaltlich bereichert.

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Frank Jessen, danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an seinem Lehrstuhl durchführen zu dürfen, sowie für das entgegengebrachte Vertrauen. Die Zusammenarbeit mit ihm war stets von Wertschätzung und Respekt geprägt.

Von Herzen danke ich schließlich meinen Eltern, die mir all das hier erst ermöglicht haben und mich sowie meine Träume immer bedingungslos unterstützt haben. Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin. Danke, dass es euch gibt.

Für Mama & Papa

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Kognitive Störungen	10
2.1.1. Definition und Diagnosekriterien der Demenz	11
2.1.2. Demenz bei Alzheimer-Krankheit	11
2.1.3. Relevanz der dementiellen Erkrankungen für Gesellschaft und Gesundheitssysteme	12
2.1.4. Entwicklung von wissenschaftlichen Diagnosekriterien der Alzheimer-Krankheit	14
2.2. Subjektive kognitive Störungen	17
2.2.1. Diagnosekriterien des präklinischen Stadiums der Alzheimer-Krankheit	18
2.2.2. Hintergrund und Definition des SCD	20
2.2.3. Einführung der SCDplus-Kriterien	22
2.2.4. Risikofaktoren einer Demenzentwicklung auf dem Boden eines SCD	23
2.3. Soziale Kognition	26
2.3.1. Emotionserkennung	26
2.3.2. Affektive und kognitive Theory of Mind	27
2.3.3. Soziale Kognition im Verlauf der Alzheimer-Krankheit	27
2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit	28
3. MATERIAL UND METHODEN	30
3.1. Material	30
3.1.1. Datenerhebung und Ein- und Ausschlusskriterien der Stichproben	30
3.1.2. Erhebung der SCD-Risikofaktoren	31
3.1.3. Diagnostische Tests und Fragebögen	32
3.1.4. Mini Mental Status Test	32
3.1.5. SCD-Fragebogen	33
3.1.6. CERAD-Plus Testbatterie	34
3.1.7. Soziale Kognition - Karolinska Directed Emotional Faces Set (KDEF)	35
3.1.8. Soziale Kognition - Theory of Mind Picture Story Task	36
3.1.9. Geriatrische Depressionsskala und Beck-Depressions-Inventar II	37
3.1.10. Free and Cued Selective Reminding Task	37
3.2. Methoden	38

3.2.1.	cMRT-Auswertung	38
3.2.2.	Mediale Temporallappenatrophie (MTA-Score)	38
3.2.3.	Globale kortikale Atrophie (GCA-Score) und Leukenzephalopathie (Fazekas-Klassifikation)	39
3.2.4.	Statistische Auswertung	41
4.	ERGEBNISSE	42
4.1.	Stichprobenbeschreibung	42
4.1.1.	Demografischen Daten der Stichproben	42
4.1.2.	Ergebnisse der NPT sowie der sozialen Kognition	43
4.1.3.	SCD <i>plus</i> -Kriterien und weitere SCD-Risikofaktoren	44
4.2.	Hypothesenprüfung	47
4.2.1.	Einfluss der Anzahl der SCD-Risikofaktoren auf die soziale Kognition	47
4.2.2.	Vergleich der einzelnen SCD-Risikofaktoren bezüglich sozialer Kognition	48
4.2.3.	High risk vs. low risk Gruppe	50
5.	DISKUSSION	51
6.	LITERATURVERZEICHNIS	63
7.	ANHANG	79
7.1.	Subjective Cognitive Decline Interview	79

Abkürzungsverzeichnis

AA – Alzheimer's Association

AK – Alzheimer-Krankheit

APP – Amyloid Precursor Protein

APOE ε4 – Apolipoprotein E4

ADHS – Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung

ADRDA – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

AöR – Anstalt des öffentlichen Rechts

aMCI – Amnesic MCI

Aβ42 – Extrazelluläre Amyloid-Plaques (auch: Aβ, A)

BDI – Beck-Depressions-Inventar

cMRT – Krianiile Magnetresonanztomographie

CT – Computertomographie

CSF – Cerebrospinal Fluid

DAT – Demenz vom Alzheimer-Typ

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Auflage)

DWM – Deep White Matter

EF – Exekutivfunktionen

FAZEKAS – Fazekas-Einteilung

FER – Facial Emotion Recognition

FB1 – False belief-Aufgaben der ersten Ordnung

FB2 – False belief-Aufgaben der zweiten Ordnung

FCSRT – Free and Cued Selective Reminding Test

FPR – Faux Pas Recognition Test

GCA – Global Cortical Atrophy

GDS – Geriatric Depression Scale

HC – Healthy Controls

ICD-10 – Internationale Klassifikation der Krankheiten (10. Auflage)

IWG – International Working Group

KDEF – Karolinska Directed Emotional Faces Set

LDST – Letter Digit Substitution Test

MCI – Mild Cognitive Impairment

MMST – Mini-Mental-Status-Test

MTA – Mediale Temporallappenatrophie

MS – Multiple Sklerose

MWT-B – Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest

NCS – Neurokognitive Störungen

NIA – National Institute on Aging

NINCDS – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

NPT – Neuropsychologische Testung

PET – Positronen-Emissions-Tomographie

Phospho-Tau – Hyperphosphoryliertes Tau-Protein

PVWM – Periventricular White Matter

RMET – Reading the Mind in the Eyes Test

SCD – Subjective Cognitive Decline

SCD-I – Subjective Cognitive Decline Initiative

TMT – Trail Making Test

ToM – Theory of Mind

WST – Wortschatztest

WMH – White Matter Hyperintensities

ZfG – Zentrum für Gedächtnisstörungen

1. Zusammenfassung

Alzheimer ist die häufigste Demenz-Form weltweit, alleine in Deutschland geht man von mehr als 1,2 Millionen Betroffenen aus. Weiterhin kommen jährlich bis zu 200.000 neue an Alzheimer erkrankte Personen dazu, wovon über 95 % älter als 65 Jahre sind (vgl. Alzheimer Forschung Initiative e.V.). Die Alzheimer-Krankheit (AK) ist eine fortschreitende Erkrankung, die sich über mehrere Jahrzehnte entwickelt und in verschiedene Phasen unterteilt wird. Sie beginnt mit einer präklinischen Phase, in der keine objektiven Defizite feststellbar sind. Darauf folgt eine Phase mit milden kognitiven Beeinträchtigungen (*Mild Cognitive Impairment*, MCI), die sich allmählich so stark verschlimmern, dass schließlich eine Demenz diagnostiziert wird. Charakteristisch für diese Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ist der Verlust der Fähigkeiten, den Alltag eigenständig zu bewältigen (McKhann et al., 2011).

Zu der präklinischen Phase gehört wiederum das Stadium der subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen (*Subjective Cognitive Decline*, SCD). In diesem nehmen die Betroffenen bereits leichte Einschränkungen ihrer Kognition subjektiv wahr, diese Defizite lassen sich jedoch in Gedächtnistests nicht nachweisen (Jessen et al., 2014). Aus verschiedenen Gründen ist dieses Stadium besonders interessant für die Wissenschaft. So haben die betroffenen Personen z.B. ein nachweislich erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken (Mitchell et al., 2014; Pike et al., 2022). Gleichzeitig ist die Datenerhebung mittels Anamnese und neuropsychologischer Testung (NPT) einfach, kostengünstig und nicht-invasiv; zudem können sich die Gabe von Medikamenten oder Lebensstilveränderungen möglicherweise bereits zu diesem Zeitpunkt positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken (Jessen et al., 2014). Da es verschiedene Gründe für diese subjektiv erlebten Gedächtniseinschränkungen gibt und nicht alle Personen mit SCD im Verlauf eine Demenz entwickeln, ist es besonders wichtig, die Personen mit einem erhöhten Risiko diesbezüglich zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurden die SCDplus-Kriterien entwickelt. Diese umfassen spezifische Faktoren, die auf ein gesteigertes Risiko für eine zukünftige Demenzentwicklung hindeuten. Zu den SCDplus-Kriterien zählen z.B. ein Beschwerdebeginn ab dem 60. Lebensjahr oder eine Besorgnis über den erlebten kognitiven Zustand (Jessen et al., 2014). Im Rahmen dieser Arbeit wurden mittels Literaturrecherchen weitere Risikofaktoren identifiziert, die den Fortschritt der Erkrankung vom Stadium des SCD zum Stadium des MCI und/oder der Demenz begünstigen können. Diese beinhalten zusätzlich zu den SCDplus-Kriterien z.B. das Vorhandensein von Verwandten 1. Grades mit Demenzerkrankung, die episodische Gedächtnisleistung sowie eine mögliche Atrophie des medialen Temporallappens (MTA) der Betroffenen.

Neben der sich im Verlauf der Krankheit aggravierenden Gedächtnisprobleme können Alzheimer-Erkrankte auch Probleme in anderen kognitiven Domänen aufweisen. Eine dieser Domänen ist die soziale Kognition. Diese wurde erst 2013 offiziell als Diagnosekriterium einer Demenz eingeführt. Die soziale Kognition beschreibt einen Prozess der Informationsaufnahme und Weiterverarbeitung, welcher das Individuum und seine Beziehungen umfasst und für das Verständnis von Emotionen und Intentionen sowie zwischenmenschliche Kommunikation und Interaktion unerlässlich ist (Wirtz, 2017). Man kann sie weiterhin in die Emotionserkennung (*Facial Emotion Recognition*, FER) sowie in die *Theory of Mind* (ToM) einteilen. Die Fähigkeiten der sozialen Kognition zeigen sich über den Verlauf der AK hinweg abnehmend und es gibt Hinweise darauf, dass leichte Beeinträchtigungen der soziale Kognition bereits im präklinischen Stadium der

AK vorliegen können (Pietschnig et al., 2016; Roheger et al., 2022; Yildirim et al., 2020). Da die soziale Kognition ein vergleichsweise neues Kriterium in der Diagnose neurokognitiver Störungen ist, ist die wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema bislang jedoch begrenzt.

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen der sozialen Kognition sowie Risikofaktoren für die Entwicklung eines MCI oder einer Demenz bei Personen mit SCD zu untersuchen. Dafür wurden Korrelationsanalysen durchgeführt und Gruppenvergleiche zwischen Personen mit einem hohen Risiko (fünf oder mehr Risikofaktoren) und solchen mit einem niedrigen Risiko (vier oder weniger Risikofaktoren) durchgeführt. Schließlich wurde mithilfe von Regressionsanalysen untersucht, welche Risikofaktoren die Leistungen in Tests der sozialen Kognition am besten vorhersagen. Die Hypothese war, dass Personen mit SCD, die eine größere Anzahl an Risikofaktoren erfüllen, schlechtere Leistungen in der sozialen Kognition aufweisen als Personen, die weniger Risikofaktoren erfüllen. Diese Annahme konnte letztlich in den Untersuchungen bestätigt werden. Dabei stellten sich insb. die episodische Gedächtnisleistung sowie das Alter als zentrale Einflussfaktoren auf die soziale Kognition dar. In der Diskussion dieser Arbeit wurden diese Ergebnisse zuletzt kritisch betrachtet und in den Kontext der aktuellen Forschungsliteratur eingeordnet.

2. Einleitung

Im Folgenden soll ein Überblick über die für diese Arbeit relevanten theoretischen Hintergründe vermittelt werden. Zunächst wird der Bereich der kognitiven Störungen vorgestellt, mit Schwerpunkt auf dem Demenzsyndrom und der AK, um die Relevanz dieser Erkrankung für Gesellschaft und Gesundheitssysteme zu verdeutlichen. Der darauffolgende Abschnitt befasst sich mit dem SCD, der als bedeutender Risikofaktor für die Entstehung einer Demenz gilt und eine Schlüsselrolle in der möglichen Früherkennung und Prävention der AK spielt. Zuletzt wird die soziale Kognition vorgestellt, eine der sechs kognitiven Domänen, welche im Verlauf einer AK beeinträchtigt sein kann.

2.1. Kognitive Störungen

Der Begriff Kognition kommt vom lateinischen Verb *cognition*, was so viel wie Erkenntnis, Erkennen oder Kennenlernen bedeutet. Es handelt sich um einen Sammelbegriff, der v.a. in der Psychologie verwendet wird und für die Beschreibung aller mentaler Prozesse, die mit dem Wahrnehmen und Erkennen zusammenhängen, verwendet wird. Konkret sind damit die Aufnahme, Verarbeitung und Speicherung von Informationen gemeint. Sowohl Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, Denken und Problemlösen, als auch die Intelligenz, gehören zur Kognition (Hänsel et al., 2016).

Aufgrund verschiedener Erkrankungen kann es im Laufe des Lebens zu Beeinträchtigungen der Kognition kommen. Zu diesen Erkrankungen zählen u.a. psychiatrische Krankheitsbilder wie Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS), affektive und bipolare Störungen und Substanzmissbrauch. Aber auch andere Erkrankungen, z.B. Multiple Sklerose (MS), Epilepsie, Schlaganfälle oder Schädel-Hirn-Traumen, können zu Einbußen der Kognition führen (Calabrese & Markowitsch, 2013). Das aber wohl bekannteste Syndrom mit kognitiven Einschränkungen ist die Demenz. Es existieren verschiedene Definitionen und Diagnosekriterien einer Demenz, die im Weiteren kurz dargestellt werden.

2.1.1. Definition und Diagnosekriterien der Demenz

In Deutschland werden Demenzen Stand 2021 nach der ICD-10, der *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*, eingeordnet (Oedekoven & Dodel, 2019). Die ICD-10 definiert die Demenz als „ein Syndrom (...) mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen“. Die Alltagsfunktionen der Betroffenen müssen dabei durch die Krankheit relevant eingeschränkt werden und die Symptomatik über mindestens 6 Monate bestehen. Weitere Veränderungen können die Bereiche emotionale Kontrolle, Sozialverhalten oder Motivation betreffen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2020).

Eine andere Möglichkeit der Definition und der klinischen Diagnosestellung bietet die 5. Auflage des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), veröffentlicht von der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (APA) im Jahr 2013. Als Neuerung und als Alternative zum Begriff der Demenz wurde die Diagnosegruppe der Neurokognitiven Störungen (NCS) eingeführt, zu welcher sowohl das Delir als auch leichte und schwere neurokognitive Störungen zählen. Kern der Definition ist dabei die subjektive oder objektive Abnahme kognitiver Leistungen, welche durch Betroffene, Angehörige oder einen klinischen Untersuchenden erkannt bzw. erfasst wird. Führt dies zu einer verminderten Fähigkeit der Alltagsgestaltung, handelt es sich per Definition um eine schwere NCS, was einer Demenz entspricht. Im Unterschied zu früheren Demenz-Definitionen fokussiert sich die Diagnose somit nicht mehr auf eine alleinige Beeinträchtigung des Gedächtnisses, sondern es können fünf weitere Domänen betroffen sein. Bei diesen handelt es sich um die Domänen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen (EF), Sprache, perzeptiv-motorische Fähigkeiten und soziale Kognition. Ist eine dieser Domänen beeinträchtigt, führt dies unabhängig von der Gedächtnisleistung zur Diagnosestellung einer NCS (Maier & Barnikol, 2014; Oedekoven & Dodel, 2019).

2.1.2. Demenz bei Alzheimer-Krankheit

Eine Demenz kann vielfältige Ursachen haben, aber die häufigste Ursache ist die AK. So wird davon ausgegangen, dass ca. 60 % aller Demenzerkrankungen eine Alzheimer-Pathologie zugrunde liegt (Schneider & Fink, 2007). Während die Erkrankung zu Anfang schleichend verläuft, kommt es im Verlauf zu den demenztypischen Funktionsausfällen und eine alleinige Bewältigung des Alltags durch die erkrankte Person ist nicht mehr möglich. So sind die Betroffenen bei alltäglichen Aufgaben, wie z.B. Anziehen, Essen und Körperpflege, auf Hilfe angewiesen. Im Verlauf von ca. 8-10 Jahren nach Diagnosestellung versterben die Alzheimer-Erkrankten zumeist an Folgeerkrankungen, z.B. Lungenentzündungen, die im Rahmen der geschwächten Immunabwehr leichter auftreten können. Die mit der Erkrankung einhergehenden Lebensumstände können sehr belastend für Betroffene, Angehörige und Pflegende sein (Alzheimer's Association, 2020).

Als typische zerebrale Veränderungen weisen Personen, die an Alzheimer leiden, extrazelluläre Plaques aus Amyloid (A β 42), einem Proteinspaltprodukt, und intrazelluläre Fibrillen bestehend aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Phospho-Tau) auf (Reitz & Mayeux, 2014; Schneider & Fink, 2007). Des Weiteren kommt es durch den Nervenzelluntergang zu einer durch Computertomographie (CT) oder

Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbaren Atrophie des Gehirns um bis zu 20 %, verbunden mit Vertiefungen der Windungsfurchen an der Hirnoberfläche sowie erweiterten Hirnkammern (Arendt, 1999). Die A β 42- und Phospho-Tau-Ablagerungen lassen sich mit Hilfe einer Lumbalpunktion nachweisen. Dabei wird Liquor (*Cerebrospinal Fluid*, CSF) aus dem unteren Rückenmarkskanal entnommen. Der Liquor umgibt Gehirn und Rückenmark und schützt diese z.B. vor Erschütterungen. Amyloid-Ablagerungen kann man außerdem auch mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) darstellen. In der PET werden dem/der Patient:in schwach radioaktive Substanzen, sog. Tracer, injiziert, welche sich an die Amyloid-Ablagerungen anlagern und diese so sichtbar machen (Reitz & Mayeux, 2014).

Die Pathophysiologie hinter der Entstehung der AK ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass es durch Genmutationen zu einer abnormalen Verarbeitung des Amyloid-Vorläuferproteins (*Amyloid Precursor Protein*, APP) kommt, wodurch die Produktion von Amyloid erhöht bzw. der Abbau vermindert wird. Die so entstehenden Amyloid-Aggregationen führen u.a. durch veränderte Enzymaktivitäten zu abnormer Phospho-Tau-Aggregation, synaptischer Dysfunktion, Zelltod und Atrophie des Gehirns (Jack et al., 2010). Eine weitere wichtige Rolle in der Pathophysiologie der AK spielt das Apolipoprotein E4 (APOE ϵ 4). Dabei handelt es sich um eine Variante des Apolipoprotein E-Gens, das in drei unterschiedlichen Formen (bzw. Allelen) vorkommt: APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 und APOE ϵ 4. Jede Person trägt zwei Kopien des Gens – eine vom Vater und eine von der Mutter – und die Kombination dieser Kopien bestimmt den Genotyp einer Person. Nicht alle Menschen sind Träger der APOE ϵ 4-Variante. Wenn eine Person homozygot für APOE ϵ 4 ist, bedeutet dies, dass sie auf beiden Allelen (sowohl väterlicher- als auch mütterlicherseits) die APOE ϵ 4-Variante trägt. In diesem Fall ist das Risiko, an der AK zu erkranken, im Vergleich zu Personen mit anderen Genotypen erhöht. Trägt eine Person nur eine Kopie der APOE- ϵ 4-Variante (heterozygoter Träger), ist diese lediglich auf einem der beiden Allele vorhanden. Auch in diesem Fall ist das Risiko, an der AK zu erkranken, im Vergleich zu Personen ohne APOE- ϵ 4-Variante erhöht – jedoch geringer als bei homozygoten Trägern (Finckh, 2006). Die Apolipoproteine sind Teil des Lipidstoffwechsels des Gehirns und wichtig für die Versorgung der Nervenzellen mit Energie. Es wird angenommen, dass bei der Variante APOE ϵ 4 die Aufnahme der Lipide in die Zellen und somit die Energieverwertung gestört ist. Die Zellen werden daraufhin anfälliger für den Zelltod und das Risiko einer Demenzentwicklung steigt (Asaro et al., 2020).

Bei weiteren Demenzursachen unterscheidet man zwischen primären und sekundären Demenzformen. Zu den primären Demenzformen gehören u.a. die Vaskuläre Demenz, die Frontotemporale Demenz, die Lewy-Körper-Demenz, Morbus Parkinson und Chorea Huntington. Ursächlich sind zumeist neurodegenerative Prozesse. Den sekundären Formen liegen hingegen externe Faktoren als Auslöser zugrunde, z.B. eine Schilddrüsenfunktionsstörung, eine Medikamentenintoxikation oder ein Vitaminmangel (Kurz et al., 2019). Auf diese weiteren Demenzformen soll bei fehlender Relevanz für diese Arbeit nicht näher eingegangen werden.

2.1.3. Relevanz der dementiellen Erkrankungen für Gesellschaft und Gesundheitssysteme

Die Demenz gilt in Deutschland als Volkskrankheit. So waren im Jahr 2018 nach Berechnungen der NGO Alzheimer Europe circa 1,6 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen. Bei einer Bevölkerung von 83 Millionen stellt dies etwa 2 % der Bevölkerung dar (Alzheimer Europe, 2019). Auch eine Studie zur Analyse der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten ist 2020 zu einem ähnlichen Ergebnis gekommen.

So wurden in den Jahren 2016 bis 2019 circa 1,4 Millionen Patient:innen in Haus- und Facharztpraxen mit einer Demenz diagnostiziert, davon rund ein Drittel der Patient:innen mit einer DAT (Bohlken et al., 2020). Die Prävalenz, also die Gesamtanzahl der Fälle zu einem bestimmten Zeitpunkt, nimmt bei der Demenz mit steigendem Alter zu. Die folgenden Daten beziehen sich auf Europa: Während die Prävalenz in der Altersgruppe 60 bis 64 Jahre nur 0,6 % beträgt, sind bei den 75- bis 79- Jährigen bereits 8 % - also fast jeder Zehnte - an einer Demenz erkrankt. In der Altersgruppe der über 85- Jährigen leiden 21,9 % und bei den über 90- Jährigen sogar 40,8 % an einer Demenz (Alzheimer Europe, 2019). Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die genannten Zahlen nicht die exakte Prävalenz der DAT widerspiegeln, sondern die Gesamthäufigkeit aller Demenzformen, unabhängig von ihrer Ätiologie. Geht man jedoch davon aus, dass etwa 60 % der Fälle auf eine AK entfallen, wird das erhebliche Ausmaß dieser Erkrankung deutlich.

In den kommenden Jahrzehnten wird weltweit mit einer Zunahme der dementiellen Erkrankungen - und damit insb. der DAT - gerechnet. Besonders begünstigt wird dies durch den demographischen Wandel und die steigende Lebenserwartung. Laut dem *Alzheimer's disease facts and figures report* aus dem Jahr 2020 rechnet die *Alzheimer's Association* (AA) Mitte des Jahrhunderts mit 13,8 Millionen DAT-Fällen allein in den USA, womit sich die Anzahl mehr als verdoppeln würden (im Jahr 2020: 5,8 Millionen Fälle). Mit den steigenden Fallzahlen steigt auch die krankheitsspezifische Mortalität: So führt die AA in ihrem Bericht aus, dass die AK im Jahr 2020 die siebthäufigste Todesursache in den USA war. Die Todesrate der an Alzheimer Verstorbenen hat sich im Zeitraum 2000 bis 2018 um 146,2 % erhöht, während die Todesraten aufgrund von kardiovaskulären oder HIV-Erkrankungen um 7,8 % bzw. 62,5 % gesunken sind. Die erhobenen Zahlen basieren auf der auf den Totenscheinen angegebenen Todesursache, in diesem Fall der AK. Ein Problem bei der Erfassung von Todesfällen, die der AK zugeschrieben werden, besteht jedoch darin, dass bei vielen dieser Fälle die letztliche Diagnose nicht durch eine Autopsie gesichert wurde. Daher könnte die zugrunde liegende Ursache für die Demenz auch eine andere gewesen sein, was zu einer Überschätzung der Mortalität führen könnte. Andererseits führt die AK häufig zu Komplikationen wie Schluckstörungen und Immobilität, die das Risiko erhöhen, an akuten schweren Erkrankungen zu versterben. So war bei mehr als der Hälfte der Alzheimer-Patient:innen eine Erkrankung des Atmungssystems, meist eine Lungenentzündung, die unmittelbare Todesursache. Diese wird dann auf den Totenscheinen als primäre Todesursache angegeben, obwohl die AK der auslösende Faktor für diese akuten Komplikationen war. Dies führt dazu, dass die tatsächliche Mortalität durch die Erkrankung möglicherweise unterschätzt wird. Die korrekte Zahl der an der AK Verstorbenen liegt somit wahrscheinlich zwischen der Zahl der in den Totenscheinen verzeichneten Todesfälle durch Alzheimer und der Gesamtzahl der Menschen, die zum Zeitpunkt ihres Todes an Alzheimer litten (Alzheimer's Association, 2020).

Die steigende Prävalenz der Demenz-Erkrankungen hat enorme Auswirkungen auf nationale Gesundheitssysteme sowie die Arbeitsbelastung für Angehörige und Pflegende. So wurden in den USA im Jahr 2019 schätzungsweise 18,6 Milliarden Arbeitsstunden von Familienmitgliedern aufgewendet, um Menschen mit einer DAT oder einer anderen Demenz zu pflegen. Dies entspricht Kosten von circa 244 Milliarden Dollar. Zusätzlich wurden für die vollständige Gesundheitsversorgung von Demenz-Erkrankten die Gesamtkosten des Jahres 2020 auf etwa 305 Milliarden Dollar geschätzt. Und zuletzt beziehen Betroffene dreifach höhere Leistungsbezüge ihrer Krankenkasse als andere Personen ihrer Altersklasse ohne diese

Kondition (Alzheimer's Association, 2020). In Europa wird von einem ähnlichen Trend ausgegangen: So rechnet Alzheimer Europe mit einer Verdopplung der Demenz-Erkrankten auf circa 18 Millionen bis zum Jahr 2050 (im Jahr 2018: 9,7 Millionen Fälle). Und während für das Jahr 2008 Gesamtkosten von circa 160 Milliarden Euro für die Behandlung von dementiellen Erkrankungen beziffert wurden, wurden für das Jahr 2030 Kosten von 250 Milliarden Euro vorausgesagt (Alzheimer Europe, 2020).

Im Angesicht dieser Umstände ist es wünschenswert, Betroffene frühzeitig zu identifizieren und zu therapieren, um mögliche schlimmere Verläufe zu vermeiden und die monetären sowie psychischen Kosten für Familie, Freunde und Gesundheitssysteme nachhaltig zu senken.

2.1.4. Entwicklung von wissenschaftlichen Diagnosekriterien der Alzheimer-Krankheit

Den bereits vorgestellten diagnostischen Demenz-Kriterien nach ICD-10 und DSM-5 ist gemeinsam, dass es sich um rein klinische Demenz-Diagnosen handelt. An welcher Demenz-Form die Patient:innen letztendlich erkrankt sind, kann durch diese Kriterien aber nicht abschließend geklärt werden. So konnte z.B. bei jeder fünften Person mit typischer, klinisch diagnostizierter DAT, keine zugrundeliegende Alzheimer-Pathologie gefunden werden (Oedekoven & Dodel, 2019). Aus diesem Grunde wurden weitere Diagnosekriterien entwickelt, welche die konkrete Diagnosestellung der AK ermöglichen sollten. Die ersten dieser Art stammen aus dem Jahr 1983 und wurden vom National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) veröffentlicht. Die sogenannten NINCDS-ADRDA-Kriterien beschreiben drei verschiedene Alzheimer-Formen: eine mögliche (*possible*), eine wahrscheinliche (*probable*) und eine definitive (*definite*) Erkrankung an Alzheimer. Die ersten beiden Diagnosen werden dabei klinisch gestellt: So wird die wahrscheinliche AK durch eine dementielle Entwicklung mit schleichendem Beginn und unter Ausschluss anderer System- oder neurodegenerativer Erkrankungen definiert, während die mögliche AK auch ein abweichendes Krankheitsbild oder -verlauf zeigen kann. Die definitive AK muss hingegen histopathologisch durch eine Autopsie oder Biopsie bestätigt werden (G. McKhann et al., 1984). Es dominierte somit zunächst der klinische Ansatz der Diagnosestellung, da die Durchführung einer Autopsie oder Biopsie im klinischen Setting nicht praktikabel bzw. nur post mortem möglich war. Trotzdem waren die NINCDS-ADRDA-Kriterien im Klinikalltag gut gebräuchlich, so zeigten sie in Studien eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 70% (Knopman et al., 2001).

In den Jahrzehnten nach der Veröffentlichung der NINCDS-ADRDA-Kriterien hat das Wissen über die klinischen Erscheinungsformen und die Pathophysiologie der AK stetig zugenommen. So konnte z.B. gezeigt werden, dass histopathologische Veränderungen auch schon in kognitiv uneingeschränkten Personen zu finden sind. Des Weiteren konnten Unterscheidungsmerkmale zu anderen Demenzformen ausgebaut werden und die Ergebnisse von MRT-, PET- und Liquor-Untersuchungen in die Diagnosefindung miteinbezogen werden. Aufgrund der verbesserten Wissenslage wurden neue Leitfäden zum Thema publiziert, z.B. von der International Working Group (IWG) im Jahr 2007, 2014 und 2016; sowie vom National Institute on Ageing (NIA) und der AA im Jahr 2011 und 2018. Im Folgenden werden nur die Kriterien der NIA und der AA vorgestellt, da sich diese Arbeit an diesen orientiert.

Die erste Veröffentlichung des NIA und der AA aus dem Jahr 2011 beschreibt die AK als eine Krankheit, die in drei Stadien verläuft: eine frühe, präklinische Phase ohne Symptome, eine mittlere Phase mit leichten objektivierbaren kognitiven Beeinträchtigungen (= MCI) und eine finale Phase mit schwersten kognitiven Beeinträchtigungen, einer Demenz nach ICD-10 entsprechend.

Die Stadien der AK nach McKhann et al. wären somit folgende:

1. **Präklinische Phase:** Hirnveränderungen, einschließlich Amyloid-Ablagerungen und andere Nervenzellveränderungen, können bereits im Gange sein, aber signifikante klinische Symptome sind noch nicht erkennbar.
2. **MCI:** Ein Stadium, das durch Symptome von Gedächtnis- und/oder anderen Denkproblemen gekennzeichnet ist, die für das Alter und die Bildung einer Person überdurchschnittlich ausgeprägt sind, aber ihre Unabhängigkeit nicht beeinträchtigen. Bei Personen mit MCI kann sich eine Alzheimer-Demenz entwickeln, muss aber nicht.
3. **DAT:** Das Endstadium der Krankheit, in dem die Symptome der Alzheimer-Krankheit wie Gedächtnisverlust, Wortfindungsschwierigkeiten und visuelle/räumliche Probleme so stark ausgeprägt sind, dass die Fähigkeiten einer Person, unabhängig zu leben, beeinträchtigt werden.

Diese finale Phase wurde, angelehnt an die NINCDS-ADRDA-Kriterien, weiterhin eingeteilt in eine wahrscheinliche DAT, eine mögliche DAT und eine wahrscheinliche oder mögliche DAT mit Nachweis des pathophysiologischen Alzheimer-Prozesses in Form von Alzheimer-Biomarkern. Betont wurde dabei jedoch weiterhin, dass die DAT eine klinische Diagnose ist und zunächst die klinischen Kernkriterien erfüllt sein müssen, bevor die Diagnose mit Unterstützung von Biomarkern gestellt werden kann. So wurde als Nachteil der Biomarker z.B. auf die bis dato fehlende Standardisierung von Untersuchungsergebnissen hingewiesen. Die Darstellung der AK als Kontinuum von klinischen und biologischen Phänomenen wurde in dieser Form jedoch erstmalig verwendet. Weiterhin wurde die Relevanz weiterer kognitiver Einschränkungen abseits des Gedächtnisverlust betont (G. M. McKhann et al., 2011).

Beim MCI handelt es sich um ein Syndrom, das durch testpsychologisch objektivierbare kognitive Defizite bei gegebener Alltagskompetenz der Patient:innen definiert wird (Albert et al., 2011). Es gibt verschiedene MCI-Formen. Das MCI mit dem Leitsymptom der Gedächtnisstörung, auch *amnesic MCI* (aMCI) genannt, gilt in besonderem Maße als Prodromal- oder Risikosyndrom einer Demenzentwicklung, da es jährlich bei 10 – 15 % der Betroffenen zu einer Konversion hin zu einer Alzheimer- oder vaskulären Demenz kommt (Farias et al., 2009). Wenn nicht primär das Gedächtnis betroffen ist, sondern eine (*single domain*) oder mehrere (*multiple domain*) andere kognitiven Domänen beeinträchtigt sind, handelt es sich um ein *non-amnesic MCI* (non aMCI) (Petersen, 2004). Um zu konkretisieren, ob es sich um ein MCI im Rahmen der AK handelt, wurden vom NIA und der AA im Jahr 2011 folgende klinische Kriterien vorgeschlagen:

- Sorgen um kognitive Verschlechterung berichtet von dem/der Patient:in, durch einen Informanten oder empfunden durch einen Arzt/ eine Ärztin,

- objektive Leistungsbeeinträchtigung in einer oder mehrerer kognitiver Domänen, typischerweise das Gedächtnis umfassend, nachgewiesen durch kognitive Testung oder "Bedside"-Testung verschiedener kognitiver Domänen,
- Erhalt der Unabhängigkeit im täglichen Leben,
- keine Demenz.

Im Jahr 2018 ist eine Überarbeitung der NIA-AA-Kriterien erschienen. In diesem sogenannten *Research Framework* wurde empfohlen, die AK zukünftig nicht mehr als Syndrom zu definieren (basierend auf klinischer Symptomatik), sondern den biologischen Aspekt der Erkrankung, also die neuropathologischen Veränderungen, als Grundlage der Diagnosestellung zu verwenden. Die Diagnose der AK sollte demnach über den Nachweis von Alzheimer-Biomarkern erfolgen. Dies würde zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen und einer einheitlicheren Diagnostik führen. Besonders in der Forschung wäre dies von Vorteil, da Forschungsergebnisse durch das Biomarker-Prinzip leichter vergleichbar und kommunizierbar werden. Bei den genannten Biomarkern handelt es sich um A β 42 (= A), Phospho-Tau (= T) und verschiedene Marker für Neurodegeneration oder neuronale Schädigung (= N), z.B. eine MTA dargestellt mittels MRT. Ein positiver A β 42-Nachweis (A+) bedeutet, dass sich im CSF entweder eine Erniedrigung von A β 42 zeigt oder mittels PET Amyloid-Ablagerungen im Gehirn nachgewiesen werden können. Ein positiver Phospho-Tau-Nachweis (P+) hingegen entspricht erhöhten Phospho-Tau-Werten im CSF. Je nach Vorhandensein der Biomarker definieren diese dann die unterschiedlichen Diagnosen, die verschiedenen Möglichkeiten sind in Abbildung 1 dargestellt. Zu beachten gilt jedoch, dass Neurodegenerations-Biomarker nicht spezifisch für die AK sind und deswegen eher eine untergeordnete Rolle in der Diagnosestellung spielen.

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N>)	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Abbildung 1: Biomarker Profile und Kategorien. Anmerkungen: A=Amyloid, T=Tau, N=Neurodegeneration. Quelle: NIA-AA Research Framework, 2018.

Für die Diagnosestellung einer AK (= *Alzheimer's disease*) müssen sowohl der A β 42-, als auch der Phospho-Tau-Nachweis positiv ausfallen (A+T+), unabhängig von der Neurodegeneration. Fällt nur A β 42 positiv aus (A+T-N-), handelt es sich um einen *Alzheimer's pathologic change*, während positives Phospho-Tau ohne A β 42-Nachweis, aber mit oder ohne Neurodegenerationsnachweis (A-T+N-/A-T+N+) für einen *Non-AD pathologic change* steht. Das gleiche gilt für einen alleinigen positiven Neurodegenerationsnachweis (A-T-N+). Ein positiver A β 42- und Neurodegenerationsnachweis (A+T-N+) spricht hingegen für pathologische

Veränderungen aufgrund einer AK, als auch aufgrund anderer Ursachen (= *Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change*).

Der Aß42-Wert spielt laut dem *Research Framework* somit die wichtigste Rolle in der Diagnosestellung der AK. Sobald dieser positiv ausfällt, wird die daraufhin gestellte Diagnose dem Kontinuum der AK in unterschiedlichen Stadien zugeteilt: Entweder als *Alzheimer's pathologic change*, was einem frühen Stadium entspricht, oder als *Alzheimer's disease*, was einem späten, finalen Stadium entspricht. Bei Patient:innen, bei denen ein klinisch festgestelltes amnestisches Syndrom vorliegt - bis hin zur Demenz - und bei denen keine oder widersprüchliche Biomarker vorliegen, soll die Diagnose „Alzheimers klinisches Syndrom“ verwendet werden. Dies entspricht dem im Jahr 2011 verwendeten Begriff der wahrscheinlichen oder möglichen DAT. Diese Veränderungen verdeutlichen den Wandel in der Diagnosestellung, weg von einer rein klinischen, hin zu einer neuropathologisch basierten Diagnosefindung (Jack et al., 2018). Das *Research Framework* bekräftigt zudem die Vorstellung, dass die AK als ein Kontinuum betrachtet werden sollte. Die bisherige Einteilung des Krankheitsverlaufs in drei klar getrennte Phasen war somit obsolet. Stattdessen ging man von einem sich über mehrere Jahrzehnte andauernden Prozess mit fließenden Übergängen bis zur Manifestation einer Demenz aus (Jack et al., 2018).

Zuletzt werden in dem *Research Framework* noch zwei verschiedene Systeme vorgeschlagen, wie die Schweregrade der kognitiven Einschränkungen klassifiziert werden können. Bei ersterem handelt es sich um ein syndromales kategoriales Schema, welches angelehnt an die Richtlinien aus dem Jahr 2011, die drei Einstufungen kognitiv nicht beeinträchtigt, leichte kognitive Beeinträchtigung und Demenz vornimmt. Dieses kann unabhängig vom Biomarker-Profil auf die Allgemeinheit angewendet werden. Zweiteres ist ein numerisches klinisches Schema, welches nur für Personen im nachgewiesenen Alzheimer-Kontinuum verwendet werden soll. Das Schema beinhaltet sechs Stufen und soll die sequenzielle Entwicklung der AK darstellen, angefangen mit dem Auftreten abnormer Alzheimer-Biomarker bei asymptomatischen Personen. Verkürzt dargestellt beinhalten die sechs Stufen folgende Abstufungen (Jack et al., 2018):

1. Leistungen im erwarteten Bereich bei objektiven kognitiven Tests. Person berichtet **nicht** über eine kürzlich festgestellte Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten.
2. Leistungen im erwarteten Bereich bei objektiven kognitiven Tests. Person und/oder Informant:in berichten über Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, dies kann alle kognitiven Bereiche betreffen. Oft auch leichte neurobehaviorale Veränderungen.
3. Leistungen im beeinträchtigten/abnormalen Bereich bei objektiven kognitiven Test. Person kann Alltag noch ohne Hilfe bewältigen.
4. Milde Demenz. Person benötigt gelegentlich Unterstützung bei Bewältigung des Alltags.
5. Moderate Demenz. Person benötigt regelmäßige Unterstützung bei Bewältigung des Alltags.
6. Schwere Demenz. Person vollständig auf Hilfe anderer angewiesen aufgrund von schwerwiegenden funktionellen Auswirkungen auf das tägliche Leben.

2.2. Subjektive kognitive Störungen

Die bereits erörterten gesundheitspolitischen Folgen der AK verdeutlichen die Relevanz einer frühen Diagnosestellung der Erkrankung. Insb. die Gabe von krankheitsmodifizierenden Medikamenten, bereits

bevor erste objektivierbaren Symptome auftreten, könnte den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und den Symptombeginn um einige Jahre nach hinten verschieben (Counts et al., 2017; Sperling, Aisen, et al., 2011). Aufgrund dessen hat in der vergangenen Dekade das präklinische Stadium der AK vermehrt an Beachtung gewonnen. Das Ziel der Forschung war dabei, Individuen zu identifizieren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einem späteren Zeitpunkt an einer Demenz erkranken, jedoch bis dato noch keine objektivierbaren kognitiven Beeinträchtigungen zeigen. Ein Therapie-Beginn in diesem präklinischen Stadium der AK wäre ggf. sinnvoller als im Stadium des MCI, da es dort schon zu progressivem Nervenzelluntergang sowie zu irreversiblen kognitiven Beeinträchtigungen gekommen sein kann (Sperling, Jack, et al., 2011).

2.2.1. Diagnosekriterien des präklinischen Stadiums der Alzheimer-Krankheit

Die NIA-AA-Arbeitsgruppe hat deswegen im Jahr 2011 zusätzlich eine Leitlinie eigens für das präklinische Stadium der AK erarbeitet. Diese beinhaltet Kriterien zur Klassifizierung von Alzheimer-Risikopatient:innen sowie Empfehlungen, wie man eine Progression vom präklinischen Stadium zum MCI besser vorhersagen kann. Dadurch soll das Spektrum der AK genauer darstellbar werden (Sperling, Jack, et al., 2011). Als vielversprechendste Prädiktoren einer möglichen späteren Demenzentwicklung wurden abnorme Alzheimer-Biomarker gewertet. Dieser These liegen Studien zugrunde, die gezeigt haben, dass Biomarker-Anomalien bereits in einem hohen Anteil (20 – 40 %) gesunder älterer Personen vorhanden sind (Jack et al., 2010).

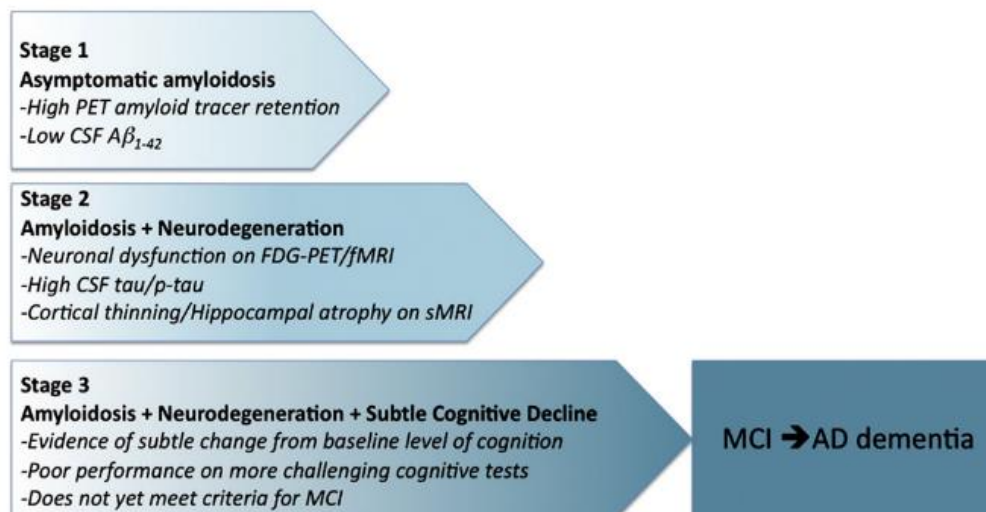


Abbildung 2: Darstellung des präklinischen Stadiums der Alzheimer Krankheit. Quelle: Sperling et al., 2011.

Dies gilt insb. für Amyloid-Akkumulationen, welche mit funktionellen und strukturellen Hirnveränderungen assoziiert sind, die ähnlich auch in MCI- und Alzheimer-Patient:innen beobachtet werden können (De Meyer et al., 2010; Rowe et al., 2010). So konnte tatsächlich nachgewiesen werden, dass kognitiv unbeeinträchtigten Personen mit positivem Amyloid-Nachweis Störungen funktioneller Netzwerke sowie atrophisches Hirnvolumen aufweisen (z.B. Fjell et al., 2010; Hedden et al., 2009). Und auch bei der Untersuchung von Risiko-Genträgern für die DAT wurden bereits Amyloid-Akkumulationen Jahre vor dem Auftreten von kognitiven Einschränkungen festgestellt (Moonis et al., 2005; Ringman et al., 2008). Ferner

wurde auch dem Potenzial von Verhaltensmarkern, insb. der kognitiven Selbsteinschätzung von Personen ohne testpsychologisch nachweisbare kognitive Beeinträchtigungen, eine relevante Bedeutung für die Früherkennung zugeschrieben (Sperling, Jack, et al., 2011).

Der NIA-AA-Arbeitsgruppe nach kann der Verlauf der präklinischen AK in drei Stadien eingeteilt werden (vgl. Abb. 2). Während bei den Betroffenen im ersten Stadium nur Amyloid-Ablagerungen nachweisbar sind (= *Asymptomatic amyloidosis*), kommen im zweiten Stadium Neurodegenerations-Biomarker dazu (= *Amyloidosis + Neurodegeneration*). Zu diesen zählen sowohl Auffälligkeiten in der FDG-PET- und MRT-Bildgebung als auch erhöhtes Phospho-Tau im CSF. Im letzten und dritten Stadium zeichnen sich die Individuen zusätzlich durch leichte kognitive Beeinträchtigungen aus, welche aber noch nicht MCI-Kriterien entsprechen (= *Amyloidosis + Neurodegeneration + Subtle Cognitive Decline*) (Sperling, Aisen, et al., 2011). Nach dem Durchlaufen dieser drei Stadien schreitet der kognitive Abbau dann weiter voran, sodass es zunächst zur Entwicklung eines MCI und schließlich zur dementiellen Entwicklung kommt. Der Grundgedanke ist also der einer zeitlichen Abfolge, in der die verschiedenen Biomarker im Einklang mit dem Krankheitsprogress nacheinander nachweisbar sind (Rami et al., 2011).

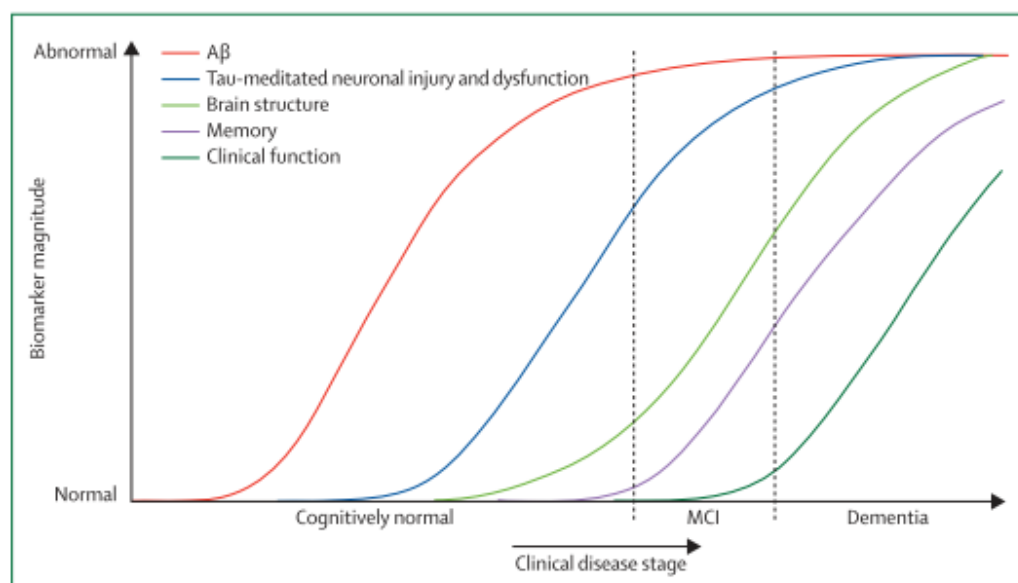


Abbildung 3: Dynamische Darstellung des Auftretens der Alzheimer-Biomarker. Quelle: Jack et al., 2010.

Diese Hypothese wurde auch in einem von Jack et al. entwickelten Modell aufgegriffen (vgl. Abb. 3). Dessen Ziel war es, die Dynamik der Biomarker im Rahmen der Alzheimer-Krankheitskaskade zu veranschaulichen. Das Modell unterstützt ebenfalls die Idee, dass Amyloid als erster positiver Biomarker bereits Jahren vor Krankheitsbeginn nachweisbar ist (= *Aβ*), gefolgt von Auffälligkeiten im FDG-PET und erhöhtem Phospho-Tau im CSF (= *Tau-mediated neuronal injury and dysfunction*). Anschließend folgen Veränderungen der Hirnstruktur (= *Brain structure*), z.B. eine durch MRT-Bilder darstellbare Hirnatrophie. Aber auch dann dauert es noch, bis die Kognition der Patient:innen merkbar schlechter wird (= *Memory*). Zunächst nur subtil, im Verlauf aber auch so stark, dass ein MCI diagnostiziert werden kann. Zuletzt werden die alltagsrelevanten Fähigkeiten stark eingeschränkt (= *Clinical function*) und es kommt zur Demenzentwicklung. Im Unterschied zu dem Modell der NIA-AA-Arbeitsgruppe liegt der Fokus also nicht nur auf dem präklinischen Stadium der

AK. Weiterhin wird die zeitliche Reihenfolge des Auftretens der verschiedenen Biomarker-Nachweise präzisiert und die Übergänge des Krankheitsverlaufes noch fließender dargestellt. So wird eine engere Korrelation zwischen zugrundeliegender Pathophysiologie der Krankheit sowie der sichtbaren klinischen Symptomatik hergestellt. Interessanterweise sind die Biomarker laut dem Modell aber ebenfalls bereits vor Symptombeginn, also schon im präklinischen Stadium der AK, nachweisbar. Auch hier wird somit die Relevanz der präklinischen Phase für Diagnosestellung und Therapiebeginn betont. Inwiefern das Auftreten von Biomarkern jedoch tatsächlich in der oben dargestellten Reihenfolge erfolgt, blieb jedoch umstritten. So gab es auch Studien, die gezeigt haben, dass viele Individuen diesem Schema nicht folgen. Bei der Arbeit von Edmonds et al. z.B. lagen bei Baseline häufiger nur ein Neurodegenerations-Nachweis anstatt einer Amyloid-Pathologie vor (z.B. Edmonds et al., 2015).

2.2.2. Hintergrund und Definition des SCD

Im Jahr 2014 befasste sich eine weitere Arbeitsgruppe mit der präklinischen Phase der Alzheimer-Krankheit, wobei der Schwerpunkt auf dem SCD lag, was dem *Subtle Cognitive Decline* nach NIA-AA-Kriterien entspricht. Die Arbeitsgruppe nannte sich Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I). *Subjective* steht dabei für die Selbstwahrnehmung der Patient:innen und schließt eine objektivierbare Beeinträchtigung aus. *Cognitive* wurde spezifisch zur Beschreibung des mentalen Status gewählt, da die ersten Anzeichen der AK nicht auf die Gedächtnisdomäne beschränkt sein müssen. *Decline* soll zuletzt die erlebte Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten der Patient:innen sowie den progressiven Charakter der Erkrankung verdeutlichen (Jessen et al., 2014).

Das Konzept der nicht-objektivierbaren Gedächtnisverschlechterung ist nicht neu, sondern wurde bereits 1982 in der *Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia* beschrieben (Reisberg et al., 1982). Trotzdem waren die Studienergebnisse zu diesem Thema lange Zeit sehr inhomogen und es ließen sich keine klaren Aussagen zum Einfluss dieser Faktoren auf das Risiko einer Krankheitsprogression oder der Rolle von Biomarkern finden. Die Ursache dafür kann laut Jessen et. al (2014) sein, dass eine einheitliche Bezeichnung sowie einheitliche Fragebögen zur Feststellung dieses präklinischen Krankheitsbildes gefehlt haben. So wurden seit 1982 u.a. die Bezeichnungen *Subjective Cognitive Impairment*, *Subjective Memory Decline*, *Subjective Memory Impairment* und *Memory Complaints* zur Beschreibung des gleichen Zustandes genutzt (Abdulrab & Heun, 2008).

Die von der SCD-I ausgearbeitete Definition des SCD ist folgende: Während als Einschlusskriterien sowohl die Selbstwahrnehmung der kognitiven Verschlechterung als auch die normgerechte Performance bei standardisierten Gedächtnis-Tests gelten, sind Ausschlusskriterien eine MCI- oder Demenz- Diagnose. Auch wenn die Konditionen durch eine psychiatrische oder neurologische Erkrankung oder durch Medikamente oder Substanzgebrauch erklärt werden können, wäre ein SCD ausgeschlossen (Jessen et al., 2014).

In Abbildung 4 findet man den Verlauf der AK nach den Vorstellungen von Jessen et al. illustriert: Zunächst kommt es nur zu subjektiven Gedächtnisproblemen, einem SCD entsprechend (grauer Balken, *Subjective cognitive symptoms*). Ab einem bestimmten Punkt können jedoch die Folgen der Neurodegeneration nicht mehr kompensiert werden und die funktionellen Einschränkungen werden so groß, dass sie als Beeinträchtigungen in standardisierten Tests gemessen werden können (Beginn des MCI). Zu beachten gilt,

dass mit dem Beginn des MCI ein SCD nicht mehr diagnostiziert werden kann, die subjektiven Gedächtnisprobleme aber zunächst weiterhin bestehen bleiben. Mit dem Voranschreiten der Erkrankung werden diese aber immer weniger. Dies ist im Sinne einer Anosognosie zu werten, einem Phänomen, welches bei MCI und DAT bekannt ist. Es bedeutet, dass die Betroffenen ihre eigenen Probleme nicht mehr wahrnehmen können, die Krankheitseinsicht fehlt somit. Da aber trotzdem noch Informant:innen über die kognitiven Probleme berichten können, verschwindet der graue Balken nicht vollständig, sondern verblasst nur (Jessen et al., 2014; Rabin et al., 2017).

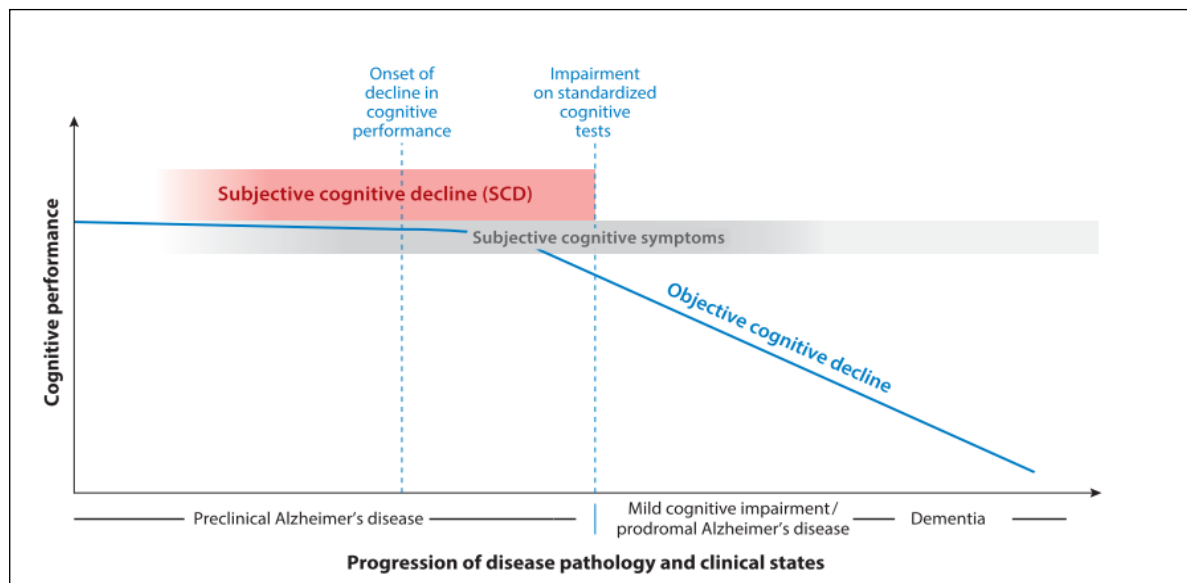


Abbildung 4: Verlauf der Alzheimer-Krankheit. Quelle: Jessen et al., 2014.

Möglicherweise spiegelt das SCD-Stadium somit erste funktionelle Einschränkungen der AK wider, welche nicht mehr kompensiert werden können. Diese Idee wird durch verschiedene Ergebnisse aus der Literatur gestützt. So konnte gezeigt werden, dass subjektiv erlebte kognitive Verschlechterungen mit einem erhöhten Risiko von Biomarker-Anomalien sowie kognitivem Abbau (bis zur DAT-Entwicklung) einher gehen (Reisberg et al., 2010; Visser et al., 2009). Eine Kombination von Biomarker-Anomalien und SCD impliziert sogar ein 16-fach höheres Risiko, an einer DAT zu erkranken (Van Harten et al., 2013). Und eine Metaanalyse von Mitchell et al. aus dem Jahr 2014 hat gezeigt, dass Menschen mit SCD ein doppelt so großes Risiko haben an einer Demenz zu erkranken, als Individuen ohne SCD, mit einer jährlichen Konversionsrate von 2,3 %. Das Risiko der Progression vom SCD zum MCI lag bei 6,6 % pro Jahr (Mitchell et al., 2014). Dieses Ergebnis konnte von Pike et al. im Jahr 2022 bestätigt werden, sowohl für die MCI- als auch für eine Demenz-Entwicklung (Pike et al., 2022). Das Risiko steigt u.a. mit höherem Lebensalter, schlechteren Ergebnissen im Mini Mental Status Test (MMST) sowie dem Vorliegen eines APOE ϵ 4 Genotyps (Slot et al., 2019). Zu beachten gilt jedoch, dass eine SCD-Erkrankung nicht automatisch ein Prädiktor einer Amyloid-Pathologie ist. So lag z.B. in einer Studie, die Daten aus 20 verschiedenen SCD-Kohorten sammelt und vergleicht, die Amyloid-Positivität zwischen 10 % und 76 % (Janssen et al., 2022). Und in einer anderen Studie lag die Amyloid-Positivität in der SCD-Kohorte bei knapp 40%, während bei den gesunden Kontrollen 27% Amyloid positiv waren. Dies war statistisch nicht signifikant (Jessen et al., 2022). Aber auch erste, longitudinale

Studienergebnisse bestätigen die Vermutung, dass Personen im SCD-Stadium bereits leichte relevante kognitive und funktionelle Einschränkungen aufweisen. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass sie in Gedächtnistests zur Demenzdiagnostik, bei alltagsrelevanten Aufgaben und bei den EF schlechter abschneiden als gesunde Kontrollen. Auch die Häufigkeit des APOE-ε4-Genotyps und Schäden der weißen Gedächtnissubstanz (*White Matter Lesions*, WMH), beides Demenz-Risikofaktoren, sowie das Verhältnis von Aβ42 zu Phospho-Tau, waren in der SCD-Gruppe signifikant erhöht (Jessen et al., 2022).

Eine weitere Exploration des SCD-Stadiums birgt somit viele Vorteile. So könnte die Gabe von krankheitsmodifizierenden Medikamenten zu diesem Zeitpunkt besonders erfolgreich sein und ist gleichzeitig mit weniger Unsicherheiten (bezüglich der Behandlungsdauer) und weniger ethischen Bedenken (bezüglich der Risiko-Kosten-Nutzen-Abwägung) behaftet als bei völlig symptomfreien Personen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Datensammlung im Rahmen einer Anamneseerhebung durchgeführt werden kann und somit um einiges kostengünstiger und einfacher umzusetzen ist, als die Bestimmung von Biomarkern. Zuletzt ist es gut möglich, dass sich die Betroffenen – durch die Selbstwahrnehmung der kognitiven Verschlechterungen – vermehrt Sorgen machen und somit eine größere Bereitschaft zeigen, an zukünftigen Studien teilzunehmen (Jessen et al., 2014).

2.2.3. Einführung der SCDplus-Kriterien

Zu den Zielen der SCD-I gehörte u.a. die Erarbeitung eines Konzepts zur systematischen Beschreibung subjektiver kognitiver Defizite. Dieses Konzept sollte eine einheitliche Bezeichnung erhalten sowie klare Kriterien und Merkmale definieren, die das Krankheitsbild charakterisieren und in der Forschung anwendbar machen. Durch diese Standardisierung sollen Forschungsergebnisse leichter miteinander vergleichbar sein, selbst wenn sie in unterschiedlichen Settings – wie bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien, Studien mit Freiwilligen oder mit Personen, die medizinische Hilfe suchen – durchgeführt wurden. Aus diesem Grund hat die SCD-I verschiedene Faktoren identifiziert und benannt, bei deren Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit des tatsächlichen Vorliegens einer AK im präklinischen Stadium erhöht ist. Diese Faktoren werden SCDplus-Kriterien genannt (Jessen et al., 2014).

Die ausgearbeiteten SCDplus-Kriterien sind folgende:

1. Es handelt sich eher um eine subjektive Verschlechterung des Gedächtnisses als einer anderen kognitiven Domäne (= Gedächtnis).
2. Die Beschwerden begannen in den letzten fünf Jahren (= Beschwerdebeginn).
3. Bei Erkrankungsbeginn war der/die Patient:in bereits 60 Jahre alt oder älter (= Alter).
4. Der/die Patient:in sorgt sich über seinen/ihren Zustand und hat das Gefühl, schlechter als andere in seiner/ihrer Altersgruppe abzuschneiden (= Besorgnis).
5. Der/die Patient:in hat das Gefühl, dass seine/ihre kognitiven Funktionen schlechter sind als bei anderen Personen ihrer Altersgruppe.

Bei dem Merkmal Beschwerdebeginn beruht der Zeitraum von fünf Jahren darauf, dass in Studien gezeigt wurde, dass meist innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung eines SCDs eine Demenz-Diagnose erfolgt. Liegen die kognitiven Probleme also schon länger als fünf Jahre vor, ist der Progress zu einer Demenz eher unwahrscheinlich, da dem Charakter der progredienten Erkrankung nach zuvor noch das MCI-

Stadium durchlaufen werden müsste. Der Altersangabe von 60 Jahre liegt zugrunde, dass vor diesem Alter mit höherer Wahrscheinlichkeit andere potenziell reversible Ursachen Grund für die Gedächtnisprobleme sein können (z.B. eine Depression), als eine Demenzerkrankung (Jessen et al., 2020). Wenn die Informationen erhältlich sind, erhöhen ebenso die Bestätigung eines/r Informant:in, das Vorliegen eines APOE ε4 Genotypes sowie der Biomarker-Nachweis die Wahrscheinlichkeit einer präklinischen AK (Jessen et al., 2014).

Im Jahr 2020 schlug dieselbe Arbeitsgruppe zwei zusätzliche SCDplus-Kriterien vor. Das erste Kriterium betrifft die Dauer der kognitiven Verschlechterung. Diese sollte über einen längeren Zeitraum konstant bleiben und nicht nur sporadisch oder für einen begrenzten Zeitraum auftreten. Eine genaue Dauer wurde im Vorschlag jedoch nicht spezifiziert. Das zweite Kriterium bezieht sich auf die Inanspruchnahme medizinischer Hilfe aufgrund des SCD. Dem zuvor genannten Kriterium der kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu anderen Personen der gleichen Altersgruppe wurde hingegen weniger Gewicht beigemessen. Ebenfalls wurde die Rolle von Biomarkern als Prädiktoren für den klinischen Verlauf des SCD erneut diskutiert, wobei die Datenlage zu dem Zeitpunkt als nicht ausreichend eingeschätzt wurde (vgl. Jessen et al., 2020).

2.2.4. Risikofaktoren einer Demenzentwicklung auf dem Boden eines SCD

Personen mit SCD haben also nachweislich ein erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken (Mitchell et al., 2014; Pike et al., 2022). Verschiedene Faktoren können dabei die Progression zum MCI oder zur Demenz beeinflussen. Auf einige wurde im letzten Kapitel dieser Arbeit bei der Vorstellung der SCDplus-Kriterien bereits eingegangen, im Folgenden soll aber aufgrund der Relevanz für die Fragestellung dieser Arbeit ein genauer Überblick über die vorhandene Literatur zu diesem Thema erfolgen.

Einer der größten genetischen Risikofaktoren für die AK ist der APOE ε4 Genotyp. Auch bei Personen mit SCD scheint APOE ε4 eine wichtige Rolle zu spielen. So konnte in Studien gezeigt wurde, dass SCD-Patient:innen mit APOE ε4 Genotyp eher zum Stadium des MCI fortschreiten als solche mit einem anderen Genotyp (Bessi et al., 2020; Caselli et al., 2014; Hong et al., 2015). Leiden die Betroffenen weiterhin noch an einer Dyslipidämie, also einer Fettstoffwechselstörung, erhöht dies das Progressionsrisiko zusätzlich. Dies könnte auf ein Zusammenspiel des APOE ε4 Genotyps sowie einer Dyslipidämie im Rahmen der Pathogenese der AK hinweisen (Bessi et al., 2020). Neben dem APOE ε4 Genotyp wird auch das Alter als ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz angesehen, wobei auch hier Zusammenhänge mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen nachgewiesen werden konnten. So zeigte sich z.B., dass Personen mit SCD, die eine Konversion zu einem MCI durchliefen, bei Baseline älter waren als diejenigen, die keine Konversion zeigten (63,8 vs. 58,8 Jahre) (Caselli et al., 2014). Weitere Studien bestätigten das Alter als Risikofaktor für eine Krankheitsprogression (Hao et al., 2019; Hong et al., 2015). Während Hong et al. einen Schwellenwert von 60 Jahren – entsprechend den SCDplus-Kriterien – festlegten, wurde in der Arbeit von Hao et al. keine spezifische Altersgrenze genannt.

Der Genotyp APOE ε4 und ein Alter von über 60 Jahren sind beides von der SCD-I vorgeschlagene SCDplus-Kriterien. Dementsprechend erscheint es sinnvoll, dass es sich um Kriterien handelt, die statistisch gesehen mit einem höheren Progressionsrisiko eines SCD einhergehen. Es finden sich in der Literatur auch

weitere SCDplus-Kriterien, auf welche dies zutrifft. Eine besondere Relevanz hat dabei das Kriterium Besorgnis, sowohl von der betroffenen Personen selber (Gifford et al., 2014; Jessen, Wolfsgrubner, et al., 2014; Snitz et al., 2018; van Harten et al., 2018; Wolfsgrubner et al., 2016), als auch von einem/r Informant:in geäußert (Mendonça et al., 2016; Reijds et al., 2017). Patient:innen mit SCD, deren kognitive Fähigkeiten sich im Verlauf bis zum Stadium des MCI verschlechtert haben, äußerten ihre Gedächtnisprobleme dabei häufig früher als deren Freunde oder Familienmitglieder es bemerkten (Caselli et al., 2014).

Auch das Kriterium, ob der/die Patient:in medizinische Hilfe in Anspruch genommen hat, spielt eine wichtige Rolle. Studien zeigen, dass SCD-Patient:innen, die über Gedächtnisambulanzen rekrutiert wurden, ein höheres Risiko für eine Verschlechterung aufwiesen als jene, die aus bevölkerungsbasierten Studien stammten. Je besser die Bildung, desto höher war dabei das Progressionsrisiko. Gleichzeitig waren Personen aus der bevölkerungsbasierten Kohorte im Durchschnitt älter und weniger gebildet (Snitz et al., 2018). Als Erklärung für das unterschiedliche Progressionsrisiko, je nach Setting der Studie, sahen Snitz et al., dass die Gedächtnisambulanz exklusiver und strenger mit ihren Auswahl- und Ausschlusskriterien war. Weitere Studien bestätigten die Rekrutierung aus einer Gedächtnisklinik als Risikofaktor (Wang et al., 2021; Pike et al., 2022). Bezüglich der Bildungsjahre zeigten sich heterogene Ergebnisse. Während einige Studien eine bessere Bildung und somit mehr Bildungsjahre als Risikofaktor einer Progression zum MCI sahen (Wang et al., 2021; Snitz et al., 2018; van Oijen et al., 2007), fanden Hao et. al eine niedrige Bildung und somit weniger Bildungsjahre als Risikofaktoren. Es könnte jedoch auch sein, dass Personen mit höherer Bildung sensibler auf kognitive Einschränkungen reagieren, sich deshalb früher Sorgen machen und sich entsprechend früher in Gedächtnisambulanzen vorstellen. Dies würde auch erklären, warum die Kohorten aus den Gedächtnisambulanzen im Durchschnitt mehr Bildungsjahre aufweisen.

Das SCDplus-Kriterium Gedächtnis erweist sich ebenfalls als relevanter Risikofaktor. Laut Fernández-Blázquez et al. ist die Gedächtnisleistung der bedeutendste Prädiktor für die Progression von SCD zu MCI, wobei das Risiko mit abnehmender kognitiver Leistungsfähigkeit steigt. Dabei war insb. eine reduzierte Leistung im episodischen Gedächtnis mit einer schnelleren Konversion zu MCI verbunden (Fernández-Blázquez et al., 2016). Diese Ergebnisse wurden auch von Donovan et al. bestätigt (Donovan et al., 2014). Darüber hinaus ist das SCDplus-Kriterium des Biomarker-Nachweises eng mit einem erhöhten Progressionsrisiko verknüpft. Zu diesen Biomarkern zählen sowohl ein pathologischer Amyloid-Nachweis sowie ein pathologisches Amyloid-Verhältnis im Liquor, als auch neurodegenerative Vorgänge wie z.B. eine MTA oder WMH (Buckley et al., 2016; Ebenau et al., 2020; Sierra-Rio et al., 2016; Rostamzadeh et al., 2022). So haben SCD-Patient:innen mit schweren Läsionen der weißen Hirnsubstanz ein vierfach erhöhtes Risiko, zu MCI oder einer DAT zu konvertieren (Benedictus et al., 2015). Dieses erhöhte Progressionsrisiko bei hohem WMH-Volumen wurde auch von Dhana et al. bestätigt (Dhana et al., 2022). Generell konnte nachgewiesen werden, dass Personen mit SCD ein größeres WMH-Volumen aufweisen als solche, die sich keine Sorgen um ihre kognitive Leistungsfähigkeit machen (Dhana et al., 2022; Van Rooden et al., 2018). Dabei gilt: Je größer das WMH-Volumen, desto stärker ausgeprägt sind die kognitiven Beschwerden (Kynast et al., 2018).

Zu den weiteren Risikofaktoren, die in die modifizierten SCDplus-Kriterien nach Jessen et al. eingeflossen sind, zählt auch das Kriterium der Dauer. Dabei wurde v.a. das kontinuierliche Vorhandensein subjektiver

Gedächtnisprobleme als Risikofaktor für eine Progression identifiziert (Liew, 2020; van Harten et al., 2018; Wolfgruber et al., 2016). Interessanterweise traf dies jedoch nicht auf die Wahrnehmungen der Informant:innen zu. Hier zeigte sich das Gegenteil: Während gelegentliche Gedächtnisprobleme, die von Betroffenen selbst wahrgenommen wurden, kein Progressionsrisiko darstellten, prognostizierten gelegentliche Gedächtnisprobleme, die von einem/einer Informant:in bemerkt wurden, sehr wohl das Auftreten eines MCI. Dies erscheint schlüssig, da kognitive Defizite in der Regel ausgeprägter sein müssen, um von Außenstehenden bemerkt zu werden. Solche stärkeren, wenn auch nur phasenweise auftretenden Defizite, könnten ein Hinweis auf den Fortschritt hin zu MCI sein. Im Gegensatz dazu sind gelegentlich von der betroffenen Person selbst wahrgenommene Defizite vermutlich subtiler und könnten durch andere Faktoren, wie etwa die Tagesform oder medikamentöse Einflüsse, bedingt sein.

Ferner spielt der Risikofaktor Verwandtschaft 1. Grades mit Demenzerkrankung eine wichtige Rolle. So konnte durch Wolfgruber et al. gezeigt werden, dass Verwandte von Alzheimer-Patient:innen höhere SCDplus-Werte und einen stärkeren kognitiven Abbau als gesunde Kontrollen aufwiesen (Wolfgruber et al., 2022). Eine andere Studie zeigte, dass Gruppenunterschiede v.a. in den Domänen Gedächtnis, Sprache und EF vorlagen (F. Robertson et al., 2021). Jedoch wurde nicht in allen Studien ein Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für dementielle Erkrankungen und dem Auftreten von SCD festgestellt (Paviscic et al., 2021; Reynolds et al., 2022). Es lässt sich daher vermuten, dass die familiäre Verwandtschaft mit einer an Demenz erkrankten Person das Risiko, selbst an SCD zu erkranken, nicht grundsätzlich erhöht. Allerdings scheint das Progressionsrisiko im Falle einer bestehenden SCD-Erkrankung bei Betroffenen mit einer positiven Familienanamnese höher zu sein.

Weitere in verschiedenen Arbeiten genannte Progressions-Risikofaktoren sind eine länger anhaltende orthostatische Hypotension als Anzeichen einer autonomen Dysfunktion (Kleipool et al., 2019), hohe Folsäure und niedrige Bilirubin- und Zink-Werte (de Leeuw et al., 2020) sowie niedrige BMI-Werte (Hao et al., 2019). Kein Zusammenhang konnte hingegen für Lifestylefaktoren (soziale, körperliche und kognitive Aktivität) sowie Rauchen, Alkoholkonsum und Schlaf (Hao et al., 2019; Reijs et al., 2017) oder Komorbiditäten, wie arterielle Hypertension, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder Hyperlipidämie (Hao et al., 2019) gefunden werden. Dabei kann eine Hyperlipidämie, wie bereits erläutert, womöglich nur im Rahmen des APOE ε4 Genotyp das Progressionsrisiko erhöhen, dies wurde in der betreffenden Arbeit von Hao et al. jedoch nicht untersucht. Auch bezüglich der kognitiven Aktivität gibt es andere Ergebnisse von Bessi et al., welche diese als protektiv einstufen, mit einer Verringerung des Progressionsrisikos um etwa 30% (Bessi et al., 2018).

Es kann zusammengefasst werden, dass ein Großteil der in der Literatur gefundenen Risikofaktoren mit den SCDplus-Kriterien übereinstimmen. Dies kann auch durch eine Metanalyse von Li et al. aus dem Jahr 2023 bestätigt werden, in welcher insgesamt 16 Risikofaktoren als Prädiktoren einer weiteren kognitiven Verschlechterung bei Personen mit SCD identifiziert wurden. Sämtliche von Jessen et al. definierten SCDplus-Kriterien fanden sich in dieser Studie wieder. Darüber hinaus wurden auch verschiedene Biomarker wie zerebrale Amyloid-β-Ablagerungen und Hippocampus-Atrophie genannt, ebenso wie viele der im Rahmen der vorliegenden Literaturanalyse ermittelten weiteren Risikofaktoren, etwa niedriges Bildungsniveau, Depression, Trägerschaft des APOE-ε4-Allels und höheres Lebensalter. Weitere von Li et

al. identifizierte und bislang nicht genannte Risikofaktoren waren das Vorliegen einer Angsterkrankung, Tabakkonsum sowie eine schlechtere Leistung im Trail Making Test B (Li et al., 2023).

2.3. Soziale Kognition

Der letzte Abschnitt des Theorie-Teils widmet sich dem Bereich der sozialen Kognition. Wie bereits beschrieben handelt es sich dabei um eine der sechs kognitiven Domänen nach DSM-5, welche bei einer Demenzerkrankung beeinträchtigt sein kann. Die soziale Kognition wurde dabei als Diagnose-Kriterium erst im Jahr 2013 neu eingeführt. Das Ziel der Ausdifferenzierung der Diagnose-Kriterien im DSM-5 war, die Bandbreite der möglichen zugrundeliegenden Pathophysiologien besser abzubilden und somit den Fortschritt der Forschung zu repräsentieren (Maier & Barnikol, 2014).

Als soziale Kognition bezeichnet man die „Art und Weise, wie wir Informationen über die soziale Realität interpretieren, analysieren, erinnern und verwenden, wie diese Informationsverarbeitung durch den sozialen Kontext beeinflusst wird und wie dies wiederum unser Erleben und Verhalten beeinflusst“ (Werth et al., 2020). Sie lässt sich u.a. in die Teilbereiche FER und ToM unterteilen. Beide sind unerlässliche Fähigkeiten der sozialen menschlichen Interaktion und Kommunikation.

2.3.1. Emotionserkennung

Als Emotionen gelten „psychophysische Reaktionsmuster, die auf mehr oder weniger komplexen Bewertungen einer Reizsituation beruhen, die mit einer Reihe peripherer physiologischer Veränderungen sowie der Aktivierung bestimmter zentralnervöser Systeme einhergehen (...)“ (Goschke & Dreisbach, 2020). Es handelt sich vereinfacht gesagt also um Gemütsbewegungen, die durch die Wahrnehmung eines Ereignisses oder einer Situation ausgelöst werden können. Emotionen sind somit grundlegender Bestandteil unseres menschlichen Wesens, da wir mit Hilfe von Emotionen kommunizieren, Sachverhalte bewerten und auf diese reagieren. Zu den Basisemotionen nach Ekman, also den Emotionen, die kulturübergreifend gezeigt und verstanden werden können, gehören Freude, Trauer, Wut, Ekel, Furcht, Verachtung und Überraschung (Ekman, 1999). Es handelt sich um angeborene, primäre Emotionen. Sekundäre Emotionen, z.B. Stolz, Mitleid oder Neugierde, ergeben sich hingegen als Mischung aus primären Emotionen (Bak, 2019).

Gesichtsausdrücke gelten als die möglicherweise wichtigsten Stimuli in sozialen Interaktionen. Während bei der Betrachtung eines Gesichtes dieses zunächst als zugehörig zu einem bestimmten Individuum erkannt werden muss, folgt im nächsten Schritt die Interpretation im Hinblick auf den emotionalen Kontext. Dies bildet die Grundlage für die soziale Interaktion (Posamentier & Abdi, 2003). Emotionale Gesichtsausdrücke richtig zu erkennen und zu deuten ist somit ein wichtiger Bestandteil der sozialen Kognition sowie weiterer nonverbaler Kommunikationsformen. Können Personen dies nicht mehr korrekt ausführen, z.B. aufgrund von kognitiven Beeinträchtigungen oder aber fehlerhaften Blickstrategien, müssen sie unter den sozialen Folgen leiden. Dies kann wiederum zu vermindertem Wohlbefinden und sinkender Lebensqualität führen (Goschke & Dreisbach, 2020).

2.3.2. Affektive und kognitive Theory of Mind

Die ToM beschreibt die Fähigkeit, anderen Menschen ein Bewusstsein, Gedanken, Emotionen und Absichten zuordnen zu können, wodurch dann Vorhersagen über ihr aktuelles oder zukünftiges Verhalten getätigt werden können (Premack & Woodruff, 1978). Die ToM kann man weiterhin unterscheiden in eine affektive und in eine kognitive ToM. Die affektive ToM beschreibt das Einfühlen in den emotionalen Gemütszustand einer anderen Person, während die kognitive ToM durch Erschließen der mentalen Zustände (Wünsche, Intentionen, Überzeugungen etc.) anderer definiert wird (Westby & Robinson, 2014). Über den Verlauf des menschlichen Lebens hinweg zeigt sich die ToM als wichtiger Baustein sozialer Kompetenzen. Schon im Kindesalter sind gute ToM-Fähigkeiten essenziell, damit Kinder ihre Kommunikationsfähigkeiten ausprobieren und entwickeln können (Cutting & Dunn, 2006). Weiterhin zeigt sich ein positiver Einfluss auf die Entwicklung sozialer Bindungen (Watson et al., 1999). Während des Älterwerdens wiederum spielt die Abnahme von ToM-Fähigkeiten eine Rolle für die verminderte Teilhabe am sozialen Leben, was mit Einsamkeit und gesundheitlichen Problemen korrelieren kann (Bailey et al., 2008). Die ToM-Fähigkeiten entwickeln sich während der ersten Lebensjahre. Besonders wichtig ist dabei die sogenannte *joint attention*, eine Fähigkeit, die Kinder ungefähr ab dem 18. Lebensmonat zeigen. Konkret bedeutet die *joint attention*, dass die Aufmerksamkeit von Kindern durch Blicke oder Gesten von Bezugspersonen auf bestimmte Objekte gelenkt werden kann, auch wenn sich dieses Objekt außerhalb ihres Blickfeldes befindet. Sie lernen somit, anderen Personen implizit Absichten und mentale Zustände zuzuschreiben, über welche sie selber nicht verfügen (Frith & Frith, 2003). Im Alter von circa vier Jahren können Kinder dann sogenannte *false belief* Aufgaben der ersten Ordnung (FB1) lösen. Dazu müssen sie verstehen, dass die Überzeugung einer Person falsch sein kann und Menschen sich irren können. Dies wurde erstmals im Jahr 1983 von Perner und Wimmer untersucht. In dem von ihnen durchgeführten Experiment wurden Kindern folgende Geschichte erzählt: „Maxi legt eine Tafel Schokolade in einen grünen Schrank und geht weg. Anschließend nimmt die Mutter die Tafel und legt sie in einen blauen Schrank. Wenn Maxi wiederkommt, wo wird er nach der Schokolade suchen?“ Wählten Kinder den grünen Schrank, konnten sie das Verhalten von Maxi korrekt anhand der Zuschreibung von einer Überzeugung vorhersagen, obwohl sie die Realität kannten (Wimmer & Perner, 1983). Ab dem sechsten Lebensalter ist es Kindern auch möglich, *false belief* Aufgaben der zweiten Ordnung (FB2) zu lösen. Dies wiederum bedeutet, dass sie erkennen können, dass die Überzeugung einer anderen Person über die Überzeugung einer weiteren Person falsch sein kann (Perner & Wimmer, 1985). Im hohen Alter hingegen nehmen die ToM-Fähigkeiten ab, was eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 von Henry et al. zeigt: Unabhängig von den in den Studien verwendeten ToM-Tests sowie der geprüften Domänen (affektiv, kognitiv oder gemischt) und Modalitäten konnte gezeigt werden, dass ältere Personen schlechter abschneiden als jüngere Personen (Henry et al., 2012).

2.3.3. Soziale Kognition im Verlauf der Alzheimer-Krankheit

Bei der AK handelt es sich um eine progressive neurodegenerative Erkrankung, d.h. es wäre zu erwarten, dass sich auch die Fähigkeiten der sozialen Kognition mit Fortschreiten der Krankheit graduell

verschlechtern. Bestätigt wurde dies durch eine Studie von Pietsching et al. aus dem Jahr 2016, in welcher die FER von SCD-, non-aMCI- und aMCI- Patient:innen untersucht wurde. Es zeigte sich, dass sich mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung auch die Leistung der FER verschlechterte. SCD-Patient:innen haben dabei schlechter als gesunde Kontrollen abgeschnitten, aber besser als MCI-Patient:innen (Pietschnig et al., 2016). Eine Studie von Yildirim et al. aus dem Jahr 2020 hat die affektive ToM von Personen über den Verlauf der AK hinweg untersucht. Dabei haben SCD-Betroffene beim *Reading Mind in the Eyes Test* (RMET) besser abgeschnitten als Personen mit MCI, während beide Gruppe beim *Faux Pas Recognition Test* (FPR) ähnliche Ergebnisse erzielt haben. Personen mit DAT haben bei beiden durchgeführten Tests die schlechtesten Resultate erzielt (Yildirim et al., 2020). Die weitere Studienlage zur sozialen Kognition in Personen mit SCD ist bislang allerdings begrenzt. Man findet jedoch zahlreiche Arbeiten zur sozialen Kognition bei Personen mit MCI vs. Personen mit DAT. Eine Metaanalyse von Yi et al., ebenso im Jahr 2020 erschienen, hat z.B. die affektiven ToM und kognitive ToM von DAT-Patient:innen im Vergleich zu aMCI-Patient:innen untersucht. Es zeigte sich, dass beide Domänen bei Personen mit DAT stärker eingeschränkt waren als bei Personen mit aMCI. Besonders signifikant waren dabei die Ergebnisse des FPR-Tests, der FB2-Aufgabe sowie eines Tests zum Erkennen von Sarkasmus (Yi et al., 2020). Auch bei Schild et al. wurde sowohl die FER- als auch die ToM-Leistung im Verlauf des Alzheimer-Kontinuums untersucht. Hier zeigte sich mit fortschreitendem kognitivem Abbau die kognitive ToM mehr beeinträchtigt als die FER oder affektive ToM. Insgesamt schnitten über alle Domänen hinweg die jungen Kontrollen am besten ab, gefolgt von alten Kontrollen, aMCI- und DAT-Patient:innen. Die Unterschiede zwischen den letzten beiden Gruppen waren jedoch nicht signifikant bezüglich FER und affektiver ToM (Schild et al., 2021). Und zuletzt fasste eine Metaanalyse von Roheger et al. aus dem Jahr 2022 die vorhandene Literatur zu diesem Thema zusammen und bestätigte die oben genannte Theorie. So fanden die Forscher ein „allmähliches Fortschreiten der sozio-kognitiven Beeinträchtigung vom jungen Erwachsenenalter bis zur Alzheimer-Krankheit“ bei Aufgaben zur FER und ToM (Roheger et al., 2022).

2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Alzheimer ist die häufigste Demenzform weltweit und verläuft in verschiedenen Phasen, beginnend mit der präklinischen Phase. Hierzu gehört das SCD-Stadium, in dem Betroffene subjektiv kognitive Einschränkungen wahrnehmen, die objektiv nicht nachweisbar sind. Die SCDplus-Kriterien dienen dabei der Identifikation von Personen mit einem höheren Risiko einer klinischen Progression, basierend auf spezifischen Faktoren wie dem Alter bei Beschwerdebeginn oder einer Besorgnis hinsichtlich der erlebten Gedächtnisprobleme. Weitere Risikofaktoren können z.B. die episodische Gedächtnisleistung oder eine MTA darstellen.

Neben Gedächtnisproblemen können über den Verlauf der Erkrankung hinweg auch Beeinträchtigungen der sozialen Kognition auftreten, welche die FER und ToM umfassen. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass solche Defizite bereits im präklinischen Stadium vorliegen können, jedoch ist die Forschung in diesem Bereich bislang begrenzt. Diese Arbeit untersucht deswegen den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines MCI oder einer Demenz sowie der sozialen Kognition bei Personen mit SCD. Die erste Hypothese lautet, dass Personen mit SCD und einer hohen Anzahl an Risikofaktoren schlechtere

Leistungen in der sozialen Kognition zeigen als Personen mit SCD und weniger Risikofaktoren. Zu diesem Zweck sollen zunächst alle Risikofaktoren mittels eines korrelativen Ansatzes miteinander verglichen werden. Ergänzend erfolgt ein Gruppenvergleich zwischen SCD-Patient:innen mit hohem Risiko (mehr als fünf erfüllte Risikofaktoren) und solchen mit geringerem Risiko (weniger als fünf erfüllte Risikofaktoren). In einem zweiten Schritt wird untersucht, welche Risikofaktoren die Leistungen in den verschiedenen Tests zur sozialen Kognition am besten vorhersagen und somit als signifikante Prädiktoren dieser identifiziert werden können. Das Ziel dieser Arbeit ist somit die Identifikation und Bewertung von Risikofaktoren für die Krankheitsprogression bei SCD sowie die Untersuchung der sozialen Kognition im präklinischen Stadium der AK.

3. Material und Methoden

Nach Darstellung der theoretischen Hintergründe der Arbeit sowie einer Zusammenfassung und Ausführung der Fragestellung soll nun auf die angewandte Methodik eingegangen werden. Dabei werden sowohl die Stichproben- und Datenerhebung vorgestellt als auch die durchgeführten Testungen, Fragebögen und cMRT-Auswertungsverfahren einzeln beschrieben. Zur Basisdiagnostik kamen der MMST, der SCD-Fragebogen sowie die CERAD-Plus-Testbatterie zum Einsatz. Die soziale Kognition wurde mithilfe einer Bildauswahl des Karolinska Directed Emotional Faces Set (KDEF) sowie der Theory of Mind Picture Story Task erfasst. Ergänzend wurden weitere Variablen erhoben, darunter depressive Symptomatik mittels der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) und dem Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) sowie die episodische Gedächtnisleistung. Im Rahmen der kranialen Bildgebung wurden drei strukturelle Merkmale analysiert: Erstens die MTA anhand des MTA-Scores, zweitens die globale kortikale Atrophie (GCA) mithilfe des GCA-Scores und drittens das Ausmaß der Leukenzephalopathie gemäß der Fazekas-Klassifikation. Abschließend wird die Vorgehensweise der statistischen Auswertung erläutert.

3.1. Material

3.1.1. Datenerhebung und Ein- und Ausschlusskriterien der Stichproben

Die SCD-Stichprobe besteht aus Personen, die aufgrund von subjektiv erlebten Gedächtnisproblemen im Zentrum für Gedächtnisstörungen (ZfG) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln zwischen April 2019 und November 2020 vorstellig geworden sind. Im Rahmen des ärztlichen Erstgespräches wurde mit diesen ein MMST, verschiedene Fragebögen sowie eine generelle Anamnese bezüglich der Lebensumstände, Vorerkrankungen, Medikamente und Symptome erhoben. Wenn Angehörige oder Begleitpersonen anwesend waren, wurden auch diese zum Verhalten und Symptomen der Betroffenen befragt. Durch das Erstgespräch wurde durch den/die behandelnde/n Ärzt/in eine Arbeitsdiagnose erstellt. Im weiteren Verlauf wurde dann im Rahmen der weiterführender Diagnostik ein erneuter Termin zur Durchführung einer ausführlichen NPT inklusive Tests zur sozialen Kognition, eine kraniale Bildgebung (meist ein cMRT) sowie eine Laboruntersuchung vereinbart und durchgeführt. Die Durchführung der NPT fand durch Neuropsycholog:innen oder wissenschaftliche Mitarbeiter:innen in den Räumlichkeiten des ZfGs statt (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln). Die Ergebnisse der Untersuchungen, das weitere Prozedere und die Verdachtsdiagnose wurden schließlich in einem Abschlussgespräch mit den Betroffenen und Angehörigen besprochen. Bestand Anhalt für eine objektivierbare kognitive Beeinträchtigung, wurde zusätzlich eine Liquor-Untersuchung angeboten und ggf. durchgeführt. Dies dient u.a. auch dem Ausschluss entzündlicher Gehirnerkrankungen als Ursache der kognitiven Einschränkungen. Bei Patient:innen mit klinisch diagnostiziertem SCD wurde jedoch auf die Liquoranalyse verzichtet. Gründe dafür liegen in der unzureichenden Spezifität einer alleinigen biomarkerbasierten Risikovorhersage, den aktuell noch fehlenden therapeutischen Konsequenz gemäß Zulassungsstatus von Antidementiva, den möglichen Auswirkungen

auf das psychische Wohlbefinden der Betroffenen sowie sozial- und versicherungsrechtlichen Konsequenzen (Haußmann et al., 2022; Rostamzadeh & Jessen, 2020).

Einschlusskriterium für die SCD-Stichprobe war das Erfüllen der klinischen Kriterien für die Diagnose eines SCD (vgl. Einleitung). Dazu zählten die Selbstwahrnehmung einer kognitiven Verschlechterung sowie die normgerechte Performance bei standardisierten Gedächtnis-Tests (Testleistung von besser als -1,5 Standardabweichungen unter der alters-, geschlechts- und bildungsbereinigten Normalleistung in allen Untertests der neuropsychologischen CERAD-Batterie). Die Untertests der CERAD-Batterie wurden dabei im Rahmen der NPT durchgeführt und werden im Kapitel 3.2 ausführlicher beschrieben. Gute Deutschkenntnisse und mind. 6 Jahre formale Schulbildung oder eine äquivalente Alphabetisierung galten ebenso als Voraussetzung. Um eine möglichst breite Stichprobe abzubilden wurde keine Altersgrenze gesetzt. Als Ausschlusskriterien galten die Diagnose einer Demenz oder eines MCIs sowie das akute Vorhandensein psychischer (v.a. Depression) oder neurologischer Erkrankungen (MMST < 28, GDS $\geq$ 10, BDI-II $\geq$ 20). Eine psychische Erkrankung in der Vorgeschichte galt hingegen nicht als Ausschlusskriterium. Weiterhin durften die kognitiven Einschränkungen nicht durch Medikamente (z.B. Benzodiazepine) oder Substanzgebrauch erklärbar sein.

Die Stichprobe der gesunden Kontrollprobanden (*Healthy Controls*, HC) wurde durch Aushänge oder die Akquise von gesunden Angehörigen rekrutiert. Die Datenerhebung erfolgte dabei zwischen Mai 2017 und März 2018 im Rahmen von Hausbesuchen mit der Durchführung eines MMST und Testungen der sozialen Kognition. Nicht durchgeführt wurde eine kraniale Bildgebung sowie weitere laboranalytische Untersuchungen. Es galten für die HC die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie bei der SCD-Stichprobe, bis auf die Erfüllung der klinischen SCD-Diagnosekriterien. Die HC mussten somit kognitiv unbeeinträchtigt sein und im MMST eine Mindestpunktzahl von 28 Punkten erreichen.

Die SCD-Patient:innen haben keine separate Einverständniserklärung zur Verwendung ihrer Daten im Rahmen einer Studie unterzeichnet, da alle Untersuchungen im Rahmen der klinischen Routine erfolgten. Somit wurde für diese Arbeit ein retrospektives Forschungsvorhaben bei der Ethikkommission der Universität zu Köln angezeigt (Ethikvotum-Nummer: 23-1323-retro). Die Voraussetzungen galten als erfüllt, da die Daten routinemäßig im Rahmen der Diagnostik erhoben wurden, keine zusätzliche studienbedingte Befragung stattfand, sogenannte „Dritte“ keinen Einblick in die Daten erhielten und die Verwendung ausschließlich in anonymisierter Form erfolgte. Die Personen der HC-Gruppe haben hingegen eine schriftliche Einverständniserklärung zur Verwendung ihrer Daten zu Forschungszwecken unterzeichnet (Ethikvotum-Nummer: 17–115).

3.1.2. Erhebung der SCD-Risikofaktoren

In Kapitel 2.2 wurden ausführlich mögliche Risikofaktoren, die den Fortschritt eines SCD zu einem MCI und/oder einer Demenz begünstigen, beschrieben. Im Folgenden soll dargestellt werden, welche der gefundenen Risikofaktoren für eine Progression zum MCI/ einer Demenz im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden. Diese werden dadurch charakterisiert, dass sie einerseits mittels Literaturrecherche identifiziert wurden, andererseits aber auch im Rahmen der Diagnostik erhoben werden konnten. Diese Kriterien werden

durch folgende Risikofaktoren erfüllt: subjektive Gedächtnisprobleme, Alter, Besorgnis, Bestätigung durch eine/n Informant:in, Inanspruchnahme medizinischer Hilfe, Verwandtschaft 1. Grades mit Demenzerkrankung, sowie die episodische Gedächtnisleistung, die MTA und die WMH (vgl. Kapitel 2.2). Bezüglich des SCDplus-Kriteriums Beschwerdebeginn innerhalb der letzten 5 Jahre wurde keine eindeutige Literatur gefunden, die dieses als Progressions-Risikofaktor beschreibt. Weiterhin wurden aus bereits genannten Gründen keine Untersuchungen zum APOE ϵ 4 Status sowie dem Vorhandensein von Amyloid oder Phospho-Tau als Alzheimer-Biomarker durchgeführt. Sie wurden somit ebenfalls nicht im Rahmen der Hypothesentestung verwendet. Da die klinische Diagnose einer akuten depressiven Episode als Ausschlusskriterium einer SCD-Erkrankung gilt und die Zusammenhänge zwischen SCD und Depression noch unklar sind, wurde auch die Depression als möglicher Risikofaktor ausgeschlossen. Zuletzt wurden folgende Parameter im Rahmen der Diagnostik nicht untersucht: orthostatische Hypotension, Bilirubin, Zink und BMI.

Von den oben genannten, ausgewählten Risikofaktoren wurde ein Teil im Erstgespräch mit einem von Jessen et al. entwickelten SCD-Fragebogen abgefragt (Jessen et al., 2018), dieser wird im Kapitel 3.2 näher erläutert. Zu den so erhobenen Kriterien gehören: Gedächtnisprobleme ja/nein, Dauer der Beschwerden und Besorgnis ja/nein. Die anderen in dem Fragebogen abgefragten Bereiche (Wortfindungsstörungen, Schwierigkeiten zu planen/organisieren, Aufmerksamkeitsfokussierung, andere kognitive Veränderungen) gelten im Rahmen dieser Arbeit nicht als Risikofaktoren und finden somit keine Verwendung. Als relevante Dauer wurde dabei ein Zeitraum von mindestens 2 Jahren konstanter Gedächtnisprobleme festgelegt. Wenn ein/e Informant:in vorhanden war, konnte diese/r den gleichen Fragebogen aus seiner/ihrer Sicht ausfüllen. Dadurch konnte das Kriterium Bestätigung durch eine/n Informant:in erhoben werden. Das SCDplus-Kriterium Alter ergab sich aus dem Alter der Patient:innen bei Durchführung der NPT, während das Kriterium Inanspruchnahme medizinischer Hilfe als gegeben vorausgesetzt werden konnte, da alle Patient:innen eigenständig im ZfG vorstellig wurden. Der Risikofaktor Verwandtschaft 1. Grades mit Demenzerkrankung wurde durch eine allgemeine Anamnese im Erstgespräch erhoben. Die episodische Gedächtnisleistung wurde durch den FCSRT abgebildet. Dieser wurde im Rahmen der NPT-Testung durchgeführt und wird im Kapitel 3.2 erläutert. Die Ausprägung der MTA und der WMHs wurde mit Hilfe des MTA-Scores sowie der Fazekas-Einteilung dargestellt. Diese wurden standardmäßig durch die Befundung der kranialen Bildgebung durch ärztliche oder neurowissenschaftliche Mitarbeiter:innen des ZfG ermittelt und werden ebenfalls im Kapitel 3.2 näher erläutert. Eine schwergradige depressive Symptomatik wurde ausgeschlossen ($GDS \geq 10$ oder ein $BDI-II \geq 20$). Die so herausgearbeiteten Risikofaktoren sollen im Folgenden SCD-Risikofaktoren genannt werden, einerseits als Abgrenzung von den SCDplus-Kriterien, andererseits um eine einheitliche Bezeichnung zu generieren.

3.1.3. Diagnostische Tests und Fragebögen

3.1.4. Mini Mental Status Test

Der MMST wurde 1975 von Folstein et al. als Screening-Methode zur Diagnose von kognitiven Defiziten entwickelt. Er wird sowohl zur Erstbeurteilung von Patient:innen als auch zur Verlaufskontrolle angewendet

und ist ein etablierter Kurztest in der Alzheimer-Diagnostik. Geprüft werden die Domänen zeitliche Orientierung, Aufmerksamkeit, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, Sprache und Visuokonstruktion (Folstein et al., 1975). Bei einer maximalen Punktzahl von 30 Punkten gilt folgende Schweregradeinteilung:

- 20 – 26 Punkte: leichte Demenz,
- 19 – 10 Punkte: mittelschwere Demenz,
- < 10 Punkten: schwere Demenz.

Die Leistung ist dabei bildungs- und sprachabhängig und unterliegt Tageschwankungen, weswegen die Einteilung nach dem MMST nicht als absolut angesehen werden sollte und auch weitere vorliegende Informationen berücksichtigt werden sollten (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. & V., 2023).

3.1.5. SCD-Fragebogen

Durch Jessen et al. wurde ein Fragebogen entwickelt, in welchem dem/der Patient:in eine Reihe von Fragen zum Vorhandensein, Beginn, Verlauf und der Bewertung von Gedächtnisproblemen sowie anderen kognitiven Domänen gestellt wird. Dadurch sollen die SCDplus-Kriterien leichter erfasst werden können (Jessen et al., 2018). Der gleiche Fragebogen liegt auch für eine Begleitperson vor, sodass darüber ein weiterer Zugewinn an Informationen erfolgt. Es werden folgende Fragen den Patient:innen oder Begleitpersonen gestellt:

1. Hat sich Ihr Gedächtnis verschlechtert?
2. Haben Sie zunehmend Wortfindungsschwierigkeiten?
3. Haben Sie zunehmend Schwierigkeiten, vor auszuplanen oder sich zu organisieren?
4. Machen Sie zunehmend mehr Fehler, wenn Sie einer Aufgabe nicht die volle Aufmerksamkeit widmen?
5. Haben Sie andere kognitive Veränderungen festgestellt?

Im Fragebogen der Begleitperson wird zusätzlich noch nach ihm oder ihr aufgefallenen Verhaltens- oder Persönlichkeitsveränderungen gefragt. Wird eine dieser Fragen mit ja beantwortet, schließen sich daraufhin für den/die Patient:in fünf weitere Fragen an, um noch konkretere Informationen zu erhalten.

- A. Machen Sie sich darüber Sorgen?
- B. Wann hat diese Veränderung eingesetzt?
- C. Sind Sie der Meinung, dass Ihre Leistungen in diesem Bereich im Vergleich zu anderen Personen Ihres Alters schlechter sind?
- D. Haben Sie mit einem Arzt über diese Probleme gesprochen?
- E. Wenn ja, wann zum ersten Mal?

Diese Fragen entfallen bei der Begleitperson, dort wird bei einer positiven Beantwortung der Frage nur nach dem Beginn dieser Veränderungen gefragt.

Für die Erhebung der SCD-Risikofaktoren sind nur die erste Frage (Hat sich Ihr Gedächtnis verschlechtert?) sowie die Unterpunkte A und B (Machen Sie sich darüber Sorgen? Wann hat diese Veränderung eingesetzt?) relevant und werden dementsprechend im Ergebnisteil dargestellt. Der Fragebogen befindet sich im Anhang 7.1 dieser Arbeit.

3.1.6. CERAD-Plus Testbatterie

Die ursprüngliche CERAD Testbatterie wurde entwickelt, nachdem das NIA im Jahr 1986 das *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*, kurz CERAD, gegründet hat. Das Ziel des CERAD war die Entwicklung von standardisierten Instrumenten zur Erfassung von klinischen, neuropathologischen und neuropsychologischen Anzeichen einer DAT, da es bis dato nur sehr unterschiedliche Untersuchungsansätze gab. Die Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen sollte dadurch vereinfacht werden (Heyman & Fillenbaum, 1997). Das Ergebnis des CERAD war eine neuropsychologische Testbatterie, welche über Untertests die durch eine AK möglicherweise beeinträchtigten Domänen (z.B. Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung) prüft (Welsh-Bohmer & Mohs, 1997). Die *Memory Clinic* des Universitätsspitals Basels hat die CERAD Testbatterie im Jahr 2000 auf Deutsch übersetzt und um drei weitere Tests (Phonematische Wortflüssigkeit, Trail Making Test A und B) ergänzt. Das Ziel dabei war, weitere Bereiche, wie die psychomotorische Geschwindigkeit und die Leistung der EF, abzubilden (Schmid et al., 2014). Für diese sogenannte CERAD-Plus Testbatterie liegen Alters-, Geschlechts- und Bildungsnormen vor.

Die Subtests sollen nachfolgend kurz erläutert werden.

1. Verbale Flüssigkeit (Tiere): Innerhalb einer Minute muss die Testperson möglichst viele verschiedene Tiere aufzählen. Dabei wird als Testwert die Anzahl der korrekt genannten Tiere gewertet. Geprüft wird die verbale Produktionsfähigkeit, das semantische Gedächtnis und die Domäne Sprache (Isaacs & Kenne, 1973; Morris et al., 1989).
2. Phonematische Wortflüssigkeit (S-Wörter): Die Testperson wird gebeten, innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ aufzuzählen. Dabei gelten keine Namen, Nummern, Wörter in verschiedenen Tempusformen sowie Stammesergänzungen. Die verbale Fluenz wird hier eher strategieorientiert geprüft und ist weniger abhängig vom semantischen Gedächtnis. Gehört auch zur Domäne Sprache (Benton & Hamsher, 1989).
3. Modifizierter *Boston Naming Test*: Die Testperson muss 15 Objekte benennen, welche als Strichzeichnungen vorliegen. Dabei sind die Objekte in drei Gruppen unterteilt, welche die Häufigkeit ihres Auftretens in der deutschen Sprache spiegeln. Die gezeigten Objekte sind: Baum, Bett, Pfeife, Blume, Haus (häufig); Kanu, Zahnbürste, Vulkan, Maske, Kamel (mittelhäufig); Mundharmonika, Zange, Hängematte, Trichter, Dominosteine (selten). Der Testwert ergibt sich aus der Anzahl der richtig benannten Objekte. Geprüft werden die visuelle Wahrnehmung und das Benennen, ebenfalls Aspekt der Domäne Sprache (Kaplan et al., 1978, 1983).
4. Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen: Der Testperson werden zehn Wörter laut vorgelesen. Im Anschluss soll sie diese Wörter frei wiedergeben. Darauf folgen zwei weitere Durchgänge, in welchen die Wörter in einer anderen Reihenfolge vorgelesen werden. Der Testwert ist die Anzahl der korrekt erinnerten Wörter pro Durchgang und deren Gesamtsumme. Damit wird zunächst geprüft, ob die Testperson über die Fähigkeit verfügt, neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen. Nachdem zwischenzeitlich ein anderer Subtest durchgeführt wird, wird die Testperson danach aufgefordert, die zehn erlernten Wörter nochmals zu nennen. Damit wird das episodische Gedächtnis

getestet, Teil des Langzeitgedächtnisses. Zuletzt werden der Testperson zwanzig Wörter vorgelegt. Dabei handeln es sich um die zehn bereits bekannten Wörter plus zehn neue Wörter, welche als Distraction fungieren. Die Testperson muss dann die zehn ursprünglichen Wörter herausfiltern. Mittels der Wiedererkennungsaufgabe wird exploriert, ob es sich bei einer Gedächtnisstörung um ein Abruf- oder Speicherdefizit handelt. Insgesamt wird die Domäne Lernen und Gedächtnis geprüft (Atkinson & Shiffrin, 1971; Rosen et al., 1984).

5. Figuren Abzeichnen, Abrufen: Die Testperson wird gebeten, vier geometrische Figuren (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel) mit steigender Komplexität abzuzeichnen. Dies prüft die visuokonstruktiven Fähigkeiten der Testperson und somit die perzeptiv-motorische Domäne. Nach Durchführung weiterer Subtests soll die Testperson die zuvor abgezeichneten Figuren nochmals zeichnen. Damit wird die Domäne Gedächtnis geprüft (Rosen et al., 1984).
6. Trail Making Test A und B (TMT A und B): Im TMT A soll die Testperson so schnell wie möglich 25 umkreiste Zahlen in aufsteigender Reihenfolge durch Striche verbinden. Die Zahlen befinden sich auf einem A4-Blatt verteilt. Im TMT B sollen umkreiste Buchstaben und Zahlen in alternierender, aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. Die benötigte Zeit wird in Sekunden gemessen, für den TMT A hat man 180 Sekunden Zeit, für den TMT B 300 Sekunden. Über den TMT werden die Domänen EF und Aufmerksamkeit geprüft. Zuletzt wird der Quotient aus TMT A und B berechnet. Dieser gilt als genaueres Maß der EF aufgrund der gesteigerten Komplexität des TMT B (Reitan, 1958).

Auch der MMST ist Teil der CERAD-Plus Testbatterie. Die Auswertung der CERAD-Subtests erfolgt mit Hilfe der Berechnung von z-Werten. Diese sind für Alter, Geschlecht und Bildung korrigiert und geben an, wie viele Standardabweichungen der Rohwert von den zu erwartenden Werten entfernt ist.

3.1.7. Soziale Kognition - Karolinska Directed Emotional Faces Set (KDEF)

Bei dem KDEF-Set handelt es sich um eine Bilderreihe mit insgesamt 4900 Bildern von menschlichen Gesichtsausdrücken, die 1998 von Lundqvist et al. am Stockholmer *Karolinska Institute* entwickelt wurde.

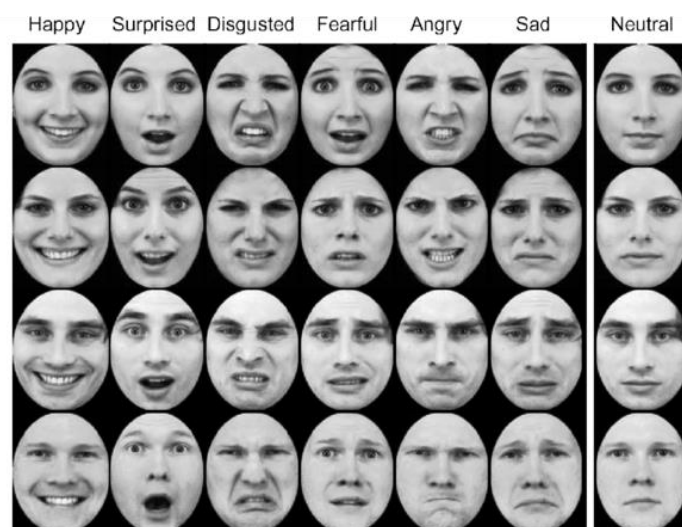


Abbildung 5: Exemplarische Darstellung des KDEF Set. Quelle: Calvo et al. (2008).

Die Bilder wurden von 70 Amateurschauspieler:innen im Alter von 20 – 30 Jahren gemacht, davon je 35 männlich und je 35 weiblich. Diese sollten sieben verschiedene emotionale Gesichtsausdrücke mimen. Jeder Gesichtsausdruck wurde aus fünf verschiedenen Blickwinkeln fotografiert und in zwei Durchgängen aufgenommen (Serie A und B). Bei den dargestellten Emotionen handelt es sich um Freude, Trauer, Wut, Überraschung, Angst, Ekel und einem neutralen Gesichtsausdruck (Lundqvist et al., 1998). Die Verwendung der Bilder aus dem KDEF-Set dient dazu, die FER von Personen zu prüfen, es handelt sich also um eine Testung der sozialen Kognition. Die Validierung des KDEF-Sets zur FER erfolgte im Jahr 2008 von Goeleven et al. mittels 490 Frontalfotos der A-Serie (Goeleven et al., 2008). Zur Test-Durchführung wurden den Proband:innen 28 Fotos des KDEF-Sets in ausgedruckter Form präsentiert. Die Proband:innen sollten dann aus den gegebenen sieben Antwortmöglichkeiten jeweils diejenige auswählen, die für sie am ehesten zutreffend erschien. Pro richtiger Antwort wurde ein Punkt vergeben, die Maximalpunktzahl lag dementsprechend bei 28 Punkten. Es liegen keine Normdaten vor.

3.1.8. Soziale Kognition - Theory of Mind Picture Story Task

Der *Theory of Mind Picture Story Task* wurde 2003 von Brüne et al. entwickelt und diente ursprünglich zur Untersuchung der ToM-Fähigkeiten von Schizophrenie-Erkrankten. Mittlerweile wird der Test jedoch auch zur Diagnostik der sozialen Kognition von Nicht-Schizophrenie-Erkrankten regelmäßig eingesetzt. Der Test besteht aus insgesamt sechs Bildergeschichten, welche wiederum aus jeweils vier Bildern im Cartoonstil bestehen. Die Bildergeschichten drehen sich um mehrere Personen, welche entweder zusammenarbeiten oder sich gegenseitig betrügen, um ein Ziel zu erreichen. Zu Beginn werden die Bilder der Testperson vorgelegt und müssen von ihr in eine sinnvolle Reihenfolge gebracht werden. Pro Bildergeschichte werden sechs Punkte für das richtige Sortieren der Bilder vergeben (max. 36 Punkte). Schafft die Testperson es nicht, die Bilder in die richtige Reihenfolge zu bringen, übernimmt dies der/die Versuchsleiter:in.

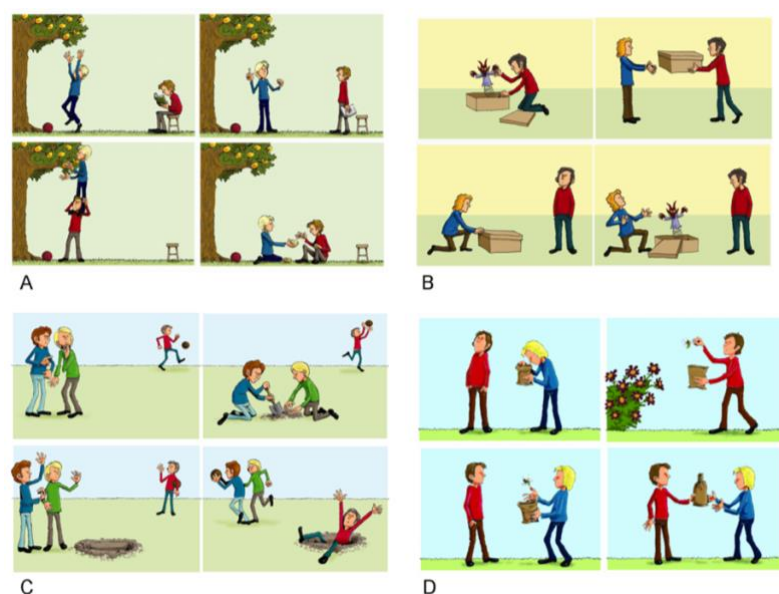


Abbildung 6: Exemplarische ToM Cartoon Geschichten. Anmerkungen: (A) Kooperation, (B) Täuschung, (C) Kooperation/Täuschung, (D) Beispiel für eine durcheinandergewürfelte Cartoon-Geschichte. Quelle: Lissek et al. (2008).

Anschließend werden insgesamt 23 Fragen zu den Bildergeschichten gestellt. Die Fragen können dabei in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. Zunächst erfolgen zwei Fragen, die das Verständnis der Bildergeschichte prüfen (*reality*). Danach werden drei bis fünf Fragen zu den verschiedenen ToM-Leveln gestellt (*1st, 2nd* und *3rd order*) und zuletzt wird mit zwei – drei Fragen abgefragt, ob die Testperson Betrug, Reziprozität und Täuschung (*cheating, reciprocity* und *deception*) in den Handlungen erkannt hat. Reziprozität bedeutet dabei, „positive oder negative Handlungen einer anderen Person in gleicher Weise zu erwidern“ (Fehr et al., 2002). Pro richtig beantworteter Frage gibt es einen Punkt (max. 23 Punkte). Insgesamt können also bis zu 59 Punkte erreicht werden, je höher die Punktzahl, desto besser schneidet die Testperson ab (Brüne, 2003). Auch hier liegen keine Normdaten vor.

3.1.9. Geriatrische Depressionsskala und Beck-Depressions-Inventar II

Bei der GDS handeln es sich um einen 1986 von J.A. Yesavage entwickelten Fragebogen, welcher Hinweise auf eine eventuell vorliegende depressive Symptomatik geben kann. Der Fragebogen umfasst 15 Fragen, die aus einem ursprünglich bestehenden Fragenkatalog von 100 Fragen ausgewählt wurden, und können jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Bei Werten zwischen 0 - 5 Punkten gilt das Ergebnis als unauffällig, 5 – 10 Punkte deuten auf eine leichte bis mäßige Depression hin und 10 – 15 Punkte sprechen für eine schwere Depression. Der Test soll erst ab einem Alter von 50 Jahren angewendet werden (Yesavage & Sheikh, 2015).

Bei jüngeren Personen findet als Äquivalent das BDI-II Anwendung. Auch dieses stellt ein Instrument zur Beurteilung des Schweregrads einer eventuellen Depression dar. Dabei werden zu 21 Symptomen der Depression jeweils vier Aussagen vorgegeben, von denen die Testperson eine auswählen muss, die sie/ihn am treffendsten beschreibt. Der Höchstwert liegt bei 63 Punkten. Die Grenzwerte werden im Folgenden dargestellt (Beck et al., 2009):

- 0 – 8 Punkte: keine Depression,
- 9 – 13 Punkte: Minimale Depression,
- 14 – 19 Punkte: Leichte Depression,
- 20 – 28 Punkte: Mittelschwere Depression,
- 29 – 63 Punkte: Schwere Depression.

3.1.10. Free and Cued Selective Reminding Task

Der FCSRT ist ein neuropsychologischer Test und prüft das episodische Gedächtnis, welches Teil des Langzeitgedächtnisses ist. Der Ablauf ist folgender: Zunächst soll sich die Testperson viermal vier Bilder einprägen. Dazu wird von dem/der Versuchsleiter:in eine Kategorie genannt, z.B. Vogel, Gemüse oder Kleidungsstück, zu welchem die Testperson dann das passende Bild identifizieren soll. In dem Fall der genannten Beispiele würde es sich um eine Eule, eine Zwiebel und eine Socke handeln. Die Nennung der Kategorie dient somit als Hinweisreiz. Nachfolgend sollen in drei Durchgängen möglichst viele der 16 initial gezeigten Objekte von der Testperson frei abgerufen werden. Zwischen den Durchgängen soll die Testperson eine serielle Subtraktion als Ablenkung durchführen. Ist der freie Abruf nicht ohne Hilfe möglich,

kann der/die Versuchsleiter:in einen Hinweisreiz nennen. Pro erfolgreichem Abruf wird ein Punkt vergeben, insgesamt können maximal 48 Punkte erreicht werden. Dieser Wert setzt sich zusammen aus den Punkten des freien und des hinweisgestützten Abrufs (Buschke, 1984). In den Auswertungen wurde als Cut-off für einen auffälligen Wert nach Lemos et al. ein FCSRT-Wert von ≤ 35 gewählt (Lemos et al., 2015). Es sind keine Normdaten vorhanden.

Der FCSRT gilt als einer der sensitivsten Tests der DAT-Diagnostik. Dem liegt zugrunde, dass bei der AK eine spezifische Störung des episodischen Gedächtnisses festgestellt wurde, die Ausdruck einer hippocampalen Funktionsstörung ist (Varma et al., 1999). Diese kann besonders gut durch Tests identifiziert werden, die Lernlisten beinhalten. Der FCSRT wurde dabei in den IWG-Kriterien aus dem Jahr 2007 besonders empfohlen, da er durch den hinweisgestützten Abruf sowohl für erfolgreiches Enkodierung kontrolliert als auch die Verarbeitung beim Abruf erleichtert (Dubois et al., 2014). In Studien zeigte sich eine hohe Genauigkeit in der Differenzierung von Alzheimer-MCI zu anderen MCI-Formen sowie beim Vorhersagen des Risikos einer Progression vom MCI zur Demenz (Grande et al., 2018; M. Sarazin et al., 2007). Und zuletzt korrelierten schlechte FCSRT-Ergebnisse in Studien mit hippocampaler Atrophie, Verlust von grauer Substanz im medialen Temporallappen und dem Vorhandensein von Alzheimer-typischen Liquorveränderungen, auch bereits im prodromalen Stadium der AK (Derby et al., 2013; Rami et al., 2012; Marie Sarazin et al., 2010).

3.2. Methoden

3.2.1. cMRT-Auswertung

3.2.2. Mediale Temporallappenatrophie (MTA-Score)

Der Temporallappen ist einer der vier Lappen des Großhirns. Im medialen Teil des Temporallappens befindet sich der Hippocampus sowie der entorhinale, perirhinale und parahippocampale Cortex. Diese Bereiche des Großhirns sind wichtig für das Langzeitgedächtnis und das explizite (deklarative) Gedächtnis, welches man weiterhin in das semantische und episodische Gedächtnis unterteilt. Während das semantische Gedächtnis Weltwissen, also allgemeine Fakten, enthält, speichert das episodische Gedächtnis Ereignisse und Tatsachen aus dem eigenen Leben. Eine Atrophie in diesem Bereich ist ein sensibler DAT-Marker und scheint früher im Krankheitsverlauf messbar zu sein als eine generalisierte Hirnatrophie (Killiany et al., 2002; Scheltens et al., 1992).

Eine Beurteilung der MTA erfolgt mit dem MTA-Score, einem visuellen Wert, mit dessen Hilfe T1-gewichtete MRT-Bilder beurteilt werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass der MTA-Score signifikant mit einer Demenz-Diagnose im Krankheitsverlauf korreliert (Korf et al., 2004). Begutachtet wird die Breite der Fissura choroidea, eine etwaige Erweiterung der Seitenventrikel sowie die Höhe des Hippocampus. Die Ergebnisse lassen sich mit Werten von 0 bis 4 darstellen:

- 0: kein Liquor um den Hippocampus sichtbar,
- 1: leicht verbreiterte Fissura choroidea,

- 2: mäßig verbreiterte Fissura choroidea, leicht erweiterter Seitenventrikel, leichter Höhenverlust des Hippocampus,
- 3: deutlich verbreiterte Fissura choroidea, mäßig erweiterter Seitenventrikel, mäßiger Höhenverlust des Hippocampus,
- 4: deutliche verbreiterte Fissura choroidea, deutliche erweiterter Seitenventrikel, der Hippocampus ist deutlich verkümmert und die innere Struktur ist verloren.

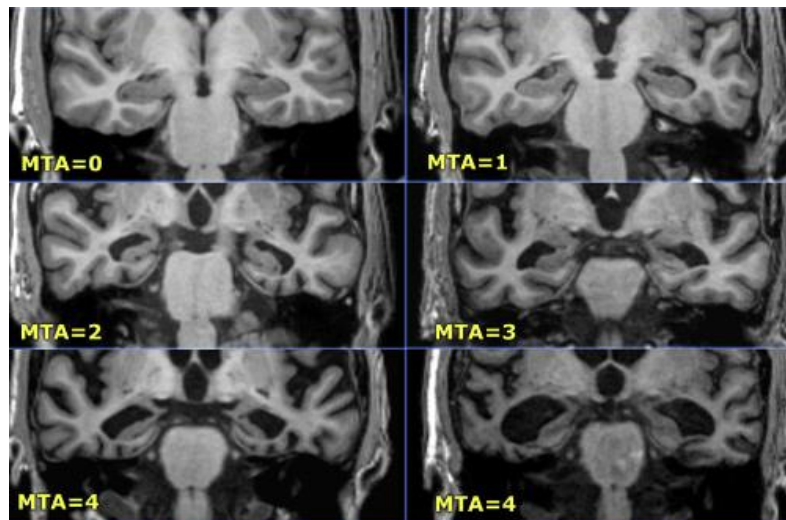


Abbildung 7: Exemplarische Darstellung des MTA-Scores in cMRT-Bildern. Quelle: Barkhof et al. (2022).

Die Interpretation des MTA-Scores erfolgt in Abhängigkeit vom Alter. Nach Scheltens et al. ist bei Patient:innen über 75 Jahren ein Punktwert von ≥ 3 auffällig und bei Patient:innen unter 75 Jahren ein Punktwert von ≥ 2 . Andere Arbeitsgruppen haben hingegen vorgeschlagen, den Cut-off bei Patient:innen über 75 Jahren bei ≥ 2 zu setzen und bei Patient:innen unter 75 Jahren auf $\geq 1,5$ (Ferreira et al., 2015; Pereira et al., 2014). Aufgrund dieser Unklarheit haben wir uns dazu entschieden, den Cut-off unabhängig vom Alter bei einem Wert von ≥ 2 festzulegen – auch deshalb, weil dieser Wert bereits auf eine fortgeschrittene MTA hinweist und wir Zusammenhänge zwischen der MTA und der sozialen Kognition untersuchen möchten.

3.2.3. Globale kortikale Atrophie (GCA-Score) und Leukenzephalopathie (Fazekas-Klassifikation)

Der GCA-Score nach Pasquier et al. wird zur Beurteilung einer möglichen zerebralen Atrophie herangezogen. Eine Atrophie des Hirnvolumens findet mit steigendem Lebensalter statt (z.B. Takao et al., 2012). Ursächlich können jedoch auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder neurodegenerative Erkrankung wie die AK sein (Al-Janabi et al., 2018). So ist die Rate der GCA bei Personen mit Alzheimer im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschleunigt (1,3 % vs. 0,5 % pro Jahr) (Fjell et al., 2009). Im GCA-Score werden 13 Hirnregionen pro Hemisphäre einzeln bewertet und die Punktwerte am Ende summiert. Pro Hirnregion kann ein Wert von 0 - 3 Punkten vergeben werden, die Kriterien sollen im Folgenden dargestellt werden.

- 0: normales Volumen/ keine Ventrikelvergrößerung,

- 1: Öffnung der Sulci/ milde Ventrikelvergrößerung,
- 2: Volumenverlust der Gyri/ mäßige Ventrikelvergrößerung,
- 3: "Messerklingen"-Atrophie/ starke ventrikuläre Vergrößerung.

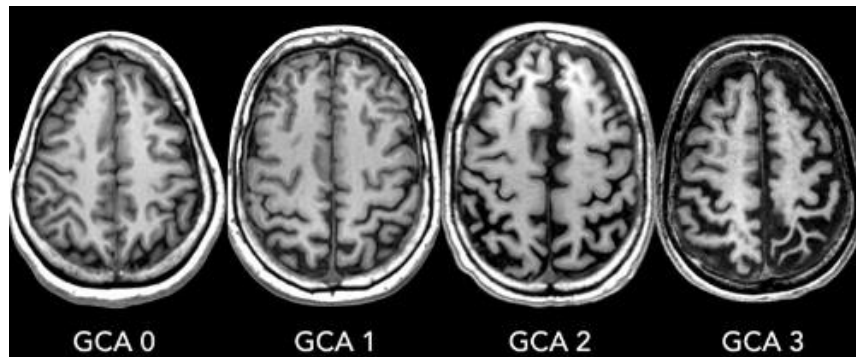


Abbildung 8: Exemplarische Darstellung des GCA-Scores in cMRT-Bildern. Quelle: Barkhof et al. (2022).

Insgesamt ergibt sich somit ein maximaler Punktwert von 39 Punkten (Pasquier et al., 1996). Zur Vereinfachung des Scores werden die Rohwerte dichotomisiert, sodass am Ende Werte zwischen 0 und 3 bleiben. Dabei stehen Werte von 0 und 1 für keine signifikante Atrophie und Werte von 2 und 3 für eine mäßige bis schwere Atrophie.

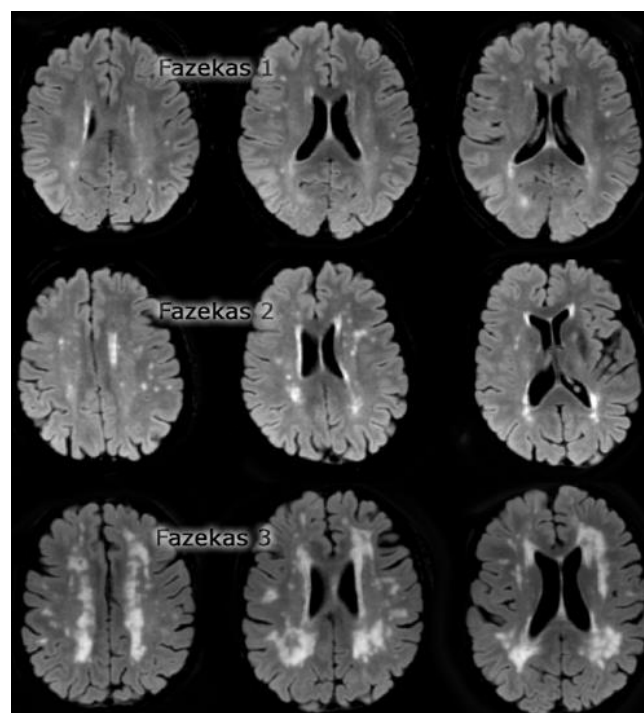


Abbildung 9: Exemplarische Darstellung der Fazekas-Einteilung in cMRT-Bildern. Quelle: Barkhof et al. (2022).

Die Fazekas-Klassifikation wird benutzt um WMH quantitativ darstellen zu können. Zur Beurteilung wird die weiße Hirnsubstanz in einen periventrikulären (PVWM) und einen tiefen Teil (DWM) eingeteilt (Fazekas et al., 1987). Während DWM-Veränderungen oft aufgrund der Ischämie von kleinen Gefäßen entstehen, können bei PVWM-Veränderungen auch weiterführende pathologische Prozesse – wie z.B.

Demyelinisierungen oder Entzündungen bestimmter Nervenzellen – eine Rolle spielen (Kim et al., 2008). Aufgrund der Ätiologie der WMHs wird die Fazekas-Klassifikation oft mit der vaskulären Demenzform in Verbindung gebracht. Generell sind WMHs aber auch ein wichtiger Risikofaktor für das Entwickeln einer DAT (z.B. Brickman et al., 2015; Prins & Scheltens, 2015). So korreliert die Fazekas-Einteilung positiv mit dem Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung (Gordon et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen PVWM und DWM unterschieden, sondern ein Score für beides gewählt. Auch hier stehen Werte von 0 und 1 für keine signifikante WMHs und Werte von 2 und 3 für mäßig bis schwere WMHs.

3.2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Programmes *IBM SPSS Statistics* (Version 28.0.0.0). Die NPT-Ergebnisse sowie weitere Informationen der Stichprobe, welche in den Anamnese- und Folgegesprächen erhoben wurden, wurden dafür aus den Akten des ZfG in eine SPSS-Datenbank übertragen. Zur Definition der statistischen Signifikanz wurde ein Schwellenwert von $p < .05$ angewendet.

Zunächst wurden die demografischen Daten der beiden Stichproben inklusive der Neuropsychologie, den Testwerten der sozialen Kognition, den SCDplus-Kriterien sowie weiterer SCD-Risikofaktoren deskriptiv dargestellt und ausgewertet, bevor dann ausgewählte Gruppenvergleiche berechnet wurden. Bei nicht parametrischen Daten wurde dazu der Mann-Whitney-U-Test angewendet, bei nominal skalierten Variablen der chi-Quadrat Test. Daran anschließend erfolgte eine Hypothesenprüfung mittels Spearman-Korrelation bei nicht normalverteilten Daten. Zur Identifikation besonders relevanter SCD-Risikofaktoren erfolgte ein Mann-Whitney-U-Gruppenvergleich hinsichtlich der Testvariablen der sozialen Kognition zwischen SCD-Patient:innen, die die SCD-Risikofaktoren erfüllten vs. jene, die die SCD-Risikofaktoren nicht erfüllten. Der Mann-Whitney-U-Test wurde dabei ausgewählt, weil sich die Daten der SCD-Risikofaktoren nicht normalverteilt darstellten. Zudem wurde eine schrittweise, multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss mehrere SCD-Risikofaktoren auf eine Testvariabel gleichzeitig zu untersuchen und deren relative Bedeutung quantifizieren zu können. Im Gegensatz zu dem Gruppenvergleich erhält man somit auch Informationen darüber, wie die SCD-Risikofaktoren in Kombination wirken und welche Variablen – im direkten Vergleich zu den anderen – den stärksten Einfluss auf die soziale Kognition haben.

Zuletzt wurden die Patient:innen nach der Anzahl der von ihnen erfüllten SCD-Risikofaktoren in zwei Gruppen eingeteilt, um eine *low risk* und eine *high risk* Gruppe abbilden zu können. Es erfolgte ein T-Test für ungleiche Varianzen (Welch-Test) um zu prüfen, ob die Leistungen der Patient:innen in der *high risk* Gruppe signifikant schlechter waren als die der *low risk* Gruppe. Die Auswahl des Welch-Test folgt dabei den Empfehlungen von Rasch, Kubinger und Moder (2009). Die Zuordnung zu den *low risk* und *high risk* Gruppen erfolgte unter Berücksichtigung einer möglichst gleichwertigen Verteilung der Anzahl der Teilnehmenden sowie der demografischen Daten in beiden Gruppen. Als Schwellenwert für die Einteilung in die *high risk* Gruppe wurde das Vorliegen von fünf oder mehr SCD-Risikofaktoren festgelegt. Teilnehmende, die vier oder weniger SCD-Risikofaktoren aufwiesen, wurden der *low risk* Gruppe zugeordnet.

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenbeschreibung

4.1.1. Demografischen Daten der Stichproben

Im Zeitraum der Datenerhebung stellten sich 43 Personen im ZfG vor, welche zu diesem Zeitpunkt die in Kapitel 2.2 beschriebenen diagnostischen Kriterien eines SCD erfüllten. Bei zwei Personen lagen Ausschlusskriterien ($GDS \geq 11$ bzw. $BDI-II > 20$) vor, weshalb sie in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt bestand die SCD-Stichprobe somit aus 41 Personen. Davon waren 24 weiblichen (58.5 %) und 17 männlichen (41.5 %) Geschlechts. Eine Person musste aufgrund von Hörproblemen die Hilfe eines Hörgerätes in Anspruch nehmen. Relevante Sehstörungen lagen bei keiner Person vor.

Tabelle 1

Demografische Daten, Depressionswerte und cMRT-Auswertung der Stichproben

	<i>N</i>	<i>SCD</i>	<i>N</i>	<i>HC</i>	<i>Chi-Q.</i>	<i>Sig.</i>
Geschlecht (w/m)	41	24 (58.5 %) / 17 (41.5%)	20	12 (60 %) / 8 (40%)	.012	.913
		<i>M (SD) [min, max]</i>		<i>M (SD) [min, max]</i>	<i>U</i>	<i>Sig.</i>
Alter (Jahre)	41	60.61 (8.36) [45, 79]	20	61.00 (6.42) [51, 73]	399.500	.872
Bildungsjahre	41	14.80 (2.75) [9, 20]	20	15.85 (3.44) [11, 20]	343.000	.301
MMST	41	29.73 (0.50) [28, 30]	20	29.75 (0.55) [28, 30]	395.000	.753
IQ nach MWT-B	35	114.37 (14.39) [89, 143]	-	-	-	-
IQ nach WST	3	107.67 (10.97) [95, 114]	-	-	-	-
GDS	38	3.90 (3.07) [0, 9]	20	0.90 (0.85) [0, 2]	149.000	<.001*
BDI	3	9.67 (4.62) [7, 15]	-	-	-	-
MTA	37	1.08 (0.86) [0, 4]	-	-	-	-
Fazekas	37	0.76 (0.72) [0, 2]	-	-	-	-
GCA	37	0.86 (0.71) [0, 3]	-	-	-	-

Anmerkungen: M = Mittelwert. SD = Standardabweichung. U = Mann-Whitney-U-Testwert. Chi-Q. = Pearson-Chi-Quadrat. Sig = Signifikanz. MMST = Mini-Mental-Status. MWT-B = Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (Personen ≥ 50 Jahre). WST = Wortschatztest (Personen < 50 Jahren). GDS = Geriatric Depression Scale (Personen ≥ 50 Jahre). BDI = Becks-Depressions-Inventar (Personen < 50 Jahren). MTA = Mediale Temporallappenatrophie. GCA = Globale kortikale Atrophie. Die Standardabweichung wurde auf zwei Dezimalstellen gerundet. * $p < .05$

Die HC-Gruppe bestand aus 20 Personen. Davon waren 12 weiblichen Geschlechts (60 %) und 8 männlichen Geschlechts (40 %). Die beiden Stichproben wurden hinsichtlich Kognition (MMST), Alter, Bildung und Geschlecht gematcht. Weitere demografische Daten sowie diesbezügliche Unterschiede sind in Tabelle 1 dargestellt. Personen im Alter von ≤ 50 Jahren, bei denen kein GDS bzw. Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) erhoben werden konnte, absolvierten stattdessen einen BDI bzw. Wortschatztest (WST). Die Verteilungen der beiden Stichproben unterschieden sich signifikant (Kolmogorov-Smirnov, $p < .05$), weshalb ein Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Daten zum Vergleich der Gruppen angewandt wurde. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im GDS-Wert zwischen der SCD-Gruppe und den HC, wobei der GDS-Wert der SCD-Gruppe im Durchschnitt höher lag ($U = 149.000$, $p < .001$).

.001). Weitere statistisch signifikante Unterschiede wurden in den analysierten Daten nicht gefunden (vgl. Tabelle 1).

4.1.2. Ergebnisse der NPT sowie der sozialen Kognition

Die Personen der SCD-Stichprobe wurden einer ausführlichen NPT unterzogen. Die Rohwerte der verschiedenen Testverfahren sind in Tabelle 2 dargestellt. In drei Fällen musste die NPT aufgrund mangelnder Konzentration vorzeitig abgebrochen werden. Zur sozialen Kognition wurden sowohl bei den SCD-Patient:innen als auch bei den HC die Fähigkeiten zur FER sowie die ToM untersucht. Für die Prüfung der FER kam eine Auswahl von Bildern aus dem KDEF-Set zum Einsatz, während die ToM mittels dem *Theory of Mind Picture Story Task* getestet wurde (vgl. Methodik). Die deskriptiven Werte zu FER und ToM beider Gruppen sowie die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche werden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2

Rohwerte der CERADplus-Testbatterie der SCD-Patient:innen

	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>
<i>Tests für alle Altersgruppen</i>					
MMST	41	29.73	0.50	30.00	28 - 30
Semantische Wortflüssigkeit (Tiere)	38	24.18	6.42	23.50	8 - 38
Phonematische Wortflüssigkeit (S-Wörter)	38	14.89	5.07	14.50	6 - 29
Zahlenspanne WMS-R (vorwärts)	41	8.46	1.98	8.00	4 - 12
Zahlenspanne WMS-R (rückwärts)	41	7.37	1.98	7.00	4 - 12
LDST	41	31.68	6.59	32.00	20 - 48
TMT-A (Sekunden)	41	36.59	11.09	36.00	21 - 66
TMT-B (Sekunden)	41	81.80	28.58	79.00	35 - 153
<i>Tests für Personen ≥ 50 Jahre</i>					
Boston Naming Test (BNT)	38	14.53	1.81	15.00	4 - 15
Wortliste Lernen	38	23.55	3.13	24.00	16 - 29
Wortliste Intrusionen	38	0.32	0.66	0.00	0 - 3
Wortliste Abruf	38	8.34	1.55	9.00	4 - 10
Wortliste Wiedererkennen	38	19.82	0.39	20.00	19 - 20
Figuren Abzeichnen	38	10.66	0.85	11.00	8 - 11
Figuren Abruf	38	10.11	1.47	11.00	5 - 11

Anmerkungen: M = Mittelwert. SD = Standardabweichung. MMST = Mini-Mental-Status. WMS-R = Wechsler-Memory-Scale. LDST = Letter Digit Substitution Test. TMT = Trail-Making-Test. Die Standardabweichung wurde auf zwei Dezimalstellen gerundet.

In der SCD-Gruppe konnten die Emotionen Freude, Überraschung, Wut und Neutralität mehrheitlich korrekt erkannt werden, während die Emotionen Angst, Trauer und Ekel seltener richtig identifiziert wurden. Dies spiegelt sich in den Mittelwerten wider: Bei den zuerst genannten Emotionen liegen die Werte bei einem maximal erreichbaren Punktwert von 5 alle über 4. Am sichersten wurden Freude ($M = 4.60$, $SD = 0.71$) und Überraschung ($M = 4.35$, $SD = 1.03$) erkannt. Im Gegensatz dazu liegen die Mittelwerte der zuletzt

genannten Emotionen durchgehend unter 4, wobei Angst am schlechtesten erkannt wurde ($M = 3.23$, $SD = 1.19$), gefolgt von Trauer ($M = 3.60$, $SD = 0.90$). Zur vergleichenden Analyse der FER zwischen der SCD-Gruppe und der HC-Gruppe wurde der Karolinska-Gesamtwert herangezogen. Dieser Wert ergibt sich aus der Gesamtanzahl korrekt identifizierter Emotionen und dient als geeignetes Maß für die FER. Aufgrund der Normalverteilung der Daten wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der SCD- und der HC-Gruppe ($T = -.295$, $p = .385$) (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3

Deskriptive Darstellung sowie Mittelwertvergleich der FER- und ToM-Rohwerte

	SCD		HC		T	Sig.
	N	M (SD) [min, max]	N	M (SD) [min, max]		
Karolinska Gesamt	40	23.18 (2.85) [14, 28]	20	23.40 (2.67) [19, 28]	-.295	.385
		M (SD) [min, max]		M (SD) [min, max]	U	Sig.
Sortieren	41	33.80 (4.27) [20, 36]	20	30.55 (4.98) [20, 36]	232.500	.003*
Fragen	41	22.00 (1.53) [17, 23]	20	22.35 (0.93) [20, 23]	378.500	.589
1st order	41	4.83 (0.54) [2, 5]	20	4.95 (0.22) [4, 5]	380.000	.372
2nd order	41	4.88 (0.33) [4, 5]	20	4.85 (0.37) [4, 5]	398.500	.763
3rd order	41	2.59 (0.74) [0, 3]	20	2.85 (0.37) [2, 3]	338.500	.151
Reality	41	1.90 (0.37) [0, 2]	20	2.00 (0.00) [2, 2]	380.000	.219
Reciprocity	41	2.80 (0.51) [1, 3]	20	2.90 (0.31) [2, 3]	389.000	.582
Deception	41	2.93 (0.26) [2, 3]	20	2.85 (0.49) [1, 3]	397.500	.686
Cheating	41	2.00 (0.22) [1, 3]	20	1.95 (0.22) [1, 2]	390.000	.412
Intention	41	0.98 (0.16) [0, 1]	-	-	-	-
1st order belief	39	1.95 (0.32) [0, 2]	-	-	-	-
1st order false belief	39	2.90 (0.31) [2, 3]	-	-	-	-
2nd order belief	39	2.00 (0.00) [2, 2]	-	-	-	-
2nd order false belief	39	2.87 (0.34) [2, 3]	-	-	-	-

Anmerkungen: M = Mittelwert. SD = Standardabweichung. SCD = Subjective Cognitive Decline. HC = Healthy controls. T = Teststatistik t-Test. U = Mann-Whitney-U-Testwert. Sig. = Signifikanz. Die Standardabweichung wurde auf zwei Dezimalstellen gerundet. * $p < .05$

Die ToM-Variablen wiesen gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung auf, weshalb ein Mann-Whitney-U-Test für den Gruppenvergleich angewandt wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich lediglich bei der ToM-Variable Sortieren ($U = 232.500$, $p = .003$). Dabei schnitt die HC-Gruppe durchschnittlich schlechter ab als die SCD-Gruppe. Die Effektstärke nach Cohen (1992) betrug $r = -0.378$ und entspricht einem mittleren Effekt.

4.1.3. SCDplus-Kriterien und weitere SCD-Risikofaktoren

Die im Rahmen der Diagnostik erhobenen SCDplus-Kriterien nach Jessen et al. (2014) werden in Tabelle 4 deskriptiv dargestellt. Das Kriterium Bestätigung durch eine/n Informant:in findet sich nicht in der Tabelle, da

nur bei 11 Personen in den Erstgesprächen eine Begleitung anwesend war und diese Information somit nicht ausreichend erhoben werden konnte. Die in der Tabelle angezeigten SCDplus-Kriterien wurden von der SCD-Stichprobe größtenteils erfüllt. Ausnahmen bilden die Kriterien Dauer und Alter, bei denen die Mehrheit der Personen die jeweiligen Kriterien nicht erfüllen.

Tabelle 4

Prozentuale Darstellung der erfüllten SCDplus-Kriterien nach Jessen et al. in der SCD-Stichprobe

<i>SCDplus-Kriterium</i>	<i>N</i>	<i>Ja (in %)</i>	<i>Nein (in %)</i>
Subjektive Gedächtnisprobleme	41	41 (100 %)	-
Beschwerdebeginn in letzten 5 Jahren	40	34 (83.0 %)	6 (17.0 %)
Alter (≥ 60 Jahre)	41	16 (39.0 %)	25 (61.0 %)
Besorgnis	41	35 (85.4 %)	6 (14.6 %)
Dauer (über 2 Jahre)	40	15 (36.6 %)	26 (63.4 %)
Inanspruchnahme med. Hilfe	41	41 (100%)	-

Anmerkungen: Ja = Erfüllung des Kriteriums. Nein = Nicht-Erfüllung des Kriteriums.

Im Folgenden werden die deskriptiven Werte der weiteren SCD-Risikofaktoren beschrieben (vgl. Kapitel 3.1): Der SCD-Risikofaktor episodische Gedächtnisleistung wird durch den FCSRT-Test abgebildet. Bei 38 der 41 Personen in der SCD-Gruppe lagen FCSRT-Werte für den freien Abruf vor ($M = 34.24$, $SD = 5.42$). Insgesamt zeigten 23 SCD-Patient:innen einen Wert unter dem gewählten Cut-off von ≤ 35 Punkten (56.1 %). Bezüglich dem SCD-Risikofaktor Verwandtschaft 1. Grades mit Demenzerkrankung berichteten 15 SCD-Patient:innen von einer dementiellen Erkrankung bei Vater oder Mutter, bei weiteren zwei Personen waren beide Elternteile betroffen. Insgesamt erfüllten also 17 Personen der SCD-Gruppe das Kriterium (41.5 %). Die deskriptiven Werte der cMRT-Auswertung (SCD-Risikofaktoren MTA und WMH) werden in Tabelle 1 dargestellt. Es zeigten sechs SCD-Patient:innen einen Fazekas-Score von ≥ 2 , was einer mäßigen WMH entspricht. Hinsichtlich des MTA-Scores zeigte keine/r der SCD-Patient:innen im Alter ≥ 75 Jahren einen pathologischen MTA-Wert nach Scheltens et al., im Alter < 75 Jahren hatten sieben Patient:innen einen auffälligen MTA-Wert (≥ 2). Insgesamt hatten zehn Personen mit SCD einen MTA-Wert ≥ 2 und lagen somit über dem Cut-off. Zur besseren Übersicht wird in Tabelle 5 die Gesamtzahl der erfüllten SCD-Risikofaktoren pro Person dargestellt.

Tabelle 5

Verteilung der SCD-Risikofaktoren in der SCD-Stichprobe

	<i>Gedächtnis</i>	<i>Hilfe</i>	<i>Sorgen</i>	<i>Alter</i>	<i>Dauer</i>	<i>Verwandte</i>	<i>FCSRT</i>	<i>MTA</i>	<i>FAZEKAS</i>	<i>Total</i>
1	x	x								2
<i>Personen mit 2 Risikofaktoren = 1 (2.4 %)</i>										
2	x	x	x							3
3	x	x	x							3

4	x	x	x							3
5	x	x	x							3
6	x	x	x							3
<i>Personen mit 3 Risikofaktoren = 5 (12.2 %)</i>										
7	x	x	x			x				4
8	x	x	x				x			4
9	x	x	x			x				4
10	x	x	x		x					4
11	x	x	x		x					4
12	x	x	x			x				4
13	x	x	x			x				4
14	x	x	x			xx*				4
15	x	x		x				x		4
16	x	x	x				x			4
<i>Personen mit 4 Risikofaktoren = 10 (24.4 %)</i>										
17	x	x	x		x		x			5
18	x	x	x		x		x			5
19	x	x	x	x		xx*				5
20	x	x	x	x			x			5
21	x	x	x		x		x			5
22	x	x	x	x		x				5
23	x	x	x	x			x			5
24	x	x	x			x	x			5
25	x	x	x	x	x					5
26	x	x	x		x		x			5
27	x	x	x			x	x			5
28	x	x	x			x	x			5
29	x	x					x	x	x	5
<i>Personen mit 5 Risikofaktoren = 13 (31.7 %)</i>										
30	x	x		x			x	x	x	6
31	x	x	x			x	x	x		6
32	x	x	x	x			x	x		6
33	x	x	x		x	x	x			6
34	x	x		x			x	x	x	6
<i>Personen mit 6 Risikofaktoren = 5 (12.2 %)</i>										
35	x	x	x	x	x	x	x			7
36	x	x	x	x	x	x		x		7
37	x	x	x	x	x		x	x		7
38	x	x		x	x		x	x	x	7
<i>Personen mit 7 Risikofaktoren = 4 (9.3 %)</i>										
39	x	x	x	x	x	x	x	x		8
40	x	x	x	x	x	x	x		x	8
41	x	x	x	x	x	x	x		x	8
<i>Personen mit 8 Risikofaktoren = 3 (7.3 %)</i>										
Ins.	41	41	35	16	15	17	23	10	6	

Anmerkungen: Gedächtnisprobleme ja/nein. Sorgen ja/nein. Alter ≥ 60 Jahren. Dauer > 2 Jahre. Erstgradige Verwandte mit Demenzerkrankung ja/nein. FCSRT ≤ 35 . MTA ≥ 2 . FAZEKAS ≥ 2 . *sowohl Mutter als auch Vater an Demenz erkrankt.

4.2. Hypothesenprüfung

4.2.1. Einfluss der Anzahl der SCD-Risikofaktoren auf die soziale Kognition

In Tabelle 5 sind die erhobenen und durch die Stichprobe erfüllten SCD-Risikofaktoren dargestellt. Wie zu entnehmen ist, erfüllte keine/r der Proband:innen alle neun SCD-Risikofaktoren, das Maximum lag bei acht erfüllten SCD-Risikofaktoren ($M = 4.98$, $SD = 1.47$). Die Verteilung der SCD-Risikofaktoren war nach Kolmogorov-Smirnov nicht normalverteilt ($p < .001$). Um den Zusammenhang zwischen der Gesamtanzahl positiver SCD-Risikofaktoren sowie den Neuropsychologie-, ToM- und FER-Ergebnissen zu untersuchen, wurde deswegen zunächst eine Spearman-Korrelation angewendet.

Die Ergebnisse der NPTs sind in Tabelle 6 dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden auch die in den Testungen geprüften kognitiven Domänen in die Tabelle aufgenommen. Es zeigte sich, dass eine zunehmende Anzahl erfüllter SCD-Risikofaktoren mit schlechteren Leistungen in verschiedenen kognitiven Domänen assoziiert ist. Besonders ausgeprägt waren die negativen Korrelationen im Bereich der Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen, gemessen durch den LDST sowie die Tests TMT-A und TMT-B. Darüber hinaus wurden signifikante Korrelationen für das episodische Gedächtnis festgestellt, wie durch die Ergebnisse bei den Tests Wortliste Lernen, Wortliste Abruf und Figuren Abruf ersichtlich wird. Auch in der Domäne Sprache ergaben sich signifikante Zusammenhänge, insb. bei der semantischen und phonematischen Wortflüssigkeit.

Tabelle 6

Korrelationen zwischen Gesamtanzahl der erfüllten SCD-Risikofaktoren und Rohwerten der CERADplus-Testbatterie

		<i>N</i>	<i>r</i>	<i>Sig.</i>
Rohwerte der CERADplus-Testbatterie (Domäne)				
MMST	Allg. kognitive Leistung	41	-.156	.331
Semantische Wortflüssigkeit [n]	Sprache	38	-.438	.006**
Phonematische Wortflüssigkeit [n]	Sprache	38	-.356	.028*
Zahlenspanne WMS-R (vorwärts)	Arbeitsgedächtnis	41	-.037	.817
Zahlenspanne WMS-R (rückwärts)	Arbeitsgedächtnis	41	.148	.356
LDST [n]	EF/ Aufmerksamkeit	41	-.525	<.001**
TMT-A [n]	EF/ Aufmerksamkeit	41	.354	.023*
TMT-B	Exekutivfunktionen	41	.391	.011**
Boston Naming Test	Sprache	38	-.252	.127
Wortliste Lernen [n]	Lernen/ episod. Gedächtnis	38	-.436	.006**
Wortliste Intrusionen	Lernen/ episod. Gedächtnis	38	-.061	.716
Wortliste Abruf	Lernen/ episod. Gedächtnis	38	-.400	.013**
Wortliste Wiedererkennen	Lernen/ episod. Gedächtnis	38	-.286	.081

Figuren Abzeichnen	perzeptiv-motorische Fähigkeiten	38	-.146	.381
Figuren Abruf	perzeptiv-motorische Fähigkeiten/ episod. Gedächtnis	38	-.539	<.001**
Testwerte der FER und ToM-Testung (Domäne)				
Karolinska Gesamt	Soziale Kognition	40	-.307	.054
Sortieren	Soziale Kognition	41	-.410	.008**
Fragen	Soziale Kognition	41	-.385	.013**
1st order	Soziale Kognition	41	-.398	.010**
2nd order	Soziale Kognition	41	-.032	.841
Anmerkungen: MMST = Mini-Mental-Status. WMS-R = Wechsler-Memory-Scale. LDST = Letter Digit Substitution Test. TMT = Trail-Making-Test. [n] = normalverteilt. ** $p < .01$, * $p < .05$				

In der Korrelation zwischen der Anzahl der erfüllten SCD-Risikofaktoren und der sozialen Kognition zeigten sich signifikante Ergebnisse bei den ToM-Variablen Sortieren, Fragen und *1st order*. Hinsichtlich der FER war das Ergebnis nur knapp nicht signifikant. Auch hier wiesen die Korrelationen negative Werte auf, was darauf hindeutet, dass mit einer zunehmenden Anzahl erfüllter SCD-Risikofaktoren tendenziell die Leistungen in der FER und ToM abnahmen.

4.2.2. Vergleich der einzelnen SCD-Risikofaktoren bezüglich sozialer Kognition

Im nächsten Schritt wurde analysiert, welchen Einfluss die einzelnen SCD-Risikofaktoren auf die Testwerte der FER und der ToM hatten. Ziel war es, SCD-Risikofaktoren zu identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf die soziale Kognition ausüben. Da alle Proband:innen die SCD-Risikofaktoren Gedächtnis und Inanspruchnahme medizinischer Hilfe erfüllten, konnte bezüglich dieser beiden Variablen kein aussagekräftiger Gruppenvergleich durchgeführt werden. Für die übrigen SCD-Risikofaktoren lag keine Normalverteilung vor, weshalb ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7

Einfluss der SCD-Risikofaktoren auf Testwerte der sozialen Kognition

	<i>Erfüllt</i>			<i>Nicht-erfüllt</i>			
	<i>N</i>	<i>M (SD) [min, max]</i>		<i>N</i>	<i>M (SD) [min, max]</i>	<i>U</i>	<i>Sig.</i>
<i>Karolinska Gesamt</i>							
Sorgen	34	23.41 (2.73) [14, 28]	6	21.83 (3.37) [16, 26]	74.500	.293	
Alter	15	22.23 (3.41) [14, 26]	25	23.68 (2.38) [20, 28]	158.000	.405	
Dauer	14	23.43 (1.99) [21, 28]	26	23.04 (3.24) [14, 27]	181.000	.977	
Verwandte	16	23.56 (2.06) [21, 27]	24	22.92 (3.28) [14, 28]	180.500	.748	
FCSRT	22	22.18 (2.70) [14, 25]	18	24.39 (2.59) [20, 28]	113.000	.020*	
MTA	10	21.60 (3.92) [14, 26]	30	23.70 (2.23) [20, 28]	109.000	.196	
FAZEKAS	6	21.17 (2.71) [16, 24]	34	23.53 (2.75) [14, 28]	54.000	.066	
<i>Sortieren</i>							
Sorgen	35	33.91 (4.48) [20, 36]	6	33.17 (2.99) [28, 36]	71.000	.145	
Alter	16	32.25 (5.18) [20, 36]	25	34.80 (3.32) [20, 36]	129.000	.028*	

Dauer	15	32.67 (5.30) [20, 36]	26	34.46 (3.50) [20, 36]	155.500	.215
Verwandte	17	34.12 (3.84) [21, 36]	24	33.58 (4.62) [20, 36]	197.000	.830
FCSRT	23	32.61 (5.34) [20, 36]	18	35.33 (1.28) [33,36]	144.000	.055
MTA	10	32.00 (4.88) [20, 36]	30	34.39 (3.97) [20, 36]	84.000	.012*
FAZEKAS	6	32.67 (3.27) [28, 36]	34	34.00 (4.43) [20, 36]	65.500	.091
Fragen						
Sorgen	35	22.00 (1.64) [17, 23]	6	22.00 (0.63) [21, 23]	79.500	.297
Alter	16	21.63 (1.67) [17, 23]	25	22.24 (1.42) [17, 23]	144.500	.100
Dauer	15	21.80 (1.66) [17, 23]	26	22.12 (1.48) [17, 23]	167.500	.409
Verwandte	17	21.94 (1.23) [19, 23]	24	22.04 (1.71) [17, 23]	182.000	.519
FCSRT	23	21.74 (1.76) [17, 23]	18	22.33 (1.14) [19, 23]	165.500	.227
MTA	10	21.30 (1.64) [17, 23]	30	22.23 (1.45) [17, 23]	79.500	.011*
FAZEKAS	6	22.17 (0.75) [21, 23]	34	21.97 (1.64) [17, 23]	94.000	.653
1st order						
Sorgen	35	4.86 (0.55) [2, 5]	6	4.67 (0.52) [4, 5]	80.000	.104
Alter	16	4.75 (0.45) [4, 5]	25	4.88 (0.60) [2, 5]	160.000	.060
Dauer	15	4.60 (0.83) [2, 5]	26	4.96 (0.20) [4, 5]	150.000	.032*
Verwandte	17	4.94 (0.24) [4, 5]	24	4.75 (0.68) [2, 5]	181.500	.294
FCSRT	23	4.70 (0.70) [2, 5]	18	5.00 (0.00) [5, 5]	162.000	.037*
MTA	10	4.60 (0.52) [4, 5]	30	4.90 (0.54) [2, 5]	100.000	.003*
FAZEKAS	6	4.67 (0.52) [4, 5]	34	4.86 (0.55) [2, 5]	80.000	.104
2nd order						
Sorgen	35	4.91 (0.28) [4, 5]	6	4.67 (0.52) [4, 5]	79.000	.091
Alter	16	4.81 (0.40) [4, 5]	25	4.92 (0.28) [4, 5]	178.500	.311
Dauer	15	5.00 (0.00) [5, 5]	26	4.81 (0.40) [4, 5]	157.500	.073
Verwandte	17	4.82 (0.39) [4, 5]	24	4.92 (0.28) [4, 5]	185.000	.375
FCSRT	23	4.91 (0.29) [4, 5]	18	4.83 (0.38) [4, 5]	190.500	.445
MTA	10	4.70 (0.48) [4, 5]	30	4.94 (0.25) [4, 5]	118.500	.051
FAZEKAS	6	4.83 (0.41) [4, 5]	34	4.89 (0.32) [4, 5]	99.500	.720

Anmerkungen: Sorgen ja/nein. Alter ≥ 60 Jahren. Dauer > 2 Jahre. Erstgradige Verwandte mit Demenzerkrankung ja/nein.
FCSRT ≤ 35 . MTA ≥ 2 . FAZEKAS ≥ 2 . T = Testwert. * $p < .05$

Der FCSRT zeigte einen signifikanten Einfluss auf die FER: Personen mit weniger als 35 Punkten im FCSRT erzielten auch im KDEF geringere Punktzahlen, was auf eine eingeschränkte Fähigkeit zur Erkennung von Emotionen hinweist. Für die ToM-Variablen ergab sich, dass sowohl ein Alter von 65 Jahren oder älter als auch ein MTA-Wert von ≥ 2 signifikant mit den Testergebnissen assoziiert waren. Höheres Alter und eine ausgeprägtere MTA standen jeweils mit schlechteren Leistungen in den ToM-Tests in Zusammenhang. Der MTA-Wert beeinflusste insb. die ToM-Testwerte in den Bereichen Fragen und *1st order*. Darüber hinaus wurde die Variable *1st order* zusätzlich durch die Dauer der subjektiv wahrgenommenen Beschwerden sowie erneut durch die FCSRT-Leistung beeinflusst. Insgesamt zeigten sich schlechtere Leistungen in den genannten kognitiven Tests mit einem reduzierten Abschneiden in den ToM-Variablen assoziiert.

Bisher wurde der Einfluss der SCD-Risikofaktoren entweder in ihrer Gesamtheit oder jeweils isoliert analysiert. Ziel des nächsten Analyseschritts war es daher, zu ermitteln, welche Kombination gleichzeitig vorliegender SCD-Risikofaktoren die höchste prognostische Relevanz für die Testvariablen der sozialen Kognition besitzt. Um diese prädiktiven Zusammenhänge zu untersuchen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. In dieser zeigte sich der FCSRT als prädiktiv für die Emotionserkennungsleistung ($R^2 = .205$, *korrigiertes* $R^2 = .179$, $\beta = .453$, $B = .245$, $p = .009$) sowie das Alter für die Variablen Fragen ($R^2 = .119$, *korrigiertes* $R^2 = .090$, $\beta = -.345$, $B = -.073$, $p = .049$) und Sortieren ($R^2 = .222$, *korrigiertes* $R^2 = .197$, $\beta = -.471$, $B = -.275$, $p = .006$).

4.2.3. High risk vs. low risk Gruppe

Schließlich wurden zwei Gruppen mit unterschiedlichen Risikoprofilen gebildet, um zu untersuchen, ob Personen mit einem erhöhten Risiko schlechtere Leistungen in der sozialen Kognition zeigen. Die *high risk* Gruppe umfasste 25 Personen (Durchschnittsalter $M = 63,9 \pm 8,1$ Jahre; 13 Frauen), die fünf oder mehr SCD-Risikofaktoren aufwiesen, während die *low risk* Gruppe aus 16 Personen bestand (Durchschnittsalter $M = 55,4 \pm 5,8$ Jahre; 11 Frauen), die vier oder weniger SCD-Risikofaktoren erfüllten. Aufgrund unvollständiger Daten zur FER musste eine Person aus der *high risk* Gruppe ausgeschlossen werden, sodass diese Gruppe in der Analyse nur aus 24 Personen bestand.

Tabelle 10

Low Risk vs. High Risk Gruppenvergleich

	<i>Low Risk</i>		<i>High Risk</i>		<i>T</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
	<i>N</i>	<i>M (SD)</i>	<i>N</i>	<i>M (SD)</i>			
Karolinska Gesamt	16	24.44 (2.63)	25	22.33 (2.71)	2.446	32.983	.020*
Sortieren	16	35.44 (1.21)	24	32.76 (5.16)	2.491	27.969	.019*
Fragen	16	22.63 (0.72)	24	21.60 (1.78)	2.571	34.237	.015*
1st order	16	5.00 (0.00)	24	4.72 (0.68)	2.064	24.000	.050
2nd order	16	4.88 (0.34)	24	4.88 (0.33)	-.046	31.415	.963

Anmerkungen: HR = high risk. LR = low risk. N = Anzahl. M = Mittelwert. SD = Standardabweichung. T = Prüfgröße. df = Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz (2-seitig). Die Standardabweichung wurde auf zwei Dezimalstellen gerundet. * $p < .05$

Zum Vergleich der sozialen Kognition zwischen den Gruppen wurde ein Welch-Test durchgeführt. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Variablen Karolinska Gesamt, Sortieren und Fragen. In diesen Bereichen erzielten die Personen in der *high risk* Gruppe schlechtere Ergebnisse in der FER sowie in der ToM im Vergleich zur *low risk* Gruppe (vgl. Tabelle 10).

5. Diskussion

Diese Arbeit untersuchte den Einfluss verschiedener Risikofaktoren für die Entwicklung eines MCI oder einer Demenz auf die soziale Kognition bei Personen mit subjektiven Gedächtnisbeschwerden. Zusammenfassend zeigte sich, dass Personen mit SCD im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine ausgeprägtere depressive Symptomatik aufwiesen. Hinsichtlich der FER sowie der ToM ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der SCD- und der Kontrollgruppe – mit Ausnahme der Variable Sortieren, bei der die Kontrollgruppe überraschenderweise schlechter abschnitt.

Von den insgesamt neun betrachteten SCD-Risikofaktoren erfüllten die SCD-Personen im Durchschnitt knapp fünf. Eine höhere Anzahl erfüllter Risikofaktoren war mit geringeren Leistungen in mehreren kognitiven Domänen assoziiert – insb. im Bereich des episodischen Gedächtnisses (gemessen mittels FCSRT), der EF und der Sprachkompetenz. Bezüglich der sozialen Kognition zeigten die Korrelationsanalysen signifikante Zusammenhänge zwischen der Anzahl erfüllter SCD-Risikofaktoren und den Variablen Sortieren, Fragen sowie *1st order*. Auch hier galt: Je mehr Risikofaktoren erfüllt waren, desto schlechter fielen die Leistungen in den entsprechenden Testverfahren aus. Ein Gruppenvergleich zwischen Personen, die bestimmte SCD-Risikofaktoren erfüllten, und solchen ohne diese Faktoren verdeutlichte, dass insb. die episodische Gedächtnisleistung, das Alter sowie das Ausmaß der MTA entscheidende Einflussgrößen darstellen. In einer Regressionsanalyse bestätigten sich das episodische Gedächtnis und das Alter als die stärksten Prädiktoren für die soziale Kognition. Die Einteilung der Stichprobe in eine *high risk* Gruppe (≥ 5 erfüllte Risikofaktoren) und eine *low risk* Gruppe (< 5 Risikofaktoren) ergab, dass erstere sowohl in der FER als auch in der kognitiven ToM signifikant schlechtere Leistungen zeigte.

Insgesamt konnte somit die Hypothese bestätigt werden, dass Personen mit SCD und einer höheren Anzahl an SCD-Risikofaktoren schlechter in Tests zur sozialen Kognition abschneiden als solche mit weniger Risikofaktoren. Als stärkste Prädiktoren für die soziale Kognition wurden die episodische Gedächtnisleistung und das Alter identifiziert. Im Folgenden werden die Ergebnisse kritisch diskutiert und in den Kontext der aktuellen Forschungsliteratur eingeordnet.

Beim Vergleich der demografischen Daten von HC und Personen mit SCD fand sich nur beim GDS, einem Maß für Depressionen, ein signifikanter Unterschied. Ein GDS-Wert von > 11 war ein Ausschlusskriterium für die Stichprobe, sodass Personen mit einer manifesten schweren depressiven Symptomatik nicht an der Studie teilnahmen. Dennoch lag der Mittelwert bei Personen mit SCD signifikant höher als bei den gesunden Kontrollen, sodass eine milde klinisch depressive Symptomatik vorgelegen hat. Kritisch könnte man hier betrachten, dass ausschließlich der GDS-Fragebogen herangezogen wurde, welcher die für die Diagnose einer Depression relevanten ICD-10 Kriterien nur teilweise abdeckt. Jedoch ist die Durchführung des GDS zeitsparend und liefert gut quantifizierbare und bei den Analysen anwendbare Daten, was insgesamt von Vorteil ist. Die Tendenz zur Depressivität ist in Anbetracht der vorhandenen Studienlage nicht überraschend. So wurde bereits in zahlreichen Studien eine Assoziation von Depressionen und SCD gefunden (u.a. Blom et al., 2019; Brown et al., 2022; Lee et al., 2020). Da Depressionen jedoch auch Teil des prodromalen Demenz-Syndroms sein können, ist bisher nicht eindeutig geklärt, ob SCD und Depression deshalb zeitgleich auftreten oder ob sie in einer wechselseitigen Beziehung stehen (Cedres et al., 2019; Mendonça

et al., 2016). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass das Vorliegen einer Depression die Wahrscheinlichkeit einer Progression von SCD zu MCI erhöht (Liew, 2019). Auch scheint relevant zu sein, zu welchem Zeitpunkt die Depression begonnen hat. So haben Donovan et al. festgestellt, dass zum Zeitpunkt der Studie vorliegende affektive Symptome das klinische Fortschreiten eines SCD begünstigen. Dies war aber nicht bei Depressionen der Fall, die zwei Jahre vor Baseline vorlagen. Laut ihren Ergebnissen würden somit insb. neu aufgetretene affektive Symptome Indikatoren eines klinischen Progress sein (Donovan et al., 2014). Es gibt aber auch Studien, die den o.g. Ergebnissen widersprechen. So haben Desai et al. mittels einer Meta-Analyse gezeigt, dass zwar affektive Symptome in Form von Ängstlichkeit und Sorge, nicht aber depressive Symptomatik, das Progressionsrisiko bei SCD-Patient:innen erhöhen (Desai et al., 2021). Um die Ergebnisse besser einordnen zu können, wäre dementsprechend eine ausführlichere Datenerhebung in Hinblick auf die Symptomatik notwendig. Aufgrund dessen und der Tatsache, dass Depressionen ebenfalls kognitive Beeinträchtigungen wie Konzentrationsstörungen hervorrufen können, wurde eine klinisch relevante schwere depressive Symptomatik im Rahmen dieser Arbeit als Risikofaktor ausgeschlossen. Zukünftige Studien müssen zunächst den Zusammenhang zwischen Depressionen und SCD als Risikofaktoren für die Entwicklung einer AK genauer überprüfen, bevor eine erneute Bewertung erfolgen kann.

Im nächsten Schritt wurde die soziale Kognition der beiden Gruppen untersucht. Hier sollen zunächst die Ergebnisse der FER diskutiert werden: Bei den SCD-Patient:innen zeigten sich Defizite v.a. beim Erkennen der Emotionen Angst, Trauer und Ekel. Freude konnte hingegen am sichersten identifiziert werden. Bei Personen mit MCI und DAT wurde bereits in verschiedenen Studien eine Beeinträchtigung in der Emotionserkennungsleistung belegt (Bora & Yener, 2017; Elferink et al., 2015). Interessanterweise waren die Emotionen, die am meisten betroffen waren, ebenfalls Angst und Trauer, sowie Wut. Als mögliche Gründe wurden u.a. eine Hippocampus- als auch eine Amygdala-Atrophie, beides Bereiche des medialen Temporallappens, diskutiert. Diese Bereiche des Gehirns sind für die Erkennung von Angst und Trauer besonders relevant und gleichzeitig bei der AK sehr ausgeprägt von neurodegenerativen Veränderungen betroffen (Bora & Yener, 2017; Elferink et al., 2015). Dass diese Emotionen auch schon von Personen mit SCD erschwert wahrgenommen werden, könnte auf sehr frühe Beeinträchtigungen des medialen Temporallappens hindeuten. Letztlich ist aber v.a. der fehlende Vergleich der einzelnen Emotionen zu den HC limitierend. Ob die gefundenen Unterschiede – insb. bei den negativen Emotionen – signifikant sind, kann somit nicht ausreichend beurteilt werden. Ebenso sind die fehlenden Daten bzw. die fehlende Bildgebung zur MTA bei den HC limitierend. Man kann somit nicht vergleichen, ob die SCD-Gruppe bereits größere atrophische Veränderungen im Bereich des medialen Temporallappens zeigt, als die HC-Gruppe. Das Ergebnis, dass die SCD-Gruppe in der FER zwar schlechter abschneidet als die HC, dies jedoch nicht signifikant ist, kann durch die Literatur bestätigt werden: So erzielten bei Petschnig et al. Personen mit SCD geringere Werte in der FER als die Kontrollgruppe, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede (Pietschnig et al., 2016). Und auch in einer Arbeit von Chuang et al. wurden Defizite in der FER von Personen mit MCI und DAT gefunden (insb. bei Trauer), jedoch nicht bei Personen mit SCD im Vergleich zu gesunden, älteren Erwachsenen (Chuang et al., 2021). Hinsichtlich der ToM zeigte sich im Vergleich von den HC sowie den SCD-Patient:innen nur bei der Variable Sortieren ein signifikanter Gruppenunterschied. Die Kontrollgruppe schnitt dabei schlechter ab als Personen mit SCD. In zwei Metaanalysen zur ToM bei

Personen mit MCI konnte gezeigt werden, dass Betroffene mit MCI in ToM-Aufgaben deutlich schlechter abgeschnitten haben als gesunde Kontrollen (Bora & Yener, 2017; Morellini et al., 2022). Da sich SCD im Alzheimer-Kontinuum vor dem MCI-Stadium befindet, wäre also zu erwarten gewesen, dass etwaige Defizite im Sinne einer frühen Krankheitsmanifestation zunächst bei den Personen mit SCD auftreten würden und nicht bei der Kontrollgruppe. Diese These konnten Yildirim et al. bestätigen: In ihren Untersuchungen zur ToM schnitten Personen mit SCD besser ab als Personen mit MCI und diese wiederum besser als Personen mit einer Demenz-Diagnose. In der Untersuchung erfolgte jedoch kein Vergleich zu gesunden Kontrollen (Yildirim et al., 2020). Beeinträchtigungen der ToM wären weiterhin eher bei *2nd order* Aufgaben zu vermuten gewesen, da diese kognitiv anspruchsvoller sind, und nicht bei der vergleichsweise einfacheren Testvariabel Sortieren (Bora et al., 2016). Das o.g. Ergebnis war demnach nicht zu erwarten. Mögliche Erklärungen dafür wären, dass die gesunden Kontrollen durch die vermeintlich einfache Übung möglicherweise weniger aufmerksam und motiviert waren als die Personen mit SCD, die durch die Vorstellung im ZfG eine Möglichkeit sahen, ihre kognitive Gesundheit zu überprüfen und zu verbessern. Auch könnte es sein, dass die Stichprobe der HC zufällig eine Gruppe umfasst, die in dieser speziellen Aufgabe schlechter abschneidet als der Durchschnitt der Population. Da in der HC-Gruppe keine NPT durchgeführt wurde, kann weiterhin nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich in der Gruppe keine Person mit MCI befindet, welche die Testergebnisse verfälscht. Zuletzt spielt auch die Tagesform eine Rolle, möglicherweise waren die Kontrollpersonen durch äußere Faktoren (z.B. Stress und Müdigkeit) stärker beeinflusst als die Personen mit SCD. Aufgrund der begrenzten Studienlage zur ToM bei Personen mit SCD lässt sich letztlich keine eindeutige Aussage darüber treffen, ob dieses Ergebnis reproduzierbar ist und welche Gründe dafür verantwortlich sein könnten. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Befunde zu bestätigen und um potenzielle Ursachen besser verstehen zu können.

Eine Hypothese dieser Arbeit lautet, dass Personen mit SCD, die eine höhere Anzahl an Risikofaktoren für einen fortschreitenden kognitiven Abbau aufweisen (im Rahmen dieser Arbeit SCD-Risikofaktoren genannt), stärkere Beeinträchtigungen in der sozialen Kognition zeigen als SCD-Personen mit weniger Risikofaktoren. Zunächst wurde jedoch der generelle Einfluss der SCD-Risikofaktoren auf die Kognition geprüft. Die Ergebnisse zeigten signifikante Korrelationen zwischen der Anzahl der erfüllten SCD-Risikofaktoren sowie der semantischen Wortflüssigkeit, der phonematischen Wortflüssigkeit, dem LDST, dem TMT-A, dem TMT-B, der Wortliste Lernen und Abruf sowie Figuren Abruf. Die Korrelationen waren – bis auf den TMT-A – durchweg negativ, d.h. dass mit steigender Anzahl erfüllter SCD-Risikofaktoren haben die Leistungen in den genannten Tests abgenommen. Im TMT-A deutet die positive Korrelation auf eine längere Bearbeitungszeit und somit ebenfalls auf eine schlechtere Leistung hin. Die durch diese Testungen dargestellten kognitiven Domänen sind die episodische Gedächtnisleistung, die EF und die Sprache. Da die SCD-Risikofaktoren gezielt ausgewählt wurden, weil ihr Vorhandensein mit einer erhöhten Progressionsrate zu MCI oder Demenz einhergeht, liegt die Vermutung nahe, dass das Risiko einer dementiellen Entwicklung bei einer Häufung dieser Risikofaktoren ebenfalls steigt. In diesem Kontext ist es wenig überraschend, dass eine höhere Anzahl an SCD-Risikofaktoren mit einer stärkeren Beeinträchtigung eben der kognitiven Domänen einhergeht, die typischerweise auch bei der DAT betroffen sind. Durch diesen Zusammenhang kann somit v.a. die Validität der SCD-Risikofaktoren bestätigt werden.

Die Beeinträchtigungen der bei einer Alzheimer-Erkrankung betroffenen kognitiven Domänen treten meist einem zeitlichen Muster folgend auf. So zeigen sich zunächst Einschränkungen im episodischen Gedächtnis, gefolgt von Problemen in den EF, bevor sich schließlich Defizite in den Bereichen Sprache und perzeptiv-motorische Fähigkeiten bemerkbar machen (Perry & Hodges, 1999).

Insb. das episodische Gedächtnis galt dabei lange als das zentrale Diagnosekriterium der AK. Und auch in der aktuellen Diagnosestellung bleibt das amnestische Syndrom ein charakteristisches Kernmerkmal und stellt nach wie vor das am häufigsten berichtete Symptom dar (Moreau et al., 2013). Konkret ist das episodische Gedächtnis für das Erinnern spezifischer Ereignisse und Erfahrungen verantwortlich. Es gibt Hinweise darauf, dass erste Einschränkungen in diesen Bereichen bereits bei Personen mit SCD vorliegen können (Benito-León et al., 2010). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das SCD-Stadium per Definition dadurch gekennzeichnet ist, dass betroffene Personen noch keine testpsychologisch nachweisbaren Gedächtnisdefizite zeigen. Dies erschwert die Verfügbarkeit aussagekräftiger Studienergebnisse. Die Domäne EF beschreibt als Überbegriff alle kognitiven Prozesse, mit deren Hilfe Menschen ihr Verhalten und ihre Handlungen steuern und auf Umweltreize reagieren. Dazu gehören u.a. logisches Denken, Zielsetzung, Problemlösung, Multitasking und das Erlernen neuer Fähigkeiten. Diese Fähigkeiten zeigen sich bei der AK insb. aufgrund von degenerativen Prozessen im präfrontalen Cortex betroffen (Guarino et al., 2019). Bei Personen mit SCD ist die Datenlage zu den EF eher gering und widersprüchlich. In mehreren Studien wurden zwar Schwierigkeiten beim Lösen von Aufgaben zur EF angegeben, die Proband:innen schnitten in den Testungen jedoch normwertig ab (Chen et al., 2020; Rabin et al., 2006; Riverol et al., 2024). Riverol et al. sahen den Grund dabei in der „ätiologischen Heterogenität des klinischen Syndroms“, da der Frontallappen, dessen Schädigung ursächlich für exekutive Dysfunktionen ist, im frühen Alzheimer-Verlauf oft noch unbeeinträchtigt ist (Riverol et al., 2024). Andere Studien konnten bei Personen mit SCD hingegen sehr wohl einen Zusammenhang zwischen Defiziten der EF, positiven Biomarkern im Liquor, vermehrten zerebralen Amyloid Ablagerungen sowie niedrigeren Volumina im Hippocampus und in frontalen Hirnregionen darstellen (Pérez-Cordón et al., 2020; Van Harten et al., 2013). Valech et al. diskutierten sogar ein mögliches gemeinsames Auftreten von Beeinträchtigungen im Bereich der Domänen episodisches Gedächtnis und EF, wobei die EF aber aufgrund des Mitwirkens des normalen Alterns an Gedächtnisbeschwerden spezifischer für die Alzheimer-Pathologie sein könnten (Valech et al., 2017). Bei der Domäne Sprache folgt der Sprachabbau bei der AK einem hierarchischen Muster, wobei zuerst die zuletzt erlernten Sprachformen verloren gehen. Frühstadien (inkl. MCI) sind durch Wortfindungsstörungen (Anomie), Wiederholungen und Umschreibungen gekennzeichnet. Im Verlauf der Krankheit treten dann zunehmend semantische Fehler, Probleme mit der Sprachflüssigkeit sowie grammatikalische und syntaktische Schwierigkeiten bei komplexeren Satzbauten auf (Dimitriou et al., 2024). Bei Personen mit SCD konnten ebenfalls bereits Beeinträchtigungen in der Wortfindung, dem Abrufen von Wörtern sowie der verbalen Flüssigkeit nachgewiesen werden. Insgesamt stehen diese jedoch weniger im Fokus als Störungen des episodischen Gedächtnisses oder der EF (Benito-León et al., 2010; Nikolai et al., 2018).

Die o.g. Ergebnisse sind konsistent mit zahlreichen Studien, die seit der Einführung der SCDplus-Kriterien nach Jessen et al. (2014) einen Zusammenhang zwischen der Erfüllung dieser Kriterien sowie einer

reduzierten kognitiven Leistung aufgezeigt haben. Da die SCDplus-Kriterien ebenfalls als Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression gelten und sich einige davon mit den in dieser Arbeit untersuchten SCD-Risikofaktoren überschneiden, bieten sich die folgenden Arbeiten für einen Vergleich zum aktuellen Forschungsstand an. So zeigten z.B. Sánchez-Benavides et al., dass Personen mit mehr als drei erfüllten SCDplus-Kriterien über schlechtere kognitive Leistungen inkl. EF verfügten als SCD-Patient:innen, die keine oder weniger als drei SCDplus-Kriterien erfüllten (Sánchez-Benavides et al., 2018). Wolfgruber et al. fanden einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an erfüllten SCDplus-Kriterien, einem fortschreitenden kognitivem Abbau sowie dem Auftreten abnormaler Alzheimer-Biomarkern bei Menschen, deren Verwandte an einer DAT erkrankt sind (Wolfgruber et al., 2022). Und von Fernández-Blázquez et al. konnte gezeigt werden, dass SCDplus-Patient:innen häufiger zu MCI konvertieren als Personen mit SCD, die die Kriterien nicht erfüllen (18.9 % vs. 5.6% pro Jahr) (Fernández-Blázquez et al., 2016). Zudem gibt es eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2023, welche den Einfluss verschiedener SCD-Charakteristika auf den Verlauf der AK untersucht hat. Auch hier wurde der prädiktive Wert der Kombination dieser Merkmale für die Progression zu MCI und/oder Demenz unterstrichen. Die Autor:innen betonten dabei insb., dass die quantitative Anzahl der Risikofaktoren eine entscheidende Rolle für das Progressionsrisiko spielt. So wurde gezeigt, dass eine höhere Anzahl oder Häufigkeit von Symptomen – unabhängig von ihrem Typ – die prädiktive Aussagekraft des SCD-Konstrukts verstärkt. In Anlehnung an eine Studie von Lee et al. schätzen sie, dass jedes zusätzliche Symptom von 2 bis 10 das Risiko für die 5-Jahres-Inzidenz von Demenz um den Faktor 0,2 erhöht (Y. C. Lee et al., 2020; F. E. Robertson & Jacova, 2023).

Bis zu diesem Punkt lässt sich festhalten, dass es Hinweise darauf gibt, dass Personen mit SCD bereits leichte Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Domänen zeigen, die typischerweise im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung besonders stark betroffen sind. Weiterhin zeigten sich gerade in diesen Domänen bei Personen mit einem ausgeprägten Risikoprofil für einen fortschreitenden kognitiven Abbau deutliche Leistungsdefizite. Dies steht im Einklang mit dem aktuellen Stand der Forschung, der ebenfalls zeigt, dass insb. die quantitative Anzahl an Risikofaktoren einen wesentlichen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen mit SCD ausübt.

Im Folgenden soll der Fokus nun auf den Zusammenhängen zwischen den SCD-Risikofaktoren und der sozialen Kognition als kognitiver Domäne liegen. Diese wurde in den zuvor genannten Studien kaum berücksichtigt, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die soziale Kognition erst seit kurzer Zeit als mögliches diagnostisches Kriterium der Alzheimer-Krankheit in den wissenschaftlichen Diskurs Einzug gehalten hat. Ziel dieser Arbeit war es daher zu untersuchen, inwieweit sich die SCD-Risikofaktoren einzeln – und in Gesamtheit – auf die soziale Kognition auswirken. In den Analysen des Einflusses multipler SCD-Risikofaktoren auf die soziale Kognition zeigten sich dabei ähnliche Muster wie in den bisherigen Ergebnissen: Eine höhere Anzahl erfüllter SCD-Risikofaktoren korrelierte mit schlechteren Leistungen in den kognitiven ToM-Variablen Sortieren, Fragen und *1st order*. Bei der FER lagen die Ergebnisse zudem nur knapp unter der Signifikanzgrenze, was jedoch möglicherweise auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist. Weiterhin wurden die Personen mit SCD in eine *low risk* und eine *high risk* Gruppe eingeteilt. Auch dies diente dazu zu untersuchen, ob Personen mit einem höheren Risikoprofil, dargestellt durch das Vorliegen von fünf oder mehr SCD-Risikofaktoren, schlechtere Ergebnisse in der sozialen

Kognition aufweisen als solche mit weniger SCD-Risikofaktoren. Die Ergebnisse zeigten, dass Personen in der *high risk* Gruppe signifikant schlechter in beiden Bereichen der sozialen Kognition – sowohl in der FER (gemessen durch Karolinska Gesamt) als auch in der ToM (Fragen und Sortieren) – abgeschnitten haben als Personen aus der *low risk* Gruppe. Die Hypothese dieser Arbeit konnte also bestätigt werden. Die Ergebnisse waren dabei zu erwarten, da bereits in den zuvor diskutierten Korrelationsanalysen bei zunehmender Anzahl an erfüllten Risikofaktoren Beeinträchtigungen in den typischerweise betroffenen Domänen der AK nachgewiesen wurden. Die beobachteten Zusammenhänge im Bereich der sozialen Kognition folgen somit diesem Muster. Die Korrelationsanalysen zeigten insgesamt also über mehrere kognitive Domänen (episodisches Gedächtnis, EF, Sprache und soziale Kognition) hinweg signifikante Resultate. Dies könnte darauf hindeuten, dass die potentiell zugrunde liegenden Ursachen, z.B. neurodegenerative Vorgänge, eher globaler Natur sind und weniger domänenspezifisch.

Es bleibt jedoch hervorzuheben, dass das Hauptkriterium für eine SCD-Diagnose weiterhin darin besteht, dass **keine** objektivierbaren Gedächtnisprobleme vorliegen. So waren die Testwerte der sozialen Kognition der SCD-Patient:innen generell auf einem Niveau mit denen der HC. Die o.g. Ergebnisse ermöglichen es jedoch, innerhalb der SCD-Kohorte Personen mit einem größeren Risikoprofil als andere zu identifizieren und somit solche herauszufiltern, bei denen die Gedächtnisprobleme womöglich tatsächlich aufgrund eines neurodegenerativen Prozesses bedingt sind. Die Einteilung in die *low risk* und *high risk* Gruppen stellt dabei ein nützliches Tool für den klinischen Alltag dar, da somit eine Anzahl an Risikofaktoren definiert wurde, bei welcher von einem erhöhten Progressionsrisiko auszugehen ist. Dies könnte z.B. im Rahmen einer Screeningmethode verwendet werden. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass die soziale Kognition als gleichwertige diagnostische Domäne neben Bereichen wie episodischer Gedächtnisleistung, exekutiven Funktionen und Sprache betrachtet werden kann. Dadurch wird die Bedeutung der sozialen Kognition als neues Diagnosekriterium der AK weiter gestärkt.

Zur Beantwortung der zweiten Hypothese wurde untersucht, welche SCD-Risikofaktoren im Vergleich untereinander den größeren Einfluss auf die soziale Kognition ausüben. Dazu wurden zunächst Gruppenvergleiche durchgeführt, in welchen die soziale Kognition von Personen, die die SCD-Risikofaktoren erfüllen, mit der von Personen, die diese nicht erfüllen, verglichen wurde. Die Analysen zeigten, dass insb. die MTA, gemessen anhand des MTA-Scores, einen großen Einfluss auszuüben scheint: SCD-Patient:innen mit höheren MTA-Scores erzielten in gleich drei ToM-Variablen (Sortieren, Fragen, *1st order*) signifikant schlechtere Ergebnisse als SCD-Patient:innen mit niedrigeren MTA-Scores. Danach folgt der FCSRT, welcher einen signifikanten Einfluss auf die ToM-Variable *1st order* sowie auf die FER – dargestellt durch den KDEF – hat. Zuletzt zeigten zwei SCD-Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf nur je eine Variable: ein Alter von über 60 Jahren auf die ToM-Variable Sortieren und eine Beschwerdedauer von über 2 Jahren auf die ToM-Variable *1st order*. Während die beiden letztgenannten Risikofaktoren Teil der SCDplus-Kriterien sind, werden sowohl der MTA-Score als auch der die episodische Gedächtnisleistung nicht explizit in den SCDplus-Kriterien erwähnt. Sie scheinen dabei jedoch einen relevanten Einfluss auf die Leistungen der sozialen Kognition zu haben. Im Folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen einer MTA und der episodischen Gedächtnisleistung auf die soziale Kognition bei Personen mit SCD eingeordnet werden.

Der Zusammenhang zwischen einer Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens und der AK wurde schon vielfach untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass der MTA-Score signifikant mit einer Demenz-Diagnose im Krankheitsverlauf korreliert. Zudem ließen sich anhand des MTA-Scores aMCI- und DAT-Patient:innen identifizieren, von anderen Personen mit kognitiven Einschränkungen abgrenzen und die Wahrscheinlichkeit einer Progression von kognitiv uneingeschränkten Personen hin zu einer MCI- und zuletzt DAT-Erkrankung voraussagen (Duara et al., 2008; Korf et al., 2004; Wahlund et al., 2000). Wang et al. fassten 2020 die vorliegende Datenlage zur Bildgebung bei Personen mit SCD zusammen. Dabei zeigten sich sehr unterschiedliche Ergebnisse: Während in einige Studien bei Baseline und im Verlauf reduzierte Hippocampus-Volumina gefunden wurden, konnten in anderen Studien keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden (Wang et al., 2020). Dies konnte auch von Arrondo et al. in einem weiteren Review aus dem Jahr 2022 bestätigt werden, wo die Datenlage zum Volumen der grauen Hirnsubstanz analysiert wurde. Während die eine Hälfte der untersuchten Studien keine Unterschiede zwischen SCD und HC fanden, fand die andere Hälfte atrophische Veränderungen v.a. im Bereich des rechten Hippocampus (Arrondo et al., 2022). Diese Veränderungen wurden in einer anderen Meta-Analyse auch bei Personen mit MCI und DAT beobachtet (Shi et al., 2009). Während Wang et al. die o.g. Unterschiede auf die „Heterogenität des SCD-Konzeptes“ zurückführten, wurden als andere Gründe auch die unterschiedliche Beurteilung und Auswertung der Bildgebungen diskutiert. Während in manchen Studien z.B. automatisierte Volumen-Messungen verwendet werden, nutzen andere manuelle Verfahren, z.B. den auch in dieser Arbeit beschriebenen MTA-Score. Van Rooden et al. konnten bspw. atrophische Veränderungen nur mittels MTA-Score nachweisen und nicht mittels automatisierter Volumenmessung. Sie nannten den MTA-Score deswegen als möglicherweise sensitiveres Tool zur Erkennung früher Alzheimer-typischen zerebralen Veränderungen. Als Grund dafür gaben sie die „beobachtete Überschätzung und Altersverzerrung der automatischen Hippocampus-Abgrenzungsinstrumente im Vergleich zur manuellen Segmentierung“ an (Van Rooden et al., 2018). Auch in der Arbeit von Arrondo et al. wurden die unterschiedlichen Messmethoden kritisiert. Es wurde z.B. die „Heterogenität der anatomischen Definitionen und Richtlinien zur Rückverfolgung“ bei Verwendung der manuellen Methoden genannt. Automatische Verfahren seien hingegen zeitsparender und günstiger, es müssten jedoch größere Stichproben vorliegen um die Technik zu validieren (Arrondo et al., 2022). Beide Verfahren scheinen somit Vor- und Nachteile zu haben und es scheint noch nicht klar zu sein, welches Verfahren zu bevorzugen ist. Unabhängig von der Messmethode konnte jedoch mehrfach gezeigt werden, dass eine vorliegende MTA bei Personen mit SCD mit einem höheren Progressionsrisiko zu einem MCI oder einer Demenz korreliert. Auch konnten bei einer ausgeprägten Atrophie öfters positive Alzheimer-Biomarker nachgewiesen werden (Jarholm et al., 2023; Mårtensson et al., 2020).

Zusammengefasst scheint noch nicht klar zu sein, ob bei Personen mit SCD bereits leichte atrophische Veränderungen im Bereich des medialen Temporallappens vorliegen oder nicht. In dieser Arbeit fanden sich im Mittel normwertige MTA-Scores bei der SCD-Gruppe, trotzdem zeigte sich die Leistung der sozialen Kognition bei Personen, wo eine MTA vorlag, vermindert. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte in den anatomischen Gegebenheiten und der Bedeutung des Hippocampus und der Amygdala für verschiedene kognitive Prozesse, insb. dem episodischen Gedächtnis, liegen. Dass auch die soziale Kognition betroffen ist, könnte mit der Rolle der Amygdala im Emotionserkennungs- und Verarbeitungsprozess

zusammenhängen (Bejanin et al., 2017). Dies soll später nochmals genauer erläutert werden. Insgesamt gibt es aber bis dato kaum Arbeiten, welche sich näher mit den Zusammenhängen zwischen MTA und sozialer Kognition im Rahmen der AK auseinandergesetzt haben. Mehr Evidenz liegt z.B. für soziale Beeinträchtigungen und funktionelle Anomalien im Rahmen der frontotemporalen Demenz (FTD) vor. Gründe dafür liegen sicherlich darin, dass auffälliges Sozialverhalten insb. durch Veränderungen des Frontallappens bedingt ist und somit aufgrund der neuroanatomischen Korrelationen eins der Hauptsymptome der FTD ist (Magno et al., 2022). Während dies schon lange bekannt ist, ist das Konzept der sozialen Kognition im Rahmen der AK jedoch – wie bereits ausgeführt – eher neu und bedarf zukünftig noch mehr Erforschung. Es bleibt somit unklar, ob die MTA eine spezifische Rolle in der Pathogenese der sozialen Kognition spielt oder ob sie nur globale kognitive Degenerationsprozesse widerspiegelt, welche wiederum reduzierte Leistungen in der sozialen Kognition bedingen. Die Verwendung des MTA-Scores als Risikofaktor für einen weiteren kognitiven Abbau scheint insgesamt aber von Vorteil, da die Erhebung einfach, nicht invasiv und im Rahmen der Basisdiagnostik durchführbar ist. Ein Nachteil stellt jedoch die o.g. Problematik der Messmethode dar, welche durch weitere Untersuchungen weiter evaluiert und optimiert werden sollte, damit zukünftig möglichst homogene Ergebnisse darstellbar sind.

Neben dem MTA zeigt die episodische Gedächtnisleistung einen signifikanten Einfluss auf die soziale Kognition. Zwischen der episodischen Gedächtnisleistung und der sozialen Kognition, insb. der kognitiven ToM, konnten verschiedene Zusammenhänge nachgewiesen werden (Moreau et al., 2013). Zur genaueren Untersuchung dieser Assoziationen wurden fMRT-Studien durchgeführt, die die Hirnaktivität bei unterschiedlichen mentalen Prozessen analysierten. Diese Studien ergaben, dass beim autobiografischen Denken (ein Bestandteil des episodischen Gedächtnisses) sowie bei der ToM Überschneidungen in den aktivierten Gehirnregionen zu beobachten waren. Konkret bedeutet dies, dass bei Erinnerungen an vergangene Erlebnisse Strukturen in der Mittellinie und im medialen Temporallappen aktiv wurden, während die ToM laterale temporale und parietale Regionen aktivierte. Die Autor:innen vermuteten aufgrund dessen, dass das Gehirn vergangene Erfahrungen nutzt, um sich zukünftige Perspektiven und Ereignisse vorzustellen, die sich aus der aktuell vorliegenden Situation ergeben (Buckner & Carroll, 2007; Spreng & Grady, 2010). Da für die Anwendung der ToM somit ein intaktes episodisches Gedächtnis notwendig wäre, würde dies bedeuten, dass Defizite in der ToM im Krankheitsverlauf parallel zu Defiziten im episodischen Gedächtnis auftreten würden.

Bei der FER anhand von Gesichtsausdrücken sind ähnliche Hirnregionen aktiv. So verarbeiten spezialisierte visuelle Bereiche im ventralen occipito-temporalen Kortex die Gesichtsinformationen. Darüber hinaus umfasst das Netzwerk den vorderen Temporallappen, der Informationen über bekannte Personen abruf, die Amygdala, die emotionale Reaktionen auf Gesichter erzeugt, und präfrontale Regionen, die die Kontrolle und Interpretation des Erkennungsprozesses übernehmen (Rapcsak, 2019). Die Amygdala ist dabei sowohl für die FER als auch für die Funktion des episodischen Gedächtnisses relevant, da sie dafür sorgt, dass emotional aufgeladene Erlebnisse besser im Gedächtnis verankert werden. Indem sie emotionale Reize stärker hervorhebt, beeinflusst sie zudem sowohl die Gedächtniskodierung als auch den Abruf von Erinnerungen. Die Amygdala befindet sich im MTA und steht in enger Beziehung zum Hippocampus (McGaugh, 2004).

Zusammenfassend bestehen also komplexe neuroanatomische Verbindungen zwischen der episodischen Gedächtnisleistung und der sozialen Kognition, die insb. den medialen Temporallappen als Region umfassen, welcher weiterhin den Hippocampus und die Amygdala einschließt. Diese Verbindungen könnten auch einen Erklärungsansatz dafür liefern, warum der MTA-Score einen Einfluss auf die soziale Kognition ausübt. So wäre es bspw. denkbar, dass eine MTA (einschließlich atrophischer Veränderungen des Hippocampus) zu Einschränkungen im episodischen Gedächtnis führt, was wiederum eine verminderte ToM zur Folge haben könnte. Mögliche atrophische Veränderungen der Amygdala könnten hingegen reduzierte Fähigkeit zur FER nach sich ziehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen diese Hypothesen, da gezeigt werden konnte, dass sowohl der MTA-Score als auch die episodische Gedächtnisleistung die soziale Kognition beeinflussen. Auch dies deutet – trotz testpsychologisch normaler Leistungen – wieder auf eine bereits früh vorliegende leichte Beeinträchtigung komplexer neuronaler Strukturen bei Personen mit SCD hin.

In einem weiteren Schritt wurde analysiert, inwiefern die SCD-Risikofaktoren tatsächlich als Prädiktoren für die Leistung in der sozialen Kognition fungieren: Die Regressionsanalysen zeigten, dass der FCSRT signifikant mit der FER assoziiert war, während sich das Alter zum Testzeitpunkt als signifikanter Prädiktor für die ToM-Variablen Sortieren und Fragen erwies. Bereits im Gruppenvergleich hatte sich das Alter als signifikanter Einflussfaktor auf die Variable Sortieren gezeigt. Der FCSRT als Maß für die episodische Gedächtnisleistung und die möglichen Zusammenhänge zur sozialen Kognition wurde im vorherigen Abschnitt bereits ausführlich beschrieben. In der Regression zeigte sich die episodische Gedächtnisleistung nun nur für die FER relevant und nicht für die ToM. Bleibt man bei den neuroanatomischen Erklärungsansätzen des vergangenen Abschnittes, würde dies die bisher aufgestellten Vermutungen zum Zusammenhang von episodischer Gedächtnisleitung und ToM eher widerlegen, während die Verbindungen zur Emotionsverarbeitung und -erkennung möglicherweise doch größer sind als bisher angenommen. Aufgrund der begrenzten Studienlage zu diesem Thema bei Personen mit SCD bleiben die genauen Zusammenhänge jedoch noch unklar und weitergehende Untersuchungen sind erforderlich.

Hinsichtlich des Themas Alter und soziale Kognition hat eine Metaanalyse von Sandoz et al. aus dem Jahr 2014 die bis dato vorliegende Studienlage zusammengefasst und herausgefunden, dass in der Mehrheit der untersuchten Studien die Zielgruppen (u.a. gesunde ältere Menschen) schlechter in den ToM-Aufgaben abgeschnitten haben als die jeweilige Kontrollgruppe. Die Autor:innen haben dabei geschlussfolgert, dass der Rückgang der ToM-Fähigkeiten bei Personen im höheren Lebensalter, aber auch bei Personen mit einer möglichen AK, überwiegend auf primäre kognitive oder exekutive Defizite zurückzuführen ist anstatt auf eine spezifische Beeinträchtigung der ToM (Sandoz et al., 2014). Und auch in einer neueren Metanalyse von Roheger et al. aus dem Jahr 2022 wurde gezeigt, dass die FER- und ToM-Beeinträchtigungen im Alter sowie über das Alzheimer-Kontinuum hinweg zunehmen, und dass jüngere Personen signifikant bessere Leistungen in der FER und ToM gezeigt haben als ältere Personen (Roheger et al., 2022).

Das Ergebnis, dass das Alter ein prädiktiver Faktor für die soziale Kognition ist, war somit zu erwarten, da wie von den genannten Studien beschrieben, die Fähigkeit zur sozialen Kognition mit dem Alter abnimmt. Es ist somit naheliegend, dass ältere Personen mit SCD auch größere Defizite in der sozialen Kognition aufweisen als jüngere Personen mit SCD. Es bleibt jedoch unklar, ob es sich dabei um generelle Phänomene

eines normalen Alterungsprozesses handelt oder bei Personen mit SCD die beobachteten Defizite größer sind als bei „gesunden“ Personen der gleichen Altersgruppe. In den deskriptiven Untersuchungen wurde zwar gezeigt, dass die SCD-Patient:innen und HC keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer sozialen Kognition aufweisen (die HC-Gruppe schnitt bei der ToM-Variabel Sortieren sogar schlechter ab), die Regressionsanalyse wurde jedoch nur bei der SCD-Gruppe durchgeführt. Somit kann man nicht ausschließen, dass sich bei den gesunden Proband:innen mit fortschreitendem Alter ähnliche Ergebnisse zeigen würden.

Abschließend konnten keine Studien identifiziert werden, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung befassen haben und ebenfalls den Einfluss von SCD-Charakteristika auf die soziale Kognition untersucht haben. So gibt es laut Robertson & Jacova nur zwei Studien, im Rahmen von Arbeiten zu SCD-Risikofaktoren und klinischen Outcomes Gedächtnis- und Multi-Domänen-Beschwerden miteinander verglichen haben (F. E. Robertson & Jacova, 2023). Die erste Arbeit von Sabatini et al. prüfte die globale Kognition mithilfe des CAMCOG-Tests, dieser Test erfasst jedoch keine Aspekte der sozialen Kognition (Sabatini et al., 2022). Und in einer Arbeit von Van Harten et al. wurde mit dem ECOG 39-Item Test gearbeitet, einem Test der zwar multiple Domänen, aber ebenfalls keine soziale Kognition abbildet (van Harten et al., 2018). In Anbetracht dessen können die Befunde, dass das episodische Gedächtnis und das Alter die aussagekräftigsten Prädiktoren der sozialen Kognition sind, nicht direkt mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Im Vergleich zu den anderen analysierten Risikofaktoren – Sorgen, Dauer, Verwandte 1. Grades, MTA und FAZEKAS – und unter Berücksichtigung möglicher Zusammenhänge mit normalen und pathologischen neurodegenerativen Alterungsprozessen, erscheinen die Ergebnisse der Regressionsanalyse jedoch als sinnvoll und gut in den Krankheitsverlauf integrierbar. Gerade weil das episodische Gedächtnis typischerweise die zuerst betroffene kognitive Domäne bei der Alzheimer-Krankheit ist, erscheint es naheliegend, dass es auch als prädiktiver Faktor für eine nachfolgend beeinträchtigte Domäne wie die soziale Kognition wirkt. Beim Risikofaktor Alter sollten in zukünftigen Untersuchungen jedoch differentialdiagnostisch normale Alterungsprozesse beachtet und ausgeschlossen werden.

Die Hypothese dieser Arbeit, wonach Personen mit SCD, die eine höhere Anzahl an Risikofaktoren aufweisen, schlechtere Leistungen in der sozialen Kognition zeigen als jene mit weniger Risikofaktoren, konnte bestätigt werden. Daraus ergeben sich mehrere Implikationen:

1. Die soziale Kognition wird in ihrer Funktion als neues diagnostisches Kriterium der AK gestärkt, insb. im Vergleich zu bereits etablierten kognitiven Domänen wie der episodischen Gedächtnisleistung.
2. Innerhalb einer bereits vulnerablen Gruppe – nämlich Personen mit SCD – können Subgruppen mit einem nochmals erhöhten Risiko für eine neurodegenerative Erkrankung besser identifiziert werden. Diese Erkenntnis könnte im Rahmen von Früherkennungstools klinisch nutzbar gemacht werden.
3. Die Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass bei Personen mit SCD und hohem Risikoprofil bereits subtile Beeinträchtigungen in komplexen neuroanatomischen Netzwerken bestehen. Dies geschieht offenbar zu einem Zeitpunkt, an dem testpsychologisch noch keine klassischen kognitiven Defizite nachweisbar sind. Hier besteht ein erhöhter Forschungsbedarf hinsichtlich der zugrunde liegenden Mechanismen.

Der Vorteil dieses Risikofaktoren-basierten Ansatzes liegt darin, dass für die Datenerhebung lediglich eine Anamnese, eine NPT sowie eine Bildgebung notwendig wären – alles standardisierte, nicht-invasive, kostengünstige und zeitsparende Diagnostikverfahren. Personen mit SCD und erhöhtem Risikoprofil könnten dann gezielt von speziellen Präventionsmaßnahmen und nicht-medikamentösen Therapien profitieren. Dazu zählen bspw. ein Training sozialer Kompetenzen, kognitives Training, intensive sozialpsychologische Beratung oder eine psychotherapeutische Begleitung, um die Patient:innen bestmöglich auf eine potenzielle Verschlechterung ihres Zustands vorzubereiten. Auch für Angehörige wäre dies von großem Nutzen, da frühzeitig weiterführende Maßnahmen wie die Organisation von Heim- oder Pflegeplätzen sowie anderweitige unterstützenden Dienstleistungen in die Wege geleitet werden könnten. Zudem wären bei Betroffenen ggf. engmaschigere Kontrollen sinnvoll, um einen Übergang ins MCI-Stadium frühzeitig zu erkennen und weiterführende diagnostische Maßnahmen (z.B. eine Lumbalpunktion) durchzuführen, um anschließend über medikamentöse Behandlungsoptionen zu entscheiden. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit ließe sich z.B. ein Fragebogen für die klinische Praxis entwerfen, um o.g. Personen mit einem höheren Risikoprofil einfach und schnell, auch außerhalb von Kliniken der Maximalversorgung – z.B. beim Hausarzt – identifizieren zu können. Als Cut-off ließe sich bspw. der in dieser Arbeit verwendete Schwellenwert von fünf oder mehr Risikofaktoren heranziehen, der anschließend in entsprechenden Analysen validiert werden könnte. Außerdem könnte überlegt werden, die verschiedenen Risikofaktoren unterschiedlich zu gewichten, da sich in den Untersuchungen gezeigt hat, dass die MTA, die episodische Gedächtnisleistung und das Alter als besonders einflussreiche und prädiktive Faktoren gelten. Ein solcher Ansatz könnte in der klinischen Praxis helfen, das Fortschreiten der Erkrankung effektiver zu überwachen und entsprechend anzupassen.

Als Limitationen dieser Arbeit sind – wie bereits erwähnt – die fehlenden NPT- und MRT-Daten der gesunden Kontrollen zu nennen. Darüber hinaus ist die Stichprobengröße von 41 Proband:innen eher gering, was die externe Validität der Studie einschränkt und die statistische Power reduziert. Angesichts der schwierigen Rekrutierung der Proband:innen sowie der strengen Ausschlusskriterien (z.B. das akute Vorhandensein einer psychischen Erkrankung) wären zukünftige Studien in Zusammenarbeit mit weiteren Gedächtnisambulanzen wünschenswert, um eine größere Studienpopulation zu erreichen. Zudem stellt die begrenzte Forschungslage zur sozialen Kognition im Bereich des SCD eine Einschränkung dar, da viele Zusammenhänge noch unklar sind und erst noch erforscht werden müssen. Dies betrifft sowohl die Neuheit des SCD-Konzepts als auch die relative Neuheit der sozialen Kognition als diagnostische Domäne der AK. So zeigt ein von Robertson und Jacova durchgeführtes *Systematic Review*, dass die Heterogenität in den Definitionen und Messansätzen des SCD-Konzepts – von einzelnen Fragen bis hin zu Skalen, die unterschiedliche kognitive Bereiche mit variierenden Bezugsrahmen abdecken – die „Zusammenführung von Ergebnissen und die Ableitung allgemeiner Muster“ erheblich erschwert (F. E. Robertson & Jacova, 2023). Dieses Problem zeigt sich ähnlich auch in Form der unterschiedlichen Mess- und Testmethoden, welche zur Prüfung der MTA sowie der ToM verwendet werden. Die Ergebnisse könnten daher in Bezug auf ihre Reproduzierbarkeit und Überprüfbarkeit eingeschränkt sein. So kann der MTA-Score z.B. erst als verlässliches Tool genutzt werden, sobald eine standardisierte Befunderhebung durchgeführt wird. Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass als Testmethoden zur Prüfung der ToM der *Theory of Mind*

Picture Story Task ausgewählt wurde. Dieser prüft jedoch hauptsächlich die kognitive, und nicht die affektive ToM (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006). Damit können die Ergebnisse, dass sich das Erfüllen einer Vielzahl von SCD-Risikofaktoren negativ auf die soziale Kognition auswirkt, nur bedingt auf den Teilbereich der affektiven ToM übertragen werden und sollten diesbezüglich nicht überinterpretiert werden. Und zuletzt wurden aus verschiedenen Gründen keine Biomarkerdaten erhoben (vgl. Methodik). Daher ist eine Überprüfung der Alzheimer-Pathologie nicht möglich, und die ätiologische Einordnung des SCD bleibt auf Basis der vorliegenden Ergebnisse spekulativ.

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, welchen Einfluss bestimmte Risikofaktoren für die Progression zu einem MCI oder einer Demenz auf die soziale Kognition bei Personen mit SCD zeigen. Es konnte dabei nachgewiesen werden, dass eine hohe Anzahl der im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Risikofaktoren – insb. das Vorliegen von fünf oder mehr – bei Personen mit SCD mit schlechteren Leistungen in der sozialen Kognition assoziiert sind. Besonders interessant für zukünftige Untersuchungen sind dabei die episodische Gedächtnisleistung als prädiktiver Faktor der FER sowie das Alter als prädiktiver Faktor der ToM. Es bedarf jedoch einer tiefergehenden Untersuchung, inwiefern die verschiedenen Domänen miteinander neuroanatomisch verknüpft sind und in welchem Ausmaß normale Alterungsprozesse eine Rolle spielen. Die Ergebnisse unterstreichen aber bereits jetzt die Bedeutung der sozialen Kognition als potenzielles Diagnosekriterium für frühe Stadien der DAT und eröffnen Ansätze zur Früherkennung, etwa durch die Entwicklung eines spezifischen Risikofragenbogens. Limitierend sind u.a. die kleine Stichprobengröße und die begrenzte Forschungslage.

6. Literaturverzeichnis

- Abdulrab, K., & Heun, R. (2008). Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *European Psychiatry*, 23(5), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.02.004>
- Al-Janabi, O. M., Panuganti, P., Abner, E. L., Bahrani, A. A., Murphy, R., Bardach, S. H., Caban-Holt, A., Nelson, P. T., Gold, B. T., Smith, C. D., Wilcock, D. M., & Jicha, G. A. (2018). Global Cerebral Atrophy Detected by Routine Imaging: Relationship with Age, Hippocampal Atrophy, and White Matter Hyperintensities. *Journal of Neuroimaging*, 28(3), 301–306. <https://doi.org/10.1111/jon.12494>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- 2020 Alzheimer's disease facts and figures. (2020). *Alzheimer's & Dementia*, 16(3), 391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- Alzheimer Europe. (2019). *Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe*. https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf
- Arendt, T. (1999). Die neurobiologischen Grundlagen der Alzheimer-Krankheit. *Deutsche Alzheimer Gesellschaft*, 1–2.
- Arrondo, P., Elía-Zudaire, Ó., Martí-Andrés, G., Fernández-Seara, M. A., & Riverol, M. (2022). Grey matter changes on brain MRI in subjective cognitive decline: a systematic review. *Alzheimer's Research and Therapy*, 14(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01031-6>
- Asaro, A., Carlo-Spiwok, A. S., Malik, A. R., Rothe, M., Schipke, C. G., Peters, O., Heeren, J., & Willnow, T. E. (2020). Apolipoprotein E4 disrupts the neuroprotective action of sortilin in neuronal lipid metabolism and endocannabinoid signaling. *Alzheimer's and Dementia*, 16(9), 1248–1258. <https://doi.org/10.1002/alz.12121>
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific american*, 225(2), 82-91. <https://www.jstor.org/stable/24922803>
- Bailey, P. E., Henry, J. D., & Von Hippel, W. (2008). Empathy and social functioning in late adulthood. *Aging and Mental Health*, 12(4), 499–503. <https://doi.org/10.1080/13607860802224243>
- Bak, P. M. (2019). Wie entstehen Emotionen? *Lernen, Motivation und Emotion : Allgemeine Psychologie II - das Wichtigste, prägnant und anwendungsorientiert* (pp. 165–175). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-59691-3_12
- Barkhof, F., Hazewinkel, M., Binnewijzend, M., & Smithuis, R. (2022, March 3). *Dementia – Role of MRI*. The Radiology Assistant. <https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/dementia/role-of-mri>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2009). *Beck Depressions-Inventar Revision (BDI-II, dt. Version: M.*

Hautzinger, F. Keller & C. Kühner, 2. Aufl.). Pearson Assessment & Information GmbH.

- Bejanin, A., Chételat, G., Laisney, M., Pélerin, A., Landeau, B., Merck, C., Belliard, S., de La Sayette, V., Eustache, F., & Desgranges, B. (2017). Distinct neural substrates of affective and cognitive theory of mind impairment in semantic dementia. *Social Neuroscience*, 12(3), 287–302. <https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1168314>
- Benedictus, M. R., Van Harten, A. C., Leeuwis, A. E., Koene, T., Scheltens, P., Barkhof, F., Prins, N. D., & Van Der Flier, W. M. (2015). White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. *Stroke*, 46(9), 2661–2664. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009475>
- Benito-León, J., Mitchell, A. J., Vega, S., & Bermejo-Pareja, F. (2010). A population-based study of cognitive function in older people with subjective memory complaints. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 159–170. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100972>
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination* (2. Aufl.). AJA Associates.
- Bessi, V., Balestrini, J., Bagnoli, S., Mazzeo, S., Giacomucci, G., Padiglioni, S., Piaceri, I., Carraro, M., Ferrari, C., Bracco, L., Sorbi, S., & Nacmias, B. (2020). Influence of apoe genotype and clock t3111c interaction with cardiovascular risk factors on the progression to alzheimer's disease in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment patients. *Journal of Personalized Medicine*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/jpm10020045>
- Bessi, V., Mazzeo, S., Padiglioni, S., Piccini, C., Nacmias, B., Sorbi, S., & Bracco, L. (2018). From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's Disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment, Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(4), 1523–1535. <https://doi.org/10.3233/JAD-171180>
- Blom, K., Koek, H. L., Zwartbol, M. H. T., van der Graaf, Y., Kesseler, L., Biessels, G. J., Geerlings, M. I., Grobbee, D. E., Rutten, G. E. H. M., Visseren, F. L. J., de Borst, G. J., Kappelle, L. J., Leiner, T., & Doevendans, P. A. (2019). Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiology of Aging*, 84, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011>
- Bohlken, J., von Stillfried, D., & Schulz, M. (2020). Prävalenz von leichten kognitiven Störungen und Demenzen in der ambulanten Routineversorgung in Deutschland 2009–2016. *Psychiatrische Praxis*, 47(1), 16–21.
- Bora, E., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Meta-Analysis of Facial Emotion Recognition in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(4), 205–211. <https://doi.org/10.1177/0891988716640375>
- Bora, E., & Yener, G. G. (2017). Meta-Analysis of Social Cognition in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(4), 206–213. <https://doi.org/10.1177/0891988717710337>
- Brickman, A. M., Zahodne, L. B., Guzman, V. A., Narkhede, A., Meier, I. B., Griffith, E. Y., Provenzano, F. A., Schupf, N., Manly, J. J., Stern, Y., Luchsinger, J. A., & Mayeux, R. (2015). Reconsidering harbingers of dementia: Progression of parietal lobe white matter hyperintensities predicts Alzheimer's disease incidence. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.019>
- Brown, M. J., Hill, N. L., & Haider, M. R. (2022). Age and gender disparities in depression and subjective

- cognitive decline-related outcomes. *Aging and Mental Health*, 26(1), 48–55. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1861214>
- Brüne, M. (2003). Social Cognition and Behaviour in Schizophrenia. *The Social Brain*, 277–313. <https://doi.org/10.1002/0470867221.ch13>
- Brüne, M., & Brüne-Cohrs, U. (2006). Theory of mind—evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(4), 437–455. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.08.001>
- Buckley, R. F., Maruff, P., Ames, D., Bourgeat, P., Martins, R. N., Masters, C. L., Rainey-Smith, S., Lautenschlager, N., Rowe, C. C., Savage, G., Villemagne, V. L., & Ellis, K. A. (2016). Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 12(7), 796–804. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.013>
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.11.004>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). (2020). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021. *Psychiatrische Praxis*, 47(1), 16–21. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>
- Buschke, H. (1984). Cued Recall in Amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433–440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>
- Calabrese, P., & Markowitsch, H. (2013). *Kognitive Störungen in Neurologie und Psychiatrie*. Hippocampus Verlag.
- Calvo, M. G., Nummenmaa, L., & Averó, P. (2008). Visual search of emotional faces: Eye-movement assessment of component processes. *Experimental Psychology*, 55(6), 359–370. <https://doi.org/10.1027/1618-3169.55.6.359>
- Caselli, R. J., Chen, K., Locke, D. E. C., Lee, W., Roontiva, A., Bandy, D., Fleisher, A. S., & Reiman, E. M. (2014). Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons. *Alzheimer's and Dementia*, 10(1), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.003>
- Cedres, N., Machado, A., Molina, Y., Diaz-Galvan, P., Hernández-Cabrera, J. A., Barroso, J., Westman, E., & Ferreira, D. (2019). Subjective Cognitive Decline below and above the Age of 60: A Multivariate Study on Neuroimaging, Cognitive, Clinical, and Demographic Measures. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(1), 295–309. <https://doi.org/10.3233/JAD-180720>
- Chen, S., Xu, W., Xue, C., Hu, G., Ma, W., Qi, W., Dong, L., Lin, X., & Chen, J. (2020). Voxelwise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline Using Activation Likelihood Estimation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 77(4), 1495–1512. <https://doi.org/10.3233/JAD-200659>
- Chuang, Y. C., Chiu, M. J., Chen, T. F., Chang, Y. L., Lai, Y. M., Cheng, T. W., & Hua, M. S. (2021). An Exploration of the Own-Age Effect on Facial Emotion Recognition in Normal Elderly People and Individuals with the Preclinical and Demented Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(1), 259–269. <https://doi.org/10.3233/JAD-200916>
- Counts, S. E., Ikonomic, M. D., Mercado, N., Vega, I. E., & Mufson, E. J. (2017). Biomarkers for the Early

- Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 14(1), 35–53. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0481-z>
- Cutting, A. L., & Dunn, J. (2006). Conversations with siblings and with friends: Links between relationship quality and social understanding. *British Journal of Developmental Psychology*, 24(1), 73–87. <https://doi.org/10.1348/026151005X70337>
- de Leeuw, F. A., van der Flier, W. M., Tijms, B. M., Scheltens, P., Mendes, V. M., Manadas, B., Bierau, J., van Wijk, N., van den Heuvel, E. G. H. M., Mohajeri, M. H., Teunissen, C. E., & Kester, M. I. (2020). Specific Nutritional Biomarker Profiles in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline Are Associated With Clinical Progression: The NUDAD Project. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(10), 1513.e1-1513.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.009>
- De Meyer, G., Shapiro, F., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., Engelborghs, S., De Deyn, P. P., Coart, E., Hansson, O., Minthon, L., Zetterberg, H., Blennow, K., Shaw, L., & Trojanowski, J. Q. (2010). Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Archives of Neurology*, 67(8), 949–956. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.179>
- Derby, C. A., Burns, L. C., Wang, C., Katz, M. J., Zimmerman, M. E., L'italien, G., Guo, Z., Berman, R. M., & Lipton, R. B. (2013). Screening for predementia AD: Time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology*, 80(14), 1307–1314. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828ab2c9>
- Desai, R., Whitfield, T., Said, G., John, A., Saunders, R., Marchant, N. L., Stott, J., & Charlesworth, G. (2021). Affective symptoms and risk of progression to mild cognitive impairment or dementia in subjective cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 71(July), 101419. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101419>
- Deutsche Alzheimer Forschung Initiative e.V. (Hrsg.). (n.d.). *Zahlen und Fakten zur Alzheimer-Krankheit*. Alzheimer Forschung Initiative. https://www.alzheimer-forschung.de/fileadmin/user_upload/0_Dokumente/Zahlen_und_Fakten.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V., Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., & Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e. V. (2023). *S3-Leitlinie Demenzen*. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-013.html>
- Dhana, A., Decarli, C., Dhana, K., Desai, P., Krueger, K., Evans, D. A., & Rajan, K. B. (2022). Association of Subjective Memory Complaints with White Matter Hyperintensities and Cognitive Decline among Older Adults in Chicago, Illinois. *JAMA Network Open*, 5(4), E227512. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7512>
- Dimitriou, N. K., Nousia, A., Georgopoulou, E. N., Martzoukou, M., Liampas, I., Dardiotis, E., & Nasios, G. (2024). Language and Communication Interventions in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Healthcare (Switzerland)*, 12(7), 1–17. <https://doi.org/10.3390/healthcare12070741>
- Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Zoller, A. S., Rudel, R. K., Gomez-Isla, T., Blacker, D., Hyman, B. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Marshall, G. A., & Rentz, D. M. (2014). Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of

- Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1642–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.02.007>
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Potter, E., Appel, J., Greig, M. T., Urs, R., Shen, Q., Raj, A., Small, B., Barker, W., Schofield, E., Wu, Y., & Potter, H. (2008). Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, 71(24), 1986–1992. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336925.79704.9f>
- 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., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Ebenau, J. L., Timmers, T., Wesselman, L. M. P., Verberk, I. M. W., Verfaillie, S. C. J., Slot, R. E. R., Van Harten, A. C., Teunissen, C. E., Barkhof, F., Van Den Bosch, K. A., Van Leeuwenstijn, M., Tomassen, J., Braber, A. Den, Visser, P. J., Prins, N. D., Sikkes, S. A. M., Scheltens, P., Van Berckel, B. N. M., & Van Der Flier, W. M. (2020). ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology*, 95(1), 46–58. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009724>
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2015). Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(1), 231–242. <https://doi.org/10.3233/JAD-150128>
- Ekman, P. (1999). Basic emotions. In T. Dalgleish & M. J. Power (Hrsg.), *Handbook of cognition and emotion* (S. 45-60). John Wiley & Sons.
- Elferink, M. W.-O., van Tilborg, I., & Kessels, R. P. C. (2015). Perception of emotions in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia: does intensity matter? *Translational Neuroscience*, 6(1), 139–149. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2015-0013>
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., & DeCarli, C. (2009). Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Archives of Neurology*, 66(9), 1151–1157. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.106>
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., & Alavi, A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Neuroradiology*, 8(3), 421–426.
- Fehr, E., Fischbacher, U., & Gächter, S. (2002). Strong reciprocity, human cooperation, and the enforcement of social norms. *Human Nature*, 13(1), 1–25. <https://doi.org/10.1007/s12110-002-1012-7>
- Fernández-Blázquez, M. A., Ávila-Villanueva, M., Maestú, F., & Medina, M. (2016). Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1), 271–281. <https://doi.org/10.3233/JAD-150956>
- Ferreira, D., Cavallin, L., Larsson, E. M., Muehlboeck, J. S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kloszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L. O., & Westman, E. (2015). Practical cut-offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 278(3), 277–290. <https://doi.org/10.1111/joim.12358>
- Finckh, U. (2006). Genetische Faktoren bei Alzheimer-Demenz. *Deutsches Ärzteblatt*, 103(15), 1010–1015.

- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Blennow, K., Brewer, J. B., & Dale, A. M. (2010). Brain atrophy in healthy aging is related to CSF levels of A β 1-42. *Cerebral Cortex*, 20(9), 2069–2079. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp279>
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Brewer, J. B., & Dale, A. M. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *Journal of Neuroscience*, 29(48), 15223–15231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 358(1431), 459–473. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1218>
- Gifford, K. A., Liu, D., Lu, Z., Tripodis, Y., Cantwell, N. G., Palmisano, J., ... Jefferson, A. L. (2015). Subjective memory complaint only relates to verbal episodic memory performance in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), 309–318. <https://doi.org/10.3233/JAD-140635>
- Gifford, K. A., Liu, D., Lu, Z., Tripodis, Y., Cantwell, N. G., Palmisano, J., Kowall, N., & Jefferson, A. L. (2014). The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimer's and Dementia*, 10(3), 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.007>
- Goeleven, E., De Raedt, R., Leyman, L., & Verschuere, B. (2008). The Karolinska directed emotional faces: A validation study. *Cognition and Emotion*, 22(6), 1094–1118. <https://doi.org/10.1080/02699930701626582>
- Gordon, B. A., Najmi, S., Hsu, P., Roe, C. M., Morris, J. C., & Benzinger, T. L. S. (2015). The effects of white matter hyperintensities and amyloid deposition on Alzheimer dementia. *NeuroImage: Clinical*, 8, 246–252. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.017>
- Goschke, T., Dreisbach, G. (2020). Kognitiv-affektive Neurowissenschaft: Emotionale Modulation des Erinnerns, Entscheidens und Handelns. In: Hoyer, J., Knappe, S. (eds) *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61814-1_5
- Grande, G., Vanacore, N., Vetrano, D. L., Cova, I., Rizzuto, D., Mayer, F., Maggiore, L., Ghiretti, R., Cucumo, V., Mariani, C., Cappa, S. F., & Pomati, S. (2018). Free and cued selective reminding test predicts progression to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Neurological Sciences*, 39(11), 1867–1875. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3507-y>
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive functions in Alzheimer disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(January). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437>
- Hänsel, F., Baumgärtner, S.D., Kornmann, J.M., Ennigkeit, F. (2016). Kognition. In: *Sportpsychologie*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50389-8_2
- Hao, L., Xing, Y., Li, X., Mu, B., Zhao, W., Wang, G., Wang, T., Jia, J., & Han, Y. (2019). Risk Factors and Neuropsychological Assessments of Subjective Cognitive Decline (plus) in Chinese Memory Clinic. *Frontiers in Neuroscience*, 13(August), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00846>

- Haußmann, R., Homeyer, P., Brandt, M. D., & Donix, M. (2022). Prognostic and diagnostic value of cerebrospinal fluid analysis in neurodegenerative dementia diseases. *Nervenarzt*, 93(12), 1236–1242. <https://doi.org/10.1007/s00115-022-01339-6>
- Hedden, T., Van Dijk, K. R. A., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Buckner, R. L. (2009). Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *Journal of Neuroscience*, 29(40), 12686–12694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3189-09.2009>
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Ruffman, T., & Bailey, P. E. (2012). *A Meta-Analytic Review of Age Differences in Theory of Mind*. *A Meta-Analytic Review of Age Differences in Theory of Mind*. <https://doi.org/10.1037/a0030677>
- Heyman, A., & Fillenbaum, G. G. (1997). Overview: Clinical sites, case material, and special studies. *Neurology*, 49(3 suppl.), 3–8. https://doi.org/10.1212/wnl.49.3_suppl_3.s2
- Hong, Y. J., Yoon, B., Shim, Y. S., Kim, S. O., Kim, H. J., Choi, S. H., Jeong, J. H., Yoon, S. J., Yang, D. W., & Lee, J. H. (2015). Predictors of clinical progression of subjective memory impairment in elderly subjects: Data from the clinical research centers for dementia of South Korea (CREDOS). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 40(3–4), 158–165. <https://doi.org/10.1159/000430807>
- Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *British Journal of Psychiatry*, 122(575), 467–470. <https://doi.org/10.1192/bjp.123.4.467>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Budd, S., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Luis, J., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Janssen, O., Jansen, W. J., Vos, S. J. B., Boada, M., Parnetti, L., Gabryelewicz, T., Fladby, T., Molinuevo, J. L., Villeneuve, S., Hort, J., Epelbaum, S., Lleó, A., Engelborghs, S., van der Flier, W. M., Landau, S., Popp, J., Wallin, A., Scheltens, P., Rikkert, M. O., ... Visser, P. J. (2022). Characteristics of subjective cognitive decline associated with amyloid positivity. *Alzheimer's and Dementia*, 18(10), 1832–1845. <https://doi.org/10.1002/alz.12512>
- Jarholm, J. A., Bjørnerud, A., Dalaker, T. O., Akhavi, M. S., Kirsebom, B. E., Pålhaugen, L., Nordengen, K., Grøntvedt, G. R., Nakling, A., Kalheim, L. F., Almdahl, I. S., Tecelão, S., Fladby, T., & Selnes, P. (2023). Medial Temporal Lobe Atrophy in Predementia Alzheimer's Disease: A Longitudinal Multi-Site Study Comparing Staging and A/T/N in a Clinical Research Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 94(1), 259–279. <https://doi.org/10.3233/JAD-221274>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)

- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., Van Der Flier, W. M., Glodzik, L., Van Harten, A. C., De Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Spottke, A., Boecker, H., Brosseron, F., Buerger, K., Catak, C., Fliessbach, K., Franke, C., Fuentes, M., Heneka, M. T., Janowitz, D., Kilimann, I., Laske, C., Menne, F., Nestor, P., Peters, O., Priller, J., Pross, V., Ramirez, A., ... Düzel, E. (2018). Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimer's Research and Therapy*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0314-2>
- Jessen, F., Wolfsgruber, S., Kleineidam, L., Spottke, A., Altenstein, S., Bartels, C., Berger, M., Brosseron, F., Daamen, M., Dichgans, M., Dobisch, L., Ewers, M., Fenski, F., Fliessbach, K., Freiesleben, S. D., Glanz, W., Görß, D., Gürsel, S., Janowitz, D., ... Düzel, E. (2022). Subjective cognitive decline and stage 2 of Alzheimer disease in patients from memory centers. *Alzheimer's & Dementia*, 18(1), 159–173. <https://doi.org/10.1002/alz.12674>
- Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Luck, T., Fuchs, A., Weyerer, S., Werle, J., Van Den Bussche, H., Scherer, M., Maier, W., & Wagner, M. (2014). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's and Dementia*, 10(1), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.017>
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1978). The Boston Naming Test. Veterans Administration Medical Center.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). The Boston Naming Test (2nd ed.). Lea & Febiger.
- Kim, K. W., MacFall, J. R., & Payne, M. E. (2008). Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons. *Biological Psychiatry*, 64(4), 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.024>
- Kleipool, E. E. F., Trappenburg, M. C., Rhodius-Meester, H. F. M., Lemstra, A. W., Van Der Flier, W. M., Peters, M. J. L., & Muller, M. (2019). Orthostatic Hypotension: An Important Risk Factor for Clinical Progression to Mild Cognitive Impairment or Dementia. The Amsterdam Dementia Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 71(1), 317–325. <https://doi.org/10.3233/JAD-190402>
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., Small, G. W., Miller, B., & Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*, 56(9), 1143–1153. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.9.1143>
- Korf, E. S. C., Wahlund, L., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2004). *Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment*.
- Kubinger, K. D., Rasch, D., & Moder, K. (2009). Zur Legende der Voraussetzungen des t-Tests für unabhängige Stichproben. *Psychologische Rundschau*, 60(1), 26–27. <https://doi.org/10.1026/0033-3042.60.1.26>
- Kurz, P. D. A., Freter, H.-J., Saxl, S., & Nicke, E. (2019). *Das Wichtigste: Ein kompakter Ratgeber*. Deutsche

Alzheimer Gesellschaft e. V.

- Kynast, J., Lampe, L., Luck, T., Frisch, S., Arelin, K., Hoffmann, K. T., Loeffler, M., Riedel-Heller, S. G., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2018). White matter hyperintensities associated with small vessel disease impair social cognition beside attention and memory. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 38(6), 996–1009. <https://doi.org/10.1177/0271678X17719380>
- Lee, J. H., Sung, J., & Choi, M. K. (2020). The factors associated with subjective cognitive decline and cognitive function among older adults. *Journal of Advanced Nursing*, 76(2), 555–565. <https://doi.org/10.1111/jan.14261>
- Lee, Y. C., Kang, J. M., Lee, H., Kim, K., Kim, S., Yu, T. Y., Lee, E. M., Kim, C. T., Kim, D. K., Lewis, M., Won, H. H., Jessen, F., & Myung, W. (2020). Subjective cognitive decline and subsequent dementia: A nationwide cohort study of 579,710 people aged 66 years in South Korea. *Alzheimer's Research and Therapy*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00618-1>
- Lemos, R., Simões, M. R., Santiago, B., & Santana, I. (2015). The free and cued selective reminding test: Validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, 9(2), 242–257. <https://doi.org/10.1111/jnp.12048>
- Li, H., Tan, C. C., Tan, L., & Xu, W. (2023). Predictors of cognitive deterioration in subjective cognitive decline: Evidence from longitudinal studies and implications for SCD-plus criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 94(5), 514–521. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330246>
- Liew, T. M. (2019). Depression, subjective cognitive decline, and the risk of neurocognitive disorders. *Alzheimer's Research and Therapy*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0527-7>
- Liew, T. M. (2020). Trajectories of subjective cognitive decline, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S6), 1–2. <https://doi.org/10.1002/alz.036610>
- Lissek, S., Peters, S., Fuchs, N., Witthaus, H., Nicolas, V., Tegenthoff, M., Juckel, G., & Brüne, M. (2008). Cooperation and deception recruit different subsets of the theory-of-mind network. *PLoS ONE*, 3(4), e2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002023>
- Lundqvist, D., Flykt, A. & Ohman, A. (1998). *The Karolinska Directed Emotional Faces – KDEF, CD ROM*. Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet.
- Magno, M. A., Canu, E., Filippi, M., & Agosta, F. (2022). Social cognition in the FTL spectrum: evidence from MRI. *Journal of Neurology*, 269(4), 2245–2258. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10892-0>
- Maier, W., & Barnikol, U. B. (2014). Neurokognitive Störungen im DSM-5. Durchgreifende Änderungen in der Demenzdiagnostik. *Nervenarzt*, 85(5), 564–570. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3984-4>
- Mårtensson, G., Håkansson, C., Pereira, J. B., Palmqvist, S., Hansson, O., van Westen, D., & Westman, E. (2020). Medial temporal atrophy in preclinical dementia: Visual and automated assessment during six year follow-up. *NeuroImage: Clinical*, 27(June), 102310. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102310>
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 1–28. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., & Katzman, R. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human

- Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., 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. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mendonça, M. D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who Is at Risk?: A Systematic Review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 31(2), 105–114. <https://doi.org/10.1177/1533317515592331>
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439–451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Moonis, M., Swearer, J. M., Dayaw, M. P. E., St. George-Hyslop, P. S., Rogaeva, E., Kawarai, T., & Pollen, D. A. (2005). Familial Alzheimer disease: Decreases in CSF A β_{42} levels precede cognitive decline. *Neurology*, 65(2), 323–325. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171397.32851.bc>
- Moreau, N., Viallet, F., & Champagne-Lavau, M. (2013). Using memories to understand others: The role of episodic memory in theory of mind impairment in alzheimer disease. *Ageing Research Reviews*, 12(4), 833–839. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.06.005>
- Morellini, L., Izzo, A., Ceroni, M., Rossi, S., Zerboni, G., Rege-Colet, L., Biglia, E., & Sacco, L. (2022). Theory of mind in patients with mild cognitive impairment: A systematic review. *Frontiers in Psychology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.994070>
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D., & Clark, C. (1989). [CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) criteria]. *Neurology*, Sep(39(9)), 1159–1165.
- Nikolai, T., Bezdicek, O., Markova, H., Stepankova, H., Michalec, J., Kopecek, M., Dokoupilova, M., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2018). Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Applied Neuropsychology:Adult*, 25(5), 448–457. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1326047>
- Oedekoven, C., & Dodel, R. (2019). Diagnostische Kriterien und Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Neurologie Up2date*, 2(01), 91–105. <https://doi.org/10.1055/a-0803-4606>
- Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J. G. E., Mounier-Vehier, F., Barkhof, F., & Scheltens, P. (1996). Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *European Neurology*, 36(5), 268–272. <https://doi.org/10.1159/000117270>
- Pavisc, I. M., Lu, K., Keuss, S. E., James, S. N., Lane, C. A., Parker, T. D., Keshavan, A., Buchanan, S. M., Murray-Smith, H., Cash, D. M., Coath, W., Wong, A., Fox, N. C., Crutch, S. J., Richards, M., & Schott, J. M. (2021). Subjective cognitive complaints at age 70: Associations with amyloid and mental health. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 92(11), 1215–1221. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325620>

- Pereira, J. B., Cavallin, L., Spulber, G., Aguilar, C., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kloszewska, I., Soininen, H., Spenger, C., Aarsland, D., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L. O., & Westman, E. (2014). Influence of age, disease onset and ApoE4 on visual medial temporal lobe atrophy cut-offs. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 317–330. <https://doi.org/10.1111/joim.12148>
- Pérez-Cordón, A., Monté-Rubio, G., Sanabria, A., Rodriguez-Gomez, O., Valero, S., Abdelnour, C., Marquié, M., Espinosa, A., Ortega, G., Hernandez, I., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Mauleón, A., Gil, S., Tartari, J. P., Lomeña, F., Campos, F., Vivas, A., Gomez-Chiari, M., ... Torres, M. (2020). Subtle executive deficits are associated with higher brain amyloid burden and lower cortical volume in subjective cognitive decline: the FACEHBI cohort. *Scientific Reports*, 10(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74704-7>
- Perner, J., & Wimmer, H. (1985). “John thinks that Mary thinks that...”: Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39, 437–471. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(85\)90051-7](https://doi.org/10.1016/0022-0965(85)90051-7)
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer’s disease. A critical review. *Brain*, 122(3), 383–404. <https://doi.org/10.1093/brain/122.3.383>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Pietschnig, J., Aigner-Wöber, R., Reischenböck, N., Kryspin-Exner, I., Moser, D., Klug, S., Auff, E., Dal-Bianco, P., Pusswald, G., & Lehrner, J. (2016). Facial emotion recognition in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 28(3), 477–485. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001520>
- Pike, K. E., Cavuoto, M. G., Li, L., Wright, B. J., & Kinsella, G. J. (2022). Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies. In *Neuropsychology Review* (Vol. 32, Issue 4). Springer US. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09522-3>
- Posamentier, M. T., & Abdi, H. (2003). Processing Faces and Facial Expressions. *Neuropsychology Review*, 13(3), 113–143. <https://doi.org/10.1023/A:1025519712569>
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Premack and Woodruff: Chimpanzee theory of mind. *Behavioral and Brain Sciences*, 4(1978), 515–526.
- Prins, N. D., & Scheltens, P. (2015). White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: An update. *Nature Reviews Neurology*, 11(3), 157–165. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.10>
- Killiany, R. J., Hyman, B. T., Gomez-Isla, T., Moss, M. B., Kikinis, R., Jolesz, F., Tanzi, R., Jones, K., & Albert, M. S. (2002). MRI measures of the entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical Alzheimer’s disease. *Neurology*, 58(8), 1188–1196. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.8.1188>
- Rabin, L. A., Roth, R. M., Isquith, P. K., Wishart, H. A., Nutter-Upham, K. E., Pare, N., Flashman, L. A., & Saykin, A. J. (2006). Self- and informant reports of executive function on the BRIEF-A in MCI and older adults with cognitive complaints. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(7), 721–732. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.08.004>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer’s Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, 13, 369–396. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy->

- Rami, L., Fortea, J., Bosch, B., Solé-Padullés, C., Lladó, A., Iranzo, A., Sánchez-Valle, R., & Molinuevo, J. L. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(2), 319–326. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101422>
- Rami, L., Solé-Padullés, C., Fortea, J., Bosch, B., Lladó, A., Antonell, A., Olives, J., Castellví, M., Bartres-Faz, D., Sánchez-Valle, R., & Molinuevo, J. L. (2012). Applying the new research diagnostic criteria: MRI findings and neuropsychological correlations of prodromal AD. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(2), 127–134. <https://doi.org/10.1002/gps.2696>
- Rapcsak, S. Z. (2019b). Face recognition. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19, Article 41. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0960-9>
- Reijs, B. L. R., Vos, S. J. B., Soininen, H., Lötjonen, J., Koikkalainen, J., Pikkarainen, M., Hall, A., Vanninen, R., Liu, Y., Herukka, S. K., Freund-Levi, Y., Frisoni, G. B., Frölich, L., Nobili, F., Rikkert, M. O., Spira, L., Tsolaki, M., Wallin, Å. K., Scheltens, P., ... Visser, P. J. (2017). Association between Later Life Lifestyle Factors and Alzheimer's Disease Biomarkers in Non-Demented Individuals: A Longitudinal Descriptive Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(4), 1387–1395. <https://doi.org/10.3233/JAD-170039>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's and Dementia*, 6(1), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.002>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Reynolds, G. O., Manning, L., Kirn, D., Klein, H., Hampton, O., Burke, O., Buckley, R., Rentz, D., Sperling, R., Marshall, G. A., & Amariglio, R. E. (2022). Subjective Cognitive Decline in a Registry Sample: Relation to Psychiatric History, Loneliness, and Personality. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 9(3), 435–440. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.31>
- Ringman, J. M., Younkin, S. G., Pratico, D., Seltzer, W., Cole, G. M., Geschwind, D. H., Rodriguez-Agudelo, Y., Schaffer, B., Fein, J., Sokolow, S., Rosario, E. R., Gyls, K. H., Varpetian, A., Medina, L. D., & Cummings, J. L. (2008). Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*, 71(2), 85–92. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303973.71803.81>
- Riverol, M., Ríos-Rivera, M. M., Imaz-Aguayo, L., Solis-Barquero, S. M., Arrondo, C., Montoya-Murillo, G., Villino-Rodríguez, R., García-Eulate, R., Domínguez, P., & Fernández-Seara, M. A. (2024). Structural neuroimaging changes associated with subjective cognitive decline from a clinical sample. *NeuroImage: Clinical*, 42(May). <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103615>

- Robertson, F. E., & Jacova, C. (2023). A Systematic Review of Subjective Cognitive Characteristics Predictive of Longitudinal Outcomes in Older Adults. *Gerontologist*, 63(4), 700–716. <https://doi.org/10.1093/geront/gnac109>
- Robertson, F., Marx, H., & Jacova, C. (2021). Family stories: Subjective cognitive decline profile associated with a familial history of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 17(S6), 55525. <https://doi.org/10.1002/alz.055525>
- Roheger, M., Brenning, J., Riemann, S., Martin, A. K., Flöel, A., & Meinzer, M. (2022). Progression of socio-cognitive impairment from healthy aging to Alzheimer's dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 140(August 2021), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104796>
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141(11 (1356-1364)), 1356–1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>
- Rostamzadeh, A., & Jessen, F. (2020). Early detection of Alzheimer's disease and dementia prediction in patients with mild cognitive impairment: Summary of current recommendations. *Nervenarzt*, 91(9), 832–842. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00907-y>
- Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Fripp, J., Tochon-Danguy, H., Morandau, L., O'Keefe, G., Price, R., Raniga, P., Robins, P., Acosta, O., Lenzo, N., Szoek, C., Salvado, O., Head, R., Martins, R., ... Villemagne, V. L. (2010). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1275–1283. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007>
- Sabatini, S., Woods, R. T., Ukoumunne, O. C., Ballard, C., Collins, R., & Clare, L. (2022). Associations of subjective cognitive and memory decline with depression, anxiety, and two-year change in objectively-assessed global cognition and memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 29(5), 840–866. <https://doi.org/10.1080/13825585.2021.1923634>
- Sánchez-Benavides, G., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Minguillon, C., Cacciaglia, R., Gramunt, N., Falcon, C., Gispert, J. D., & Molinuevo, J. L. (2018). Brain and cognitive correlates of subjective cognitive decline-plus features in a population-based cohort. *Alzheimer's Research and Therapy*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0449-9>
- Sandoz, M., Démonet, J. F., & Fossard, M. (2014). Theory of mind and cognitive processes in aging and Alzheimer type dementia: A systematic review. *Aging and Mental Health*, 18(7), 815–827. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899974>
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., & Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859–1867. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7>
- Sarazin, Marie, Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., De Souza, L. C., Hugonot-Diener, L., Garnero, L., Lehericy, S., Chupin, M., & Dubois, B. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: An MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 285–294. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091150>

- Scheltens, P., Kuiper, M., Ch Wolters, E., Barkhof, F., Valk, J., Weinstein, H. C., Leys, D., Vermersch, P., Huglo, D., & Steinling, M. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55(10), 967–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>
- Schild, A. K., Volk, J., Scharfenberg, D., Schuermann, K., Meiberth, D., Onur, O. A., Jessen, F., & Maier, F. (2021). Social cognition in patients with amnesic mild cognitive impairment and mild dementia of the alzheimer type. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 83(3), 1173–1186. <https://doi.org/10.3233/JAD-201126>
- Schmid, N. S., Ehrensperger, M. M., Berres, M., Beck, I. R., & Monsch, A. U. (2014). The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(2), 322–334. <https://doi.org/10.1159/000357774>
- Schneider, F., & Fink, G. R. (Hrsg.). (2007). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer Medizin Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-68558-6>
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 19(11), 1055–1064. <https://doi.org/10.1002/hipo.20573>
- Sierra-Rio, A., Balasa, M., Olives, J., Antonell, A., Iranzo, A., Castellví, M., Bosch, B., Grau-Rivera, O., Fernandez-Villullas, G., Rami, L., Lladó, A., Sánchez-Valle, R., & Molinuevo, J. L. (2016). Cerebrospinal fluid biomarkers predict clinical evolution in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Neurodegenerative Diseases*, 16(1–2), 69–76. <https://doi.org/10.1159/000439258>
- Slot, R. E. R., Sikkes, S. A. M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavedo, E., Dardiotis, E., Guillo-Benarous, F., Hampel, H., Kochan, N. A., Lista, S., Luck, T., Maruff, P., Molinuevo, J. L., Kornhuber, J., Reisberg, B., Riedel-Heller, S. G., Risacher, S. L., Roehr, S., ... van der Flier, W. M. (2019). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer’s disease and non-Alzheimer’s disease dementia. *Alzheimer’s and Dementia*, 15(3), 465–476. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>
- Snitz, B. E., Wang, T., Cloonan, Y. K., Jacobsen, E., Chang, C. C. H., Hughes, T. F., Kamboh, M. I., & Ganguli, M. (2018). Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimer’s and Dementia*, 14(6), 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.003>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Sperling, R. A., Jack, C. R., & Aisen, P. S. (2011). Testing the right target and right drug at the right stage. *Science Translational Medicine*, 3(111), 1–10. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002609>
- Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive*

- Neuroscience*, 22(6), 1112–1123. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>
- Takao, H., Hayashi, N., & Ohtomo, K. (2012). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *European Journal of Radiology*, 81(10), 2801–2804. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.10.011>
- Valech, N., Tort-Merino, A., Coll-Adrós, N., Olives, J., León, M., Rami, L., & Molinuevo, J. L. (2017). Executive and Language Subjective Cognitive Decline Complaints Discriminate Preclinical Alzheimer's Disease from Normal Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(2), 689–703. <https://doi.org/10.3233/JAD-170627>
- van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 91(4), e300–e312. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005863>
- Van Harten, A. C., Smits, L. L., Teunissen, C. E., Visser, P. J., Koene, T., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., & Van Der Flier, W. M. (2013). Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*, 81(16), 1409–1416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a8418b>
- van Oijen, M., de Jong, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2007). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 3(2), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.01.011>
- Van Rooden, S., Van Den Berg-Huysmans, A. A., Croll, P. H., Labadie, G., Hayes, J. M., Viviano, R., Van Der Grond, J., Rombouts, S. A. R. B., & Damoiseaux, J. S. (2018). Subjective Cognitive Decline Is Associated with Greater White Matter Hyperintensity Volume. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(3), 1283–1294. <https://doi.org/10.3233/JAD-180285>
- Varma, A. R., Snowden, J. S., Lloyd, J. J., Talbot, P. R., Mann, D. M. A., & Neary, D. (1999). Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 66(2), 184–188. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.184>
- Visser, P. J., Verhey, F., Knol, D. L., Scheltens, P., Wahlund, L. O., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Minthon, L., Wallin, Å. K., Hampel, H., Bürger, K., Pirttilä, T., Soininen, H., Rikkert, M. O., Verbeek, M. M., Spira, L., & Blennow, K. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 8(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70139-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70139-5)
- Wahlund, L. O., Julin, P., Johansson, S. E., & Scheltens, P. (2000). Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: A comparative study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 69(5), 630–635. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.5.630>
- Wang, X., Huang, W., Su, L., Xing, Y., Jessen, F., Sun, Y., Shu, N., & Han, Y. (2020). Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 1–27. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00395-3>
- Watson, A. C., Nixon, C. L., Wilson, A., & Capage, L. (1999). Social interaction skills and theory of mind in

- young children. *Developmental Psychology*, 35(2), 386–391. <https://doi.org/10.1037//0012-1649.35.2.386>
- Welsh-Bohmer, K. A., & Mohs, R. C. (1997). Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 49(3 Suppl 3), S11–S13. https://doi.org/10.1212/wnl.49.3_suppl_3.s11
- Werth, L., Denzler, M., & Mayer, J. (2020). Soziale Kognition: Grundlagen sozialer Informationsverarbeitung und sozialen Verhaltens. In J. Mayer & M. Denzler (Hrsg.), *Sozialpsychologie – Das Individuum im sozialen Kontext* (S. 19–54). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-53897-5_2
- Westby, C., & Robinson, L. (2014). A developmental perspective for promoting theory of mind. *Topics in Language Disorders*, 34(4), 362–382. <https://doi.org/10.1097/TLD.0000000000000035>
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103–128. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(83\)90004-5](https://doi.org/10.1016/0010-0277(83)90004-5)
- Wolfgruber, S., Kleineidam, L., Wagner, M., Mösch, E., Bickel, H., Lüthmann, D., Ernst, A., Wiese, B., Steinmann, S., König, H. H., Brettschneider, C., Luck, T., Stein, J., Weyerer, S., Werle, J., Pentzek, M., Fuchs, A., Maier, W., Scherer, M., ... Jessen, F. (2016). Differential Risk of Incident Alzheimer's Disease Dementia in Stable Versus Unstable Patterns of Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(3), 1135–1146. <https://doi.org/10.3233/JAD-160407>
- Wolfgruber, S., Kleineidam, L., Weyrauch, A. S., Barkhoff, M., Röske, S., Peters, O., Preis, L., Gref, D., Spruth, E. J., Altenstein, S., Priller, J., Fließbach, K., Schneider, A., Wiltfang, J., Bartels, C., Jessen, F., Maier, F., Düzel, E., Metzger, C., Glanz, W., ... Wagner, M.; DELCODE study group. (2022). Relevance of subjective cognitive decline in older adults with a first-degree family history of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 87(1), 389–403. <https://doi.org/10.3233/JAD-215416>
- Yesavage, J. A., & Sheikh, J. I. (2015). 9 / Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*, 7115(November), 165–173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09
- Yi, Z., Zhao, P., Zhang, H., Shi, Y., Shi, H., Zhong, J., & Pan, P. (2020). Theory of mind in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, 41(5), 1027–1039. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04215-5>
- Yildirim, E., Soncu Buyukiscan, E., Demirtas-Tatlidede, A., Bilgiç, B., & Gurvit, H. (2020). An investigation of affective theory of mind ability and its relation to neuropsychological functions in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, 14(3), 399–415. <https://doi.org/10.1111/jnp.12207>

7. Anhang

7.1. Subjective Cognitive Decline Interview

(nach Jessen et al., 2018)

1. Open question

The purpose of this question is to elicit a short free report of the most salient cognitive changes experienced during recent years.

The interviewer may take notes and may classify the presented complaints into one or more of the following categories: memory. language. organization and planning. attention and concentration. other.

Qualitative content analysis can be applied to recorded interviews.

„During the past few years. have you noticed any changes in your mental abilities? Could you give an example from everyday life?“

2. Structured interview with participant/patient

Five questions on experienced cognitive decline are asked by the interviewer. Only for the endorsed items, the interviewer asks up to five additional questions A to E, as stated below.

“Now I will ask you about specific changes of mental abilities which you may have observed”

1.	<i>“Has your memory become worse?”</i>					☐ yes	☐ no			
A.	☐	B.	☐	C.	☐	D.	☐	E.		months ago
2.	<i>“Do you have increasing word finding difficulties?”</i>					☐ yes	☐ no			
A.	☐	B.	☐	C.	☐	D.	☐	E.		months ago
3.	<i>“Do you have increasing difficulties planning ahead or staying organized?”</i>					☐ yes	☐ no			
A.	☐	B.	☐	C.	☐	D.	☐	E.		months ago
4.	<i>“Do you make increasingly more errors when not paying full attention to a task?”</i>					☐ yes	☐ no			
A.	☐	B.	☐	C.	☐	D.	☐	E.		months ago
5.	<i>“Have you noticed any other cognitive changes?”</i>					☐ yes	☐ no			
<i>Please describe briefly:</i>										
A.	☐	B.	☐	C.	☐	D.	☐	E.		months ago

Coding:

Does this worry you?

0 = no. 1 = yes

When was the onset of this decline?

1 = within the last six months. 2 = between six months and two years ago. 3 = between two and five years ago. 4 = more than five years ago

Do you think your performance in this area is worse as compared to other people of your age?

0 = no. 1 = yes

Have you talked to a physician about these problems?

0 = no. 1 = yes. if yes, please answer: when for the first time?

3. Structured interview with an informant

Six questions on observed cognitive decline are asked by the interviewer. Only for the endorsed items, the interviewer asks about the onset of the change.

“Now I will ask you about specific changes of mental abilities which you may have observed in the (participant/patient)”

1.	<i>“Has her/his memory become worse?”</i>	☐ yes	☐ no
A.	☐		
2.	<i>“Does (s)he have increasing word finding difficulties?”</i>	☐ yes	☐ no
A.	☐		
3.	<i>“Does (s)he have increasing difficulties planning ahead or staying organized?”</i>	☐ yes	☐ no
A.	☐		
4.	<i>“Does (s)he make increasingly more errors when not paying full attention to a task?”</i>	☐ yes	☐ no
A.	☐		
5.	<i>“Have you noticed any other cognitive changes? Please describe briefly”</i>	☐ yes	☐ no
6.	<i>“Have you noticed any changes in behavior or personality?”</i>	☐ yes	☐ no
A.	☐		

Coding:

When was the onset of this decline?

1 = within the last six months. 2 = between six months and two years ago. 3 = between two and five years ago. 4 = more than