

**Titel**

Altersdepression als Indikator für die präklinische Alzheimer Krankheit

**Antragstellerin** Dr. rer. nat. Xiaochen Hu, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum für Gedächtnisstörungen, Uniklinik Köln

**Forschungsvorhaben**

Die Identifikation der Alzheimer Krankheit bei kognitiv unbeeinträchtigten Personen ist von zentraler Bedeutung für die erfolgreiche Frühintervention und Prävention der Alzheimer Demenz. Die präklinische Phase der Alzheimer Krankheit wird durch das Vorliegen von Biomarker-basiertem Nachweis der Alzheimer Pathologie (z.B. Amyloid- und Tau-Pathologie) und gleichzeitig altersbezogener Normleistung kognitiver Funktionen definiert <sup>1</sup>. Im letzten Stadium der präklinischen Phase liegt zusätzlich zur Alzheimer Pathologie noch eine erste subtile kognitive Verschlechterung vor, die noch nicht den Grad einer objektivierbarer Beeinträchtigung erreicht <sup>1</sup>. Dieses Risikostadium ist für Frühinterventionen von besonderer Bedeutung, da die kognitive Leistungsfähigkeit noch weitgehend erhalten, gleichzeitig aber eine symptomatische Verschlechterung in unmittelbarer Entwicklung ist. Dies rechtfertigt Aufwand und Risiken zukünftiger Interventionen in dieser Phase in besonderem Maß.

Nach den aktualisierten Kriterien des National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) gehören depressive Symptome im Alter zu einem der wichtigen klinischen Zeichen des letzten Risikostadiums der präklinischen Alzheimer Krankheit <sup>2</sup>. Epidemiologische Studien zeigten, dass Depression nicht nur ein Risikofaktor, sondern auch ein Prodromalsymptom einer späteren Demenz sein kann <sup>3,4</sup>. In der klinischen Forschung ist die Depression als Zugang zur Identifikation der präklinischen Alzheimer Krankheit bisher allerdings nicht etabliert. Im Gegenteil ist das Bestehen einer Depression regelhaft ein Ausschlusskriterium für Früherkennungsstudien zur Alzheimer Krankheit (z.B. KND, ADNI, DELCODE).

Im vorliegenden Projektvorhaben werden Patienten mit Altersdepression, mit und ohne Tau-Pathologie hinsichtlich der räumlichen Navigationsfähigkeit, der episodischen Gedächtnisfunktion, sowie weiteren kognitiven und klinischen Charakteristika verglichen. Es wird geplant 40 Patienten (20 Männer, 20 Frauen) durch die Spezialambulanz für Altersdepression an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln zu rekrutieren. Die räumliche Navigation ist eine spezifische Funktion des entorhinalen Kortex <sup>5</sup> und kann durch eine virtuelle Umgebung getestet werden. In Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln werden Positronenemissions-Tomographische [(PET)-Bildgebung] Verfahren angewendet um die räumliche Aufteilung der Tau-Deposition im Gehirn in vivo bei Patienten zu visualisieren. Die Tau-Aggregation, insbesondere im medialen Temporallappen hängt mit subtil schwächeren kognitiven Leistungen <sup>6</sup> und auch mit subjektiv empfundener kognitiver Verschlechterung <sup>7,8</sup> zusammen (Indikatoren für Risikostadium der präklinischen Alzheimer Krankheit). Ferner soll die mögliche Mediatorenfunktion der Volumen und funktionellen Konnektivität von Subregionen des medialen Temporallappens untersucht werden. Dazu werden hochauflösende strukturelle aber auch funktionelle Aufnahme (resting-state) Bildgebung auf einem 7-Tesla-MR-Tomographen am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn durchgeführt. Die Ergebnisse des Projektes werden die kognitiven Profile, insbesondere die räumliche Navigationsfähigkeit (Funktion des entorhinalen Kortex), der Patienten mit Altersdepression mit und ohne Tau-Pathologie darstellen. Zusätzlich möchten wir den möglichen Effekt der diskreten Neurodegeneration in den Subregionen des medialen Temporallappens auf die Kognition bei Patienten mit Altersdepression demonstrieren. Die Forschungsergebnisse werden dazu beitragen, die Altersdepression mit Tau-Pathologie als Risikostadium der präklinischen Alzheimer Krankheit besser zu verstehen und zukünftig hinauf basierende Präventionsstrategie zu entwickeln.

## Literatur

1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. 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 Dement.* 2011;7(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
2. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
3. Hegerl K, Tebarth F, Wiese B, et al. Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychol Med.* 2013;43(8):1597-1610. doi:10.1017/S0033291712002449
4. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA psychiatry.* 2017;74(7):712-718. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0660
5. Kunz L, Schröder TN, Lee H, et al. Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science.* 2015;350(6259):430-433. doi:10.1126/science.aac8128
6. Ossenkoppele R, Smith R, Ohlsson T, et al. Associations between tau, A $\beta$ , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease. *Neurology.* 2019;92(6):e601-e612. doi:10.1212/WNL.0000000000006875
7. Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, et al. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global  $\beta$ -Amyloid Burden. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1455-1463. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2216
8. Knopman DS, Lundt ES, Therneau TM, et al. Entorhinal cortex tau, amyloid- $\beta$ , cortical thickness and memory performance in non-demented subjects. *Brain.* February 2019. doi:10.1093/brain/awz025