

Neuentwicklung eines rekognitionsbasierten Testing-the-Limits-Paradigmas zur Früherkennung bei Demenz

11.12.2020

Olivia Küster & Ingo Uttner



ulm university universität
uulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM



Biomarker-gestützte AD-Diagnostik: der neue Goldstandard?

- limitierte Verfügbarkeit
- hohe Untersuchungskosten
- Unsicherheiten in Bezug auf den „richtigen“ Zeitpunkt der Diagnostik: Vorsorge- bzw. Reihenuntersuchung? Wann?
- Biomarker-Konstellationen, die nicht den Annahmen des AD-Kaskadenmodells mit führender Amyloid-Pathologie entsprechen:

A- T+ N-
A- T- N+
A- T+ N+

Suspected non-Alzheimer pathology (SNAP)

(Jack et al. Nat. Rev Neurol 2016;12:117-24;
Vos et al. Neurobiol Aging 2016;44:1-8)

Häufigkeit in den präklinischen
Stadien (1-3): 17-35%



HHS Public Access

Author manuscript

Alzheimers Dement. Author manuscript; available in PMC 2018 May 18.

Published in final edited form as:

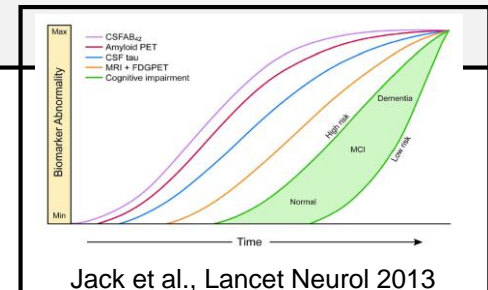
Alzheimers Dement. 2018 April ; 14(4): 535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Clifford R. Jack Jr.^{a,*}, David A. Bennett^b, Kaj Blennow^c, Maria C. Carrillo^d, Billy Dunn^e, Samantha Budd Haeberlein^f, David M. Holtzman^g, William Jagust^h, Frank Jessenⁱ, Jason Karlawish^j, Enchi Liu^k, Jose Luis Molinuevo^l, Thomas Montine^m, Creighton Phelpsⁿ, Katherine P. Rankin^o, Christopher C. Rowe^p, Philip Scheltens^q, Eric Siemers^r, Heather M. Snyder^d, and Reisa Sperling^s

Grundannahme: Kaskadenmodell von Jack et al. (2010, 2013):

1. Amyloid-Pathologie (extrazellulär), getriggert hierdurch
2. Tau-Akkumulation (intrazellulär), in der Folge
3. Neurodegeneration



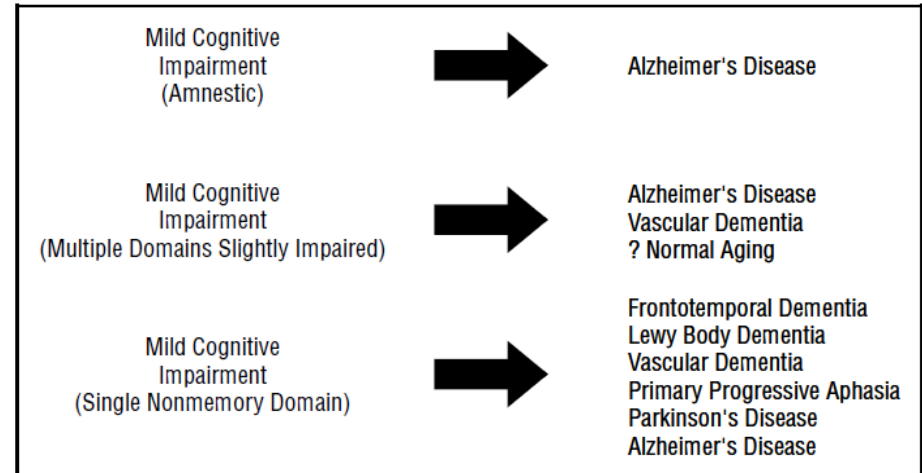
Neuropsychologische Diagnostik im klinischen
Alltag weiterhin unverzichtbar

Probleme psychometrischer Diagnostik

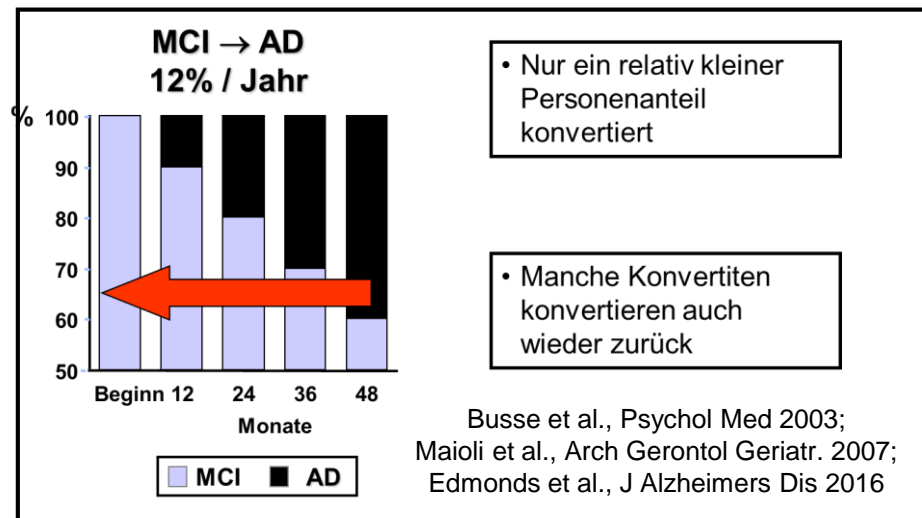
Mild Cognitive Impairment (MCI) und Subjective Cognitive Decline (SCD) bleiben als mögliche Marker für pathologischen Abbau uneindeutig

Concept	Investigator	Criteria	Cognitive tests specified
Benign senescent forgetfulness	Kral ¹	Memory complaints	No
Age-associated memory impairment	Crook et al ²	Memory impairment shown by decrement on formal cognitive test	No
Late-life forgetfulness	Blackford and LaRue ³	As age-associated memory impairment but greater decrement on 50% of a specified test battery	Yes
Ageing-associated cognitive decline	Levy et al ⁴	Impairment on any formal cognitive test	No
Ageing-related cognitive decline	DSM IV ⁶	Objective decline in cognitive functioning	No
Mild cognitive decline	ICD-10 ⁷	Disorders of memory learning and concentration shown by testing	No
Mild neurocognitive decline	DSM IV ⁶	Difficulties in memory learning, perceptual-motor linguistic, and central executive functioning	No
Cognitive impairment no dementia	Graham et al ⁹	Circumscribed memory impairment and low MMSE score	Yes
Mild cognitive impairment	Petersen et al ¹⁰	Complaints of defective memory, a deficit on cognitive tests, and normal general intellectual functioning	No

Ritchie et al., Lancet 2000



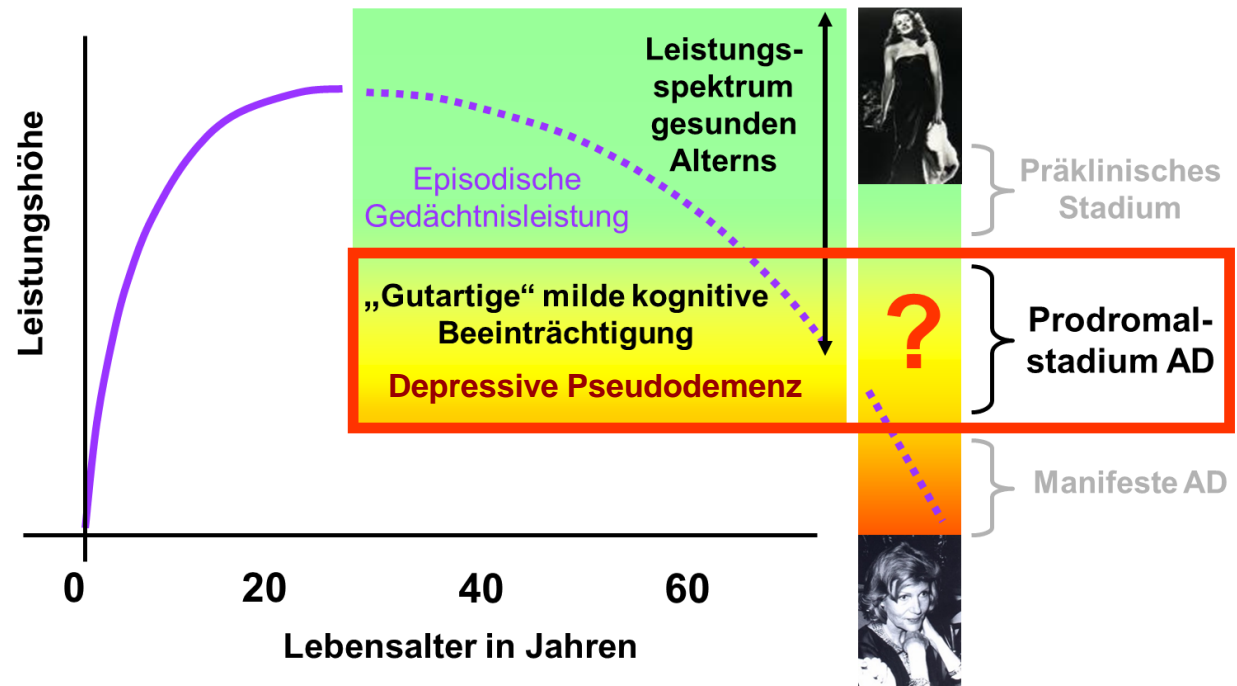
Petersen et al., Arch Neurol 2001



Probleme psychometrischer Diagnostik

Großes Leistungsspektrum bei physiologischem Altern

- interindividuell
- intraindividuell (baseline performance, developmental reserve capacity)



Probleme psychometrischer Diagnostik

Journal of Alzheimer's Disease 47 (2015) 231–242
DOI 10.3233/JAD-150128
IOS Press

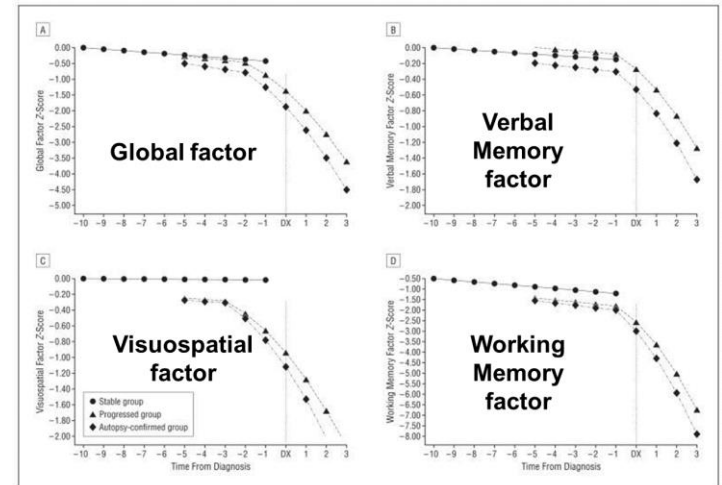
2016 Alzheimer Award Winner

Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease

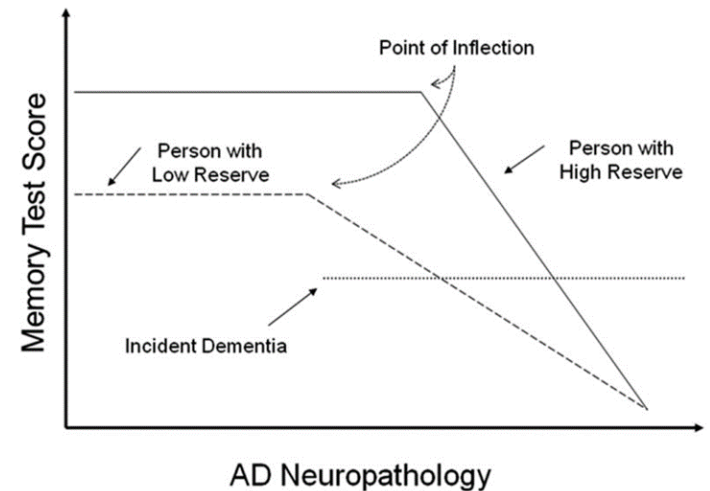
Emily C. Edmonds^a, Lisa Delano-Wood^{a,b}, Douglas R. Galasko^{a,b,c}, David P. Salmon^c
and Mark W. Bondi^{a,b,*} for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative¹

to the timing of these neurobiological changes. The fact that subtle cognitive decline has traditionally been viewed as the last marker to be affected in preclinical AD may be due to the routine use of crude, insensitive measures of cognitive abilities (i.e., rating scales or screening measures) or variations in the way subtle cognitive decline is defined. By contrast, sensitive

Zitat S. 239



Johnson et al., Arch Neurol 2009;66:1254-1259



Stern, Neuropsychologia 2009;47:2015-2028

„Mild Cognitive Impairment“ (MCI)

Fehlende kognitive Plastizität

infolge AD, aber auch andere neurodegenerative Erkrankungen (FTD, IPS etc.)

**Defizite durch Training /
Strategienvermittlung
nicht beeinflussbar**

Negative kognitive Plastizität

- fehlender bzw. unzureichender kognitiver / sozialer / körperlicher Stimulation
- ernährungsphysiologischen Mangelzuständen („noisy processing“ infolge verminderter sensorischer Diskriminationsschärfe
- neurohormonalen Veränderungen infolge Stress, Depression und veränderter Schlafarchitektur
- aber auch: „Testangst“

**Defizite durch Training /
Strategienvermittlung
potentiell reversibel**

Messung kognitiver Plastizität: Der Testing-the-Limits (TtL)-Ansatz

„baseline
performance“

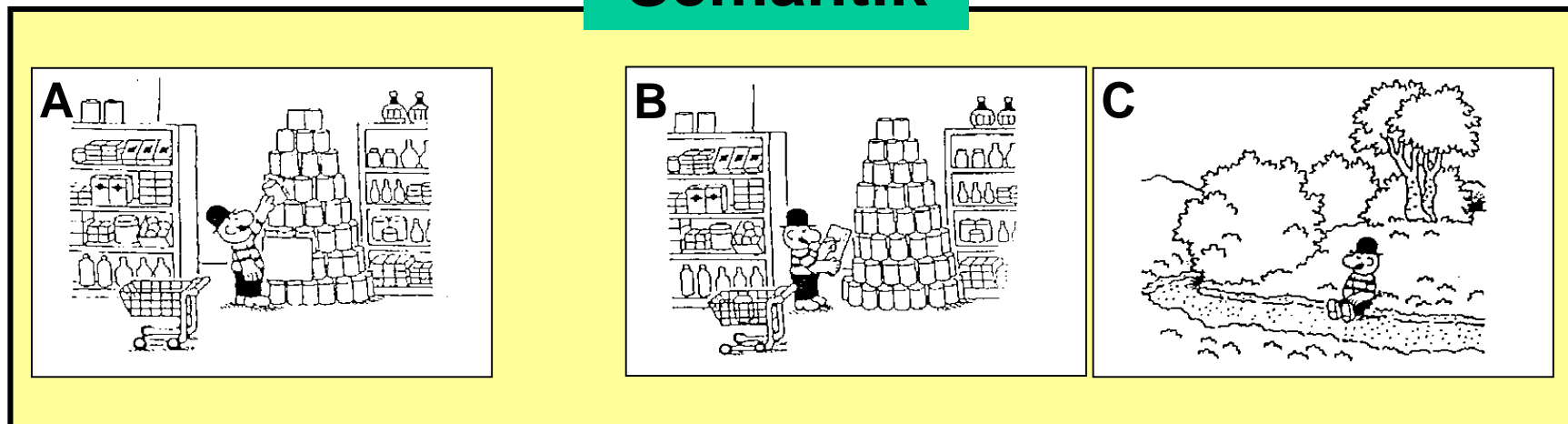
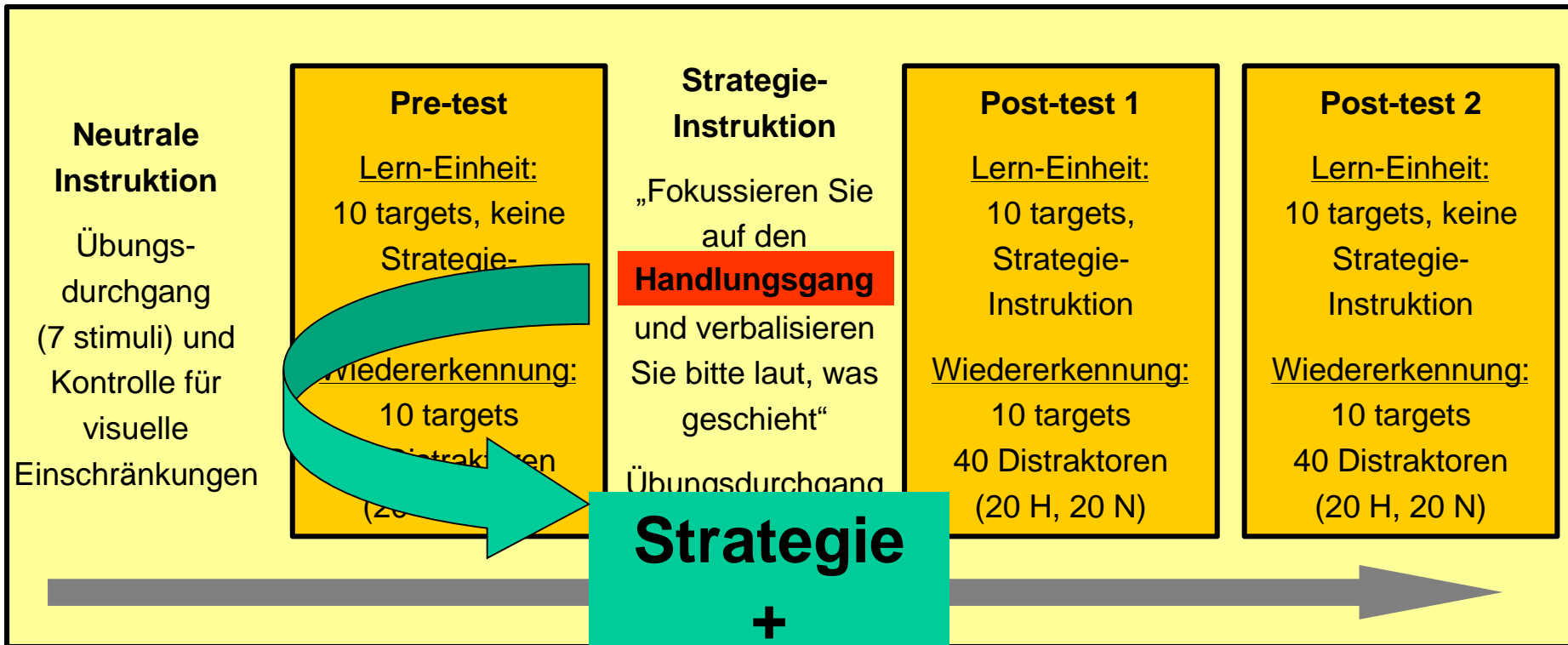
Klassische
status-
orientierte Tests

Messung des Leistungspotentials

„baseline reserve
capacity“

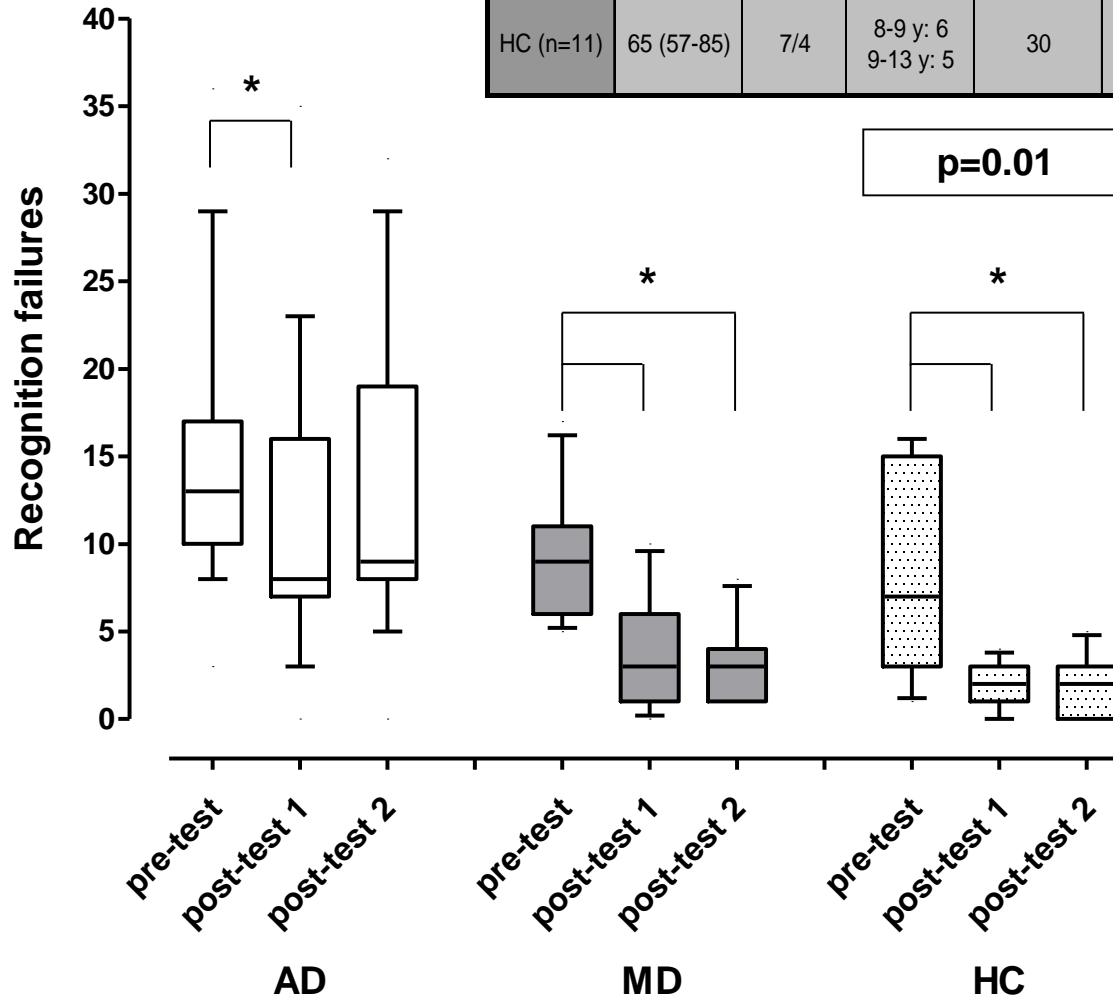
„developmental
reserve capacity“

Ein- / mehrfache Testwiederholung
mit / ohne Trainingsbedingung (TtL)



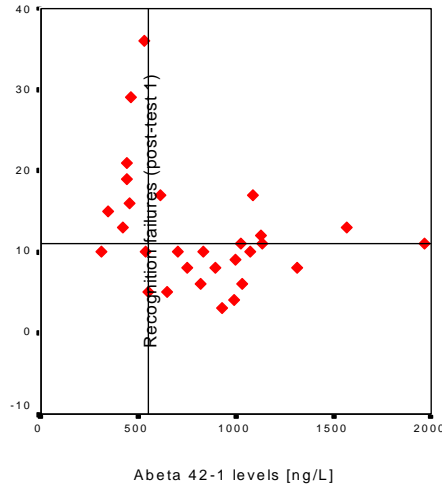
Fehlende Plastizität schon im sehr frühen Stadium einer AD

Group	Age (median; range)	Sex (F/M)	Level of education	MMSE (median; range)	Abeta 1-42 (median; range) cut off <550 ng/L	t-tau (median; range) cut off >300 ng/L
AD (n=19)	72 (49-88)	10/9	8-9 y: 14 9-13 y: 5	26.5 (24-30)	532 (312-1134)	399 (215-927)
MD (n=11)	65 (48-73)	6/5	8-9 y: 7 9-13 y: 4	30 (27-30)	1029 (644-1966)	181 (8-298)
HC (n=11)	65 (57-85)	7/4	8-9 y: 6 9-13 y: 5	30	not assessed	not assessed

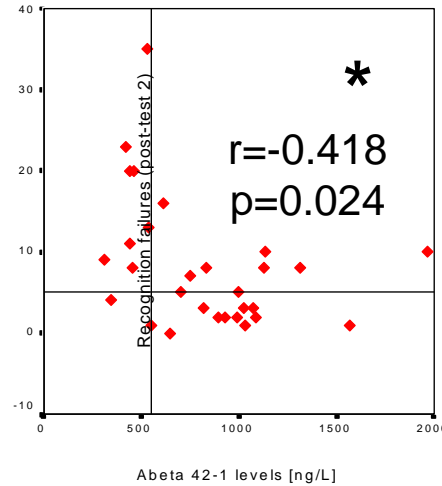


Kognitive & synaptische Plastizität sind assoziiert

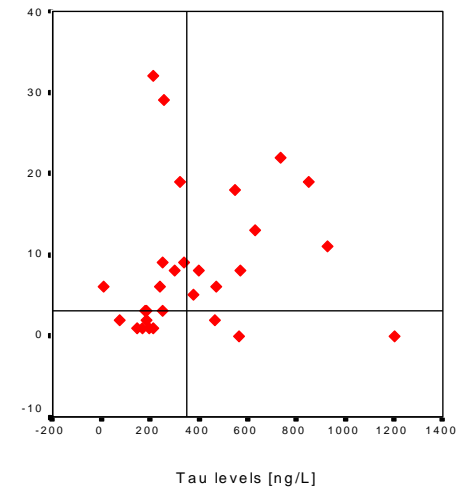
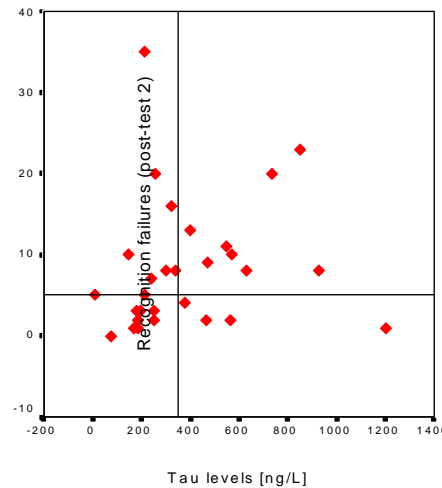
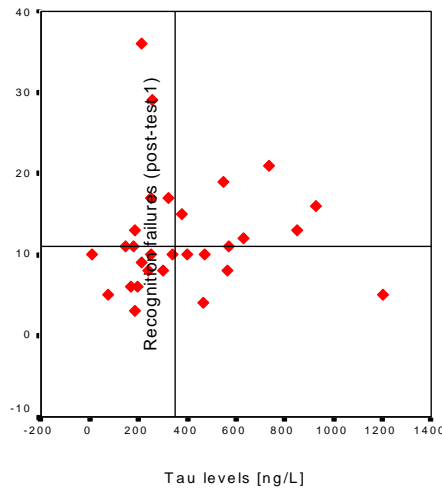
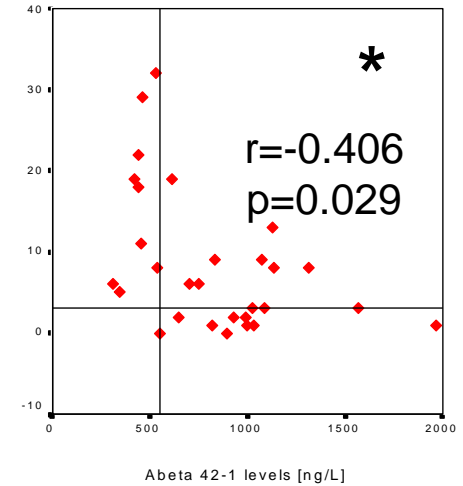
Prä-test



Post-test 1



Post-test 2



Lernpotential-orientierte Tests klassifizieren besser

Tab. 1 Demografische und klinische Charakteristika der AD-Patienten und der Kontrollpersonen.¹

Gruppe	Alter (Median; Q1–Q3)	Geschlecht	MMST (Median; Q1–Q3)	MMST (initial) (Median; Q1–Q3)	Abeta 1 – 42 (initial) (Median; Q1–Q3) cut off < 550 ng/L	T-Tau (initial) (Median; Q1–Q3) cut off < 3000 ng/L
AD-Patienten (n = 8)	70,5 (15,25)	Frauen = 5 Männer = 3	23,5 (7)	26 (2,5)	539 (404)	375 (222)
Kontrollpersonen (n = 17)	63 (14,5)	Frauen = 11 Männer = 6	29 (1)	30 (2)	974 (338)	177 (270,75)

¹ Dargestellt sind Mediane und Interquartilsbereiche (Q1–Q3), zum Zeitpunkt der Diagnosestellung; zwei Jahre zuvor erhobene Parameter sind mit „initial“ gekennzeichnet.

Tab. 3 Ergebnisse der empirischen Klassifikation mittels Clusteranalyse: Reproduktionsgenauigkeit der eingesetzten Untersuchungsverfahren.

Verfahren (geordnet nach Reproduktionsgenauigkeit)	Anzahl korrekt als „AD-Patient“ Klassifizierter (max. n = 8)	Anzahl fälschlicherweise als „AD-Patient“ Klassifizierter (max. n = 17)	Index nach Rand [24], Angaben gerundet in %	Anzahl der Cluster
MVGT-Abruf	8	1	96	2
Ttl-Orientierungsaufgabe	7	1	92	3
TtL-Posttest	7	1	92	2
MVGT-Enkodierung	6	0	92	2
MVGT-Wiedererkennung	6	0	92	2
CDT	5	2	80	2
Semantische Wortflüssigkeit	6	4	76	2
TtL-Prätest	8	9	64	2
BNT	5	8	58	3
ADAScog-Orientierung	5	17	24	2
Kombiniert: BNT, Semantische Wortflüssigkeit, CDT, ADAScog	6	4	76	2

CSF Biomarkers

Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia

Orestes V. Forlenza^{a,*}, Marcia Radanovic^a, Leda L. Talib^a, Ivan Aprahamian^a, Breno S. Diniz^b, Henrik Zetterberg^{c,d}, Wagner F. Gattaz^a

CSF biomarker	Cutoff	MMSE (M, SD)		MMSE (M, SD)		MMSE (M, SD)	
		23.8 (11.2)	29.5 (5.2)	25.0 (3.4)	27.1 (2.8)	25.0 (3.4)	27.1 (2.8)
		AD (n = 41) versus controls (n = 41)		AD (n = 41) versus non-AD (n = 35)		MCI-AD (n = 19) versus MCI-S (n = 49)	
		Sensitivity, %	Specificity, %	Sensitivity, %	Specificity, %	Sensitivity, %	Specificity, %
Aβ ₁₋₄₂	<416.0 pg/mL	83	70	83	54	79	42
Phosphorylated tau	>36.1 pg/mL	83	49	80	68	84	46
Total tau	>76.7 pg/mL	82	67	78	57	79	50
Aβ ₁₋₄₂ /P-tau	<9.53	88	78	85	71	90	65
Aβ ₁₋₄₂ /T-tau	<4.13	80	80	76	66	74	69

TtL-Normierungsstudie

57 AD, 94 Kontrollen
(Gesunde+Depressive)

Küster et al., J Alzheimers
Dis 2016;52: 519-528

93 / 80

MMSE (M, SD)

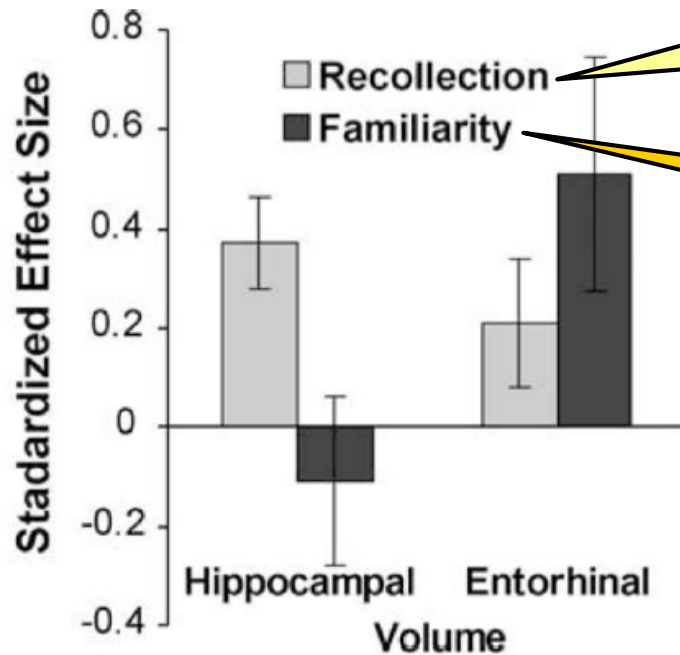
23.8 (3.5) 28.7 (1.8)

92 / 80

MMSE (M, SD)

26.0 (1.6) 28.7 (1.8)

Was kann man noch optimieren?

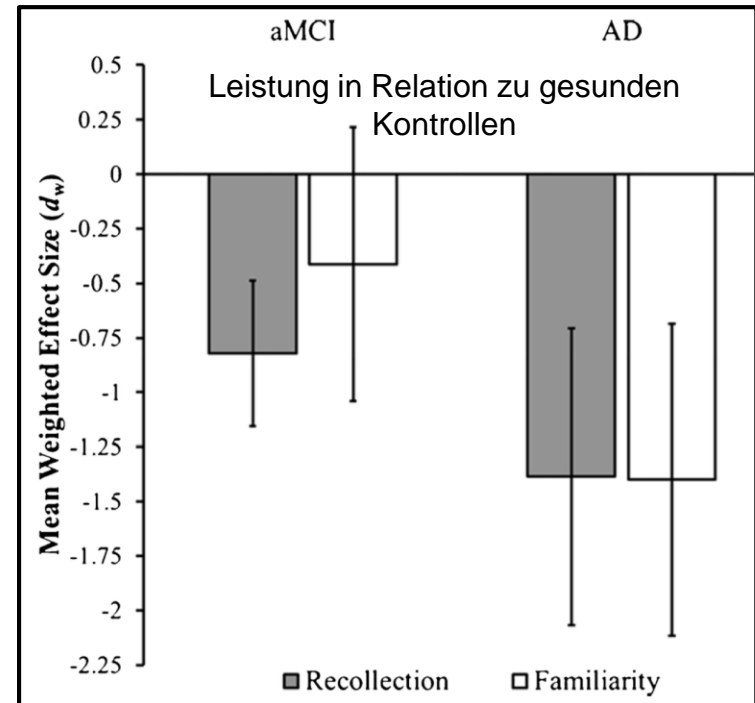


Inhaltlich elaborierte Erinnerung unter Einbezug der Tiefenstruktur und des Kontextes

Oberflächenbezogene Erinnerung („irgendwie bekannt“)

Yonelinas et al., Hippocampus 2010; 20(11):1178–1194

Hypothese: Personen mit beginnender AD stützen sich bei der Analyse der visuellen Stimuli zunehmend stärker auf die inhaltlich weniger wichtigen Oberflächenmerkmale



Koen & Yonelinas, Neuropsychol Rev. 2014; 24(3):332–354

AD-Patienten zeigen schon in einem sehr frühen Krankheitsstadium Defizite in

➤ der basalen Objekt- und Raumwahrnehmung,

u. a. Störungen der

- der visuospatialen Aufmerksamkeitszuwendung
- der Figur-Grunddifferenzierung
- der Winkelschätzung
- der mentalen Raumtransformation

(z. B. Laatu et al., 2003; Rösler et al., 2000; Scinto et al., 1994; Ska et al., 1990)

Table 3. Comparison between the AD patients and healthy elderly controls in each VOSP subtest.

		Controls	Mild AD Patients	Mann-Whitney
		Mean (SD)	Mean (SD)	p-value
Screening	Shape Detection	19.50 (0.70)	18.90 (1.33)	0.052
Object Perception	Incomplete Letters	18.95 (1.31)	16.58 (4.06)	0.004
	Silhouettes	19.31 (5.02)	12.10 (4.55)	<0.001
	Object Decision	15.68 (2.76)	12.52 (3.47)	<0.001
	Progressive Silhouettes	11.27 (2.72)	14.45 (2.84)	<0.001
Space Perception	Dot Counting	9.70 (0.67)	9.48 (0.96)	0.252
	Position Discrimination	19.23 (1.03)	18.61 (1.73)	0.120
	Number Location	8.64 (1.70)	6.68 (2.64)	<0.001
	Cube Analysis	8.86 (1.52)	6.55 (2.85)	<0.001

Quntal et al., PLoS ONE 2013;8(7): e68398. doi:10.1371/journal.pone.0068398

AD-Patienten zeigen schon in einem sehr frühen Krankheitsstadium Defizite in

➤ der basalen Objekt- und Raumwahrnehmung,

u. a. Störungen der

- der visuospatialen Aufmerksamkeitszuwendung
- der Figur-Grunddifferenzierung
- der Winkelschätzung
- der mentalen Raumtransformation

(z. B. Laatu et al., 2003; Rösler et al., 2000; Scinto et al., 1994; Ska et al., 1990)

➤ der Kontrastwahrnehmung

Table 3. Comparison between the AD patients and healthy elderly controls in each VOSP subtest.

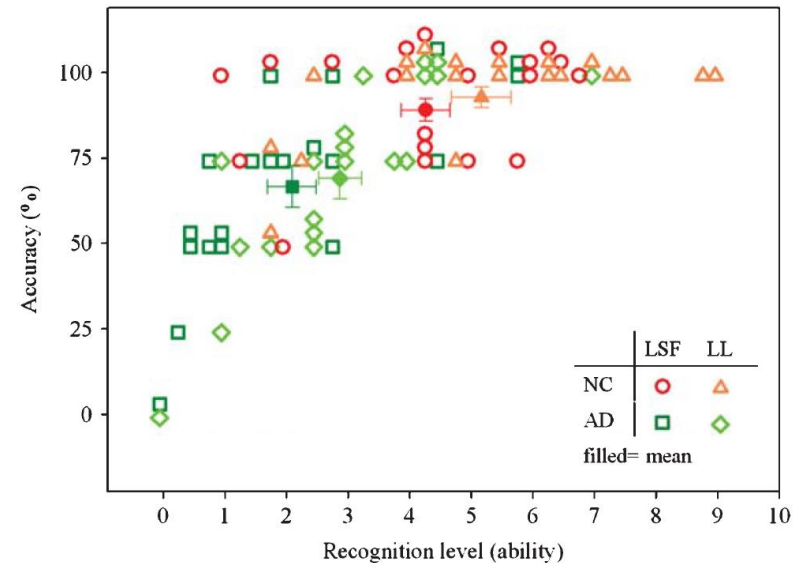
		Controls	Mild AD Patients	Mann-Whitney
		Mean (SD)	Mean (SD)	p-value
Screening	Shape Detection	19.50 (0.70)	18.90 (1.33)	0.052
Object Perception	Incomplete Letters	18.95 (1.31)	16.58 (4.06)	0.004
	Silhouettes	19.31 (5.02)	12.10 (4.55)	<0.001
	Object Decision	15.68 (2.76)	12.52 (3.47)	<0.001
Space Perception	Progressive Silhouettes	11.27 (2.72)	14.45 (2.84)	<0.001
	Dot Counting	9.70 (0.67)	9.48 (0.96)	0.252
	Position Discrimination	19.23 (1.03)	18.61 (1.73)	0.120
	Number Location	8.64 (1.70)	6.68 (2.64)	<0.001
	Cube Analysis	8.86 (1.52)	6.55 (2.85)	<0.001

Quntal et al., PLoS ONE 2013;8(7): e68398. doi:10.1371/journal.pone.0068398



LSF: Räumliche Auflösung

LL: Luminanz



Lee et al., J Alzheimers Dis 2012;29:441-444

Einbezug von Emotionen könnte bei der Abgrenzung zum hippokampalen Typ der bvFTD helfen

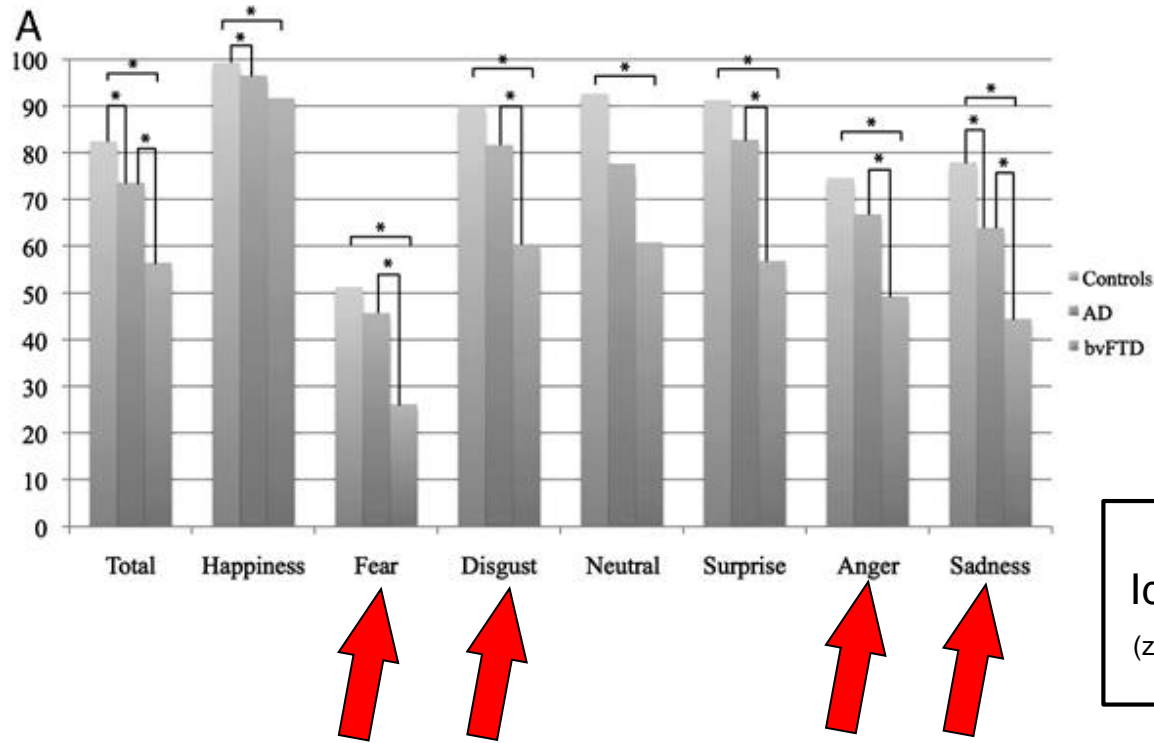
doi:10.1093/brain/awz099 | BRAIN 2019; 0, 1-25

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW
Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report

Nelson et al., Brain. 2019

We describe a recently recognized disease entity, limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE). LATE neuropathological change (LATE-NC) is defined by a stereotypical TDP-43 proteinopathy in older adults, with or without coexisting hippocampal sclerosis pathology. LATE-NC is a common TDP-43 proteinopathy, associated with an amnesic dementia syndrome that mimicked Alzheimer's-type dementia in retrospective autopsy studies. LATE is distinguished from frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 pathology based on its epidemiology (LATE generally affects older subjects), and relatively restricted neuroanatomical distribution of TDP-43 proteinopathy. In community-based autopsy cohorts, ~25% of brains had sufficient burden of LATE-NC to be associated with discernible cognitive impairment. Many subjects with LATE-NC have comorbid brain pathologies, often including amyloid- β plaques and tauopathy. Given that the 'oldest-old' are at greatest risk for LATE-



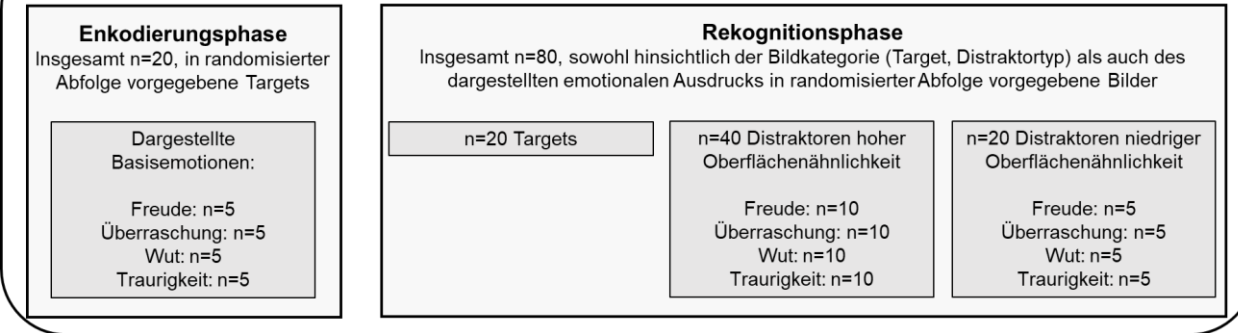
Besonders betroffen bei bvFTD:
Identifikation **negativer Emotionen**
(z. B. Fernandez-Duque et al, 2005; Kessels et al., 2007; Werner et al., 2007)

Nächste Stufe: Entwicklung einer TtL-Version 2 zur Adressierung folgender Fragen

1. Lassen sich durch Variation von Luminanzgrad und Bildklarheit Patienten mit einer beginnenden AD noch besser von Personen mit gutartigen, nicht progredienten kognitiven Einschränkungen abgrenzen?
2. Kann die eingeschränkte Kontrastwahrnehmung von AD-Patienten auch zur Differenzierung von FTD-Patienten genutzt werden, die sich klinisch mit einspeicherbezogenen Einschränkungen des deklarativen Gedächtnisses präsentieren?
3. Welchen differentialdiagnostischen Vorteil bietet der Einbezug von Stimuli, die unterschiedliche Basisemotionen ansprechen?

Arbeitsprogramm

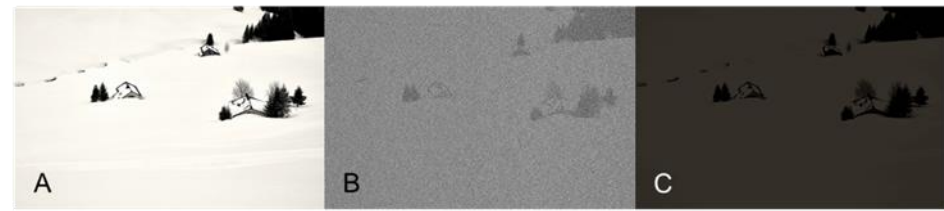
Abbildung Aufbau eines Versuchsdurchganges



1. Konzeption neuer Stimuli

2. Digitalisierung mit der Möglichkeit einer Variation von Bildschärfe und Kontrast

Abbildung A) Originalbild; B) und C) Variation von Schärfe und Luminanz



Arbeitsprogramm, Teil 1	
01/2021 - 08/2021	Entwicklung der insgesamt 250 Stimuli durch ein professionelles Graphikbüro
09/2021 - 12/2021	Programmierung des neuen Testsets einschließlich der Implementierung der Möglichkeit einer Variation von Bildschärfe und Kontrast
Arbeitsprogramm, Teil 2	
03/2021 – 09/2021	Einholung eines positiven Ethikvotums zur Durchführung der Evaluationsstudie
ab 01/2022	Rekrutierung des ersten Studienprobanden
12/2022	Abschluss der Datenerhebung
ab 01/2023	Auswertung und Publikation der Studienergebnisse