

Digitales Monitoring von spezifischen kognitiven Beeinträchtigungen in der frühen Alzheimer-Erkrankung

Dr. David Berron

Prof. Dr. med. Emrah Düzel, beide Mitgründer der neotiv GmbH

1. Intro

Die Alzheimer-Erkrankung ist eine langsam progrediente neurodegenerative Erkrankung mit einer präklinischen Phase, die bis zu 20 Jahre andauern kann (Preisich et al., 2019). Präventive Therapien, darüber herrscht ein breiter Konsens in der Alzheimer-Forschung, müssen möglichst in der präklinischen Phase einsetzen, bevor der irreversible Verlust von neuronalem Gewebe klinisch relevante kognitive Probleme hervorruft. Für Präventionsstudien bedeutet das, dass Betroffene bereits in frühen Phasen der Alzheimer-Erkrankung in Interventionsstudien eingeschlossen werden müssen. Idealerweise geschieht dies zu einem Zeitpunkt, zu dem die kognitiven Symptome noch subtil und potenziell reversibel sind. Dieser Umstand misst der Erfassung leichter kognitiver Defizite in der präklinischen Phase eine besondere Bedeutung bei. Kognitives Assessment ist aber nicht nur für die Frühdiagnostik von Bedeutung, sondern auch für die engmaschige Überwachung von Interventionsstudien. Dies wird durch aktuelle Studien zur Wirksamkeit von BACE-Inhibitoren in besonderem Maße verdeutlicht (Vellas et al., 2018). In diesen Studien kam es zu ausgeprägten kognitiven Einschränkungen, die möglicherweise früher hätten erkannt werden können, was die Notwendigkeit unterstreicht, unerwartete und unerwünschte kognitive Nebenwirkungen früh und zuverlässig zu erfassen. Schließlich gewinnt eine individuelle und selbstmotivierte Reduktion von Risikofaktoren eine zunehmende Bedeutung in unserer älter werdenden Bevölkerung. Regelmäßige und sensitive kognitive Testungen können den Blick auf die eigene kognitive Gesundheit schärfen und dazu motivieren, Risikofaktoren wie mangelnde Bewegung oder ungesunde Ernährung zu reduzieren (Livingston et al., 2017; Ngandu et al., 2015). Diese aktuellen Fragestellungen und veränderten Einsatzgebiete stellen traditionelle neuropsychologische Testverfahren vor große Herausforderungen. Um diese zu erfüllen, sind neue Ansätze erforderlich. Auf der einen Seite braucht es sensitive kognitive Maße, die für frühe Stadien der Alzheimer-Erkrankung optimiert sind, um subtile, aber pathophysiologisch relevante kognitive Beeinträchtigungen erfassen zu können. Auf der anderen Seite benötigt es neue Messmethoden, die es erlauben, kognitive Funk-

tionen hochfrequent und reliabel zu messen. Ein wichtiger neuer Ansatz in diesem Zusammenhang ist die lebensnahe, hochfrequente und longitudinale Erfassung kognitiver Funktionen mittels mobiler Endgeräte wie Smartphones oder Tabletcomputern (Insel, 2017; Trull and Ebner-Priemer, 2013). Mit mobilen Apps können dabei kognitive Tests in Form von kurzen, spielerisch aufbereiteten Aufgaben in den Alltag integriert und regelmäßig absolviert werden (Chinner et al., 2018; Moore et al., 2017). Vor diesem Hintergrund möchten wir im vorliegenden Artikel auf die Möglichkeiten und Chancen optimierter kognitiver Testungen mittels mobiler Endgeräte wie Smartphones und Tabletcomputer eingehen.

2. Herausforderungen traditioneller Testverfahren

2.1. Optimierung für präklinische Krankheitsstadien

Viele neuropsychologische Testbatterien, die eingesetzt werden, um kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung zu erfassen, wurden für Krankheitsstadien optimiert, in denen bereits manifeste Demenzsymptome vorliegen (Costa et al., 2017). Folglich lassen viele dieser Testverfahren die notwendige Sensitivität und Spezifität in frühen präklinischen Krankheitsstadien vermissen. So zeigen Testverfahren wie die ADAS cog (Alzheimer's Disease Assessment scale – Cognitive subscale) beispielsweise ausgeprägte Deckeneffekte (Kueper et al., 2018). Das bedeutet, dass selbst Individuen, die nach biomarkerbasierten Kriterien eine Alzheimer-Erkrankung haben (Jack et al., 2018), in diesen Tests die Höchstpunktzahl erreichen können. Darüber hinaus erfassen diese Testverfahren in der Regel diverse kognitive Prozesse, und damit die Funktion von weitverzweigten Hirnnetzwerken, und lassen Erkenntnisse der neuroanatomischen Krankheitsprogression weitgehend unberücksichtigt. Dahingegen erlauben die heutzutage bekannten neuroanatomischen Ausbreitungsmuster der Alzheimerpathologie (Braak and Braak, 1991; Schöll et al., 2016) sowie aktuelle Erkenntnisse darüber, welche spezifischen kognitiven Funktionen diese früh beeinträchtigten anatomischen Hirnareale erfüllen, die Untersuchung von kognitiven Funktionen, die spezifisch beeinträchtigt sind. Dieses Potenzial bleibt in vielen neuropsychologischen Testverfahren bisher ungenutzt. So spielen beispielsweise der entorhinale und der perirhinale Kortex, die beide bereits früh von der Ablagerung von Tau Fibrillen beeinträchtigt sind, eine kritische Rolle für das präzise Objektgedächtnis (Berron et al., 2018; Reagh et al., 2018). Kognitive Testverfahren, die für die Funktionen dieser anatomischen Regionen optimiert sind, haben möglicherweise eine höhere Sensitivität als etablierte neuropsychologische Testverfahren.

2.2. Eingeschränkte hochfrequente Wiederholbarkeit

Darüber hinaus liegen von nahezu allen neuropsychologischen Testverfahren nur wenige Parallelversionen vor, so dass sie nur limitiert wiederholt eingesetzt werden können ohne dabei signifikante Lerneffekte auszulösen (Calamia et al., 2012). Damit ist ein hochfrequentes Monitoring vulnerabler kognitiver Funktionen stark eingeschränkt. Auch die lange Testdauer und fehlende selbstständige Durchführbarkeit machen den hochfrequenten Einsatz etablierter neuropsychologischer Testverfahren praktisch unmöglich. Die resultierende hohe Variabilität bei nur wenigen Testresultaten macht die reliable Erfassung von querschnittlichen sowie längsschnittlichen Befunden problematisch.

2.3. Kleine Effektgrößen

In den aktuellen Forschungsleitlinien sind die präklinischen Phasen der Alzheimer-Erkrankung durch keine oder lediglich subtile kognitive Schwierigkeiten und Veränderungen in neuropsychologischen Tests gekennzeichnet (Jack et al., 2018). Per Definition sind demnach die mit etablierten neuropsychologischen Testverfahren in der präklinischen Phase zu erwartenden Effektgrößen gering.

2.4. Reliabilität und Variabilität

Für zukünftige diagnostische Ansätze ist es kritisch, diese subtilen kognitiven Veränderungen erfassen zu können. Es ist allerdings wahrscheinlich, dass diese Veränderungen sich nur geringfügig von Schwankungen der Kognition unterscheiden, die durch tagtägliche Einflüsse, so wie zum Beispiel Stress oder Schlafstörungen, bedingt sind (Hyun et al., 2018). Diese Schwankungen sind auch in einem klinischen Umfeld nicht vermeidbar. Neuropsychologische Testergebnisse in der Klinik können von einer anstrengenden Anreise, Schlafmangel oder den Nachwirkungen einer Grippeerkrankung beeinflusst werden. Darüber hinaus können Testleitereffekte, zum Beispiel in Form erhöhter Angst, durch die Konfrontation mit einem Arzt und die damit verbundenen Sorgen vor der eigenen kognitiven Verschlechterung, die Testergebnisse verzerren. Da Testungen in der ärztlichen Umgebung oft nur an einem Tag im Jahr gemacht werden können, sind diese zumeist sehr lang, was zu Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen führen kann. Durch diese Einflüsse können Testergebnisse im jährlichen Abstand über die pathophysiologisch zu erwartende subtile Veränderung hinaus schwanken, und so fälschlicherweise den Eindruck einer Verbesserung oder Verschlechterung kognitiver Symptome hinterlassen.

2.5. Limitierte Testbarkeit wichtiger kognitiver Domänen

Ein wichtiges mögliches frühes Symptom im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen ist das beeinträchtigte Langzeitgedächtnis über eine Spanne von mehr als 24 Stunden. Hierbei werden Gedächtnisinhalte zwar eingespeichert, aber dann nach 24 Stunden aufgrund gestörter Gedächtniskonsolidierung wieder vergessen (Weston et al., 2018). Die klinische Diagnostik in der Praxis oder der Gedächtnisambulanz ist auf Grund der begrenzten Möglichkeiten innerhalb klinischer Abläufe auf kurze Gedächtnisabrufrintervalle von bis zu 30 Minuten beschränkt. Untersuchungen zur Gedächtniskonsolidierung werden dadurch unmöglich.

3. Mobile kognitive Testungen als Chance für Disease Interception

Um den oben genannten Herausforderungen zu begegnen, sind alltagsnahe, hochfrequente und anatomisch spezifische Testverfahren erforderlich. Hier eröffnen neue Erkenntnisse der Hirnforschung in Kombination mit Smartphones und Tabletcomputern ein großes Zukunftspotenzial. Smartphones sind aufgrund der hohen Verfügbarkeit selbst in höheren Altersgruppen und der immer einfacher werdenden Benutzbarkeit von besonderer Bedeutung. So lassen aktuelle Untersuchungen bereits eine Verfügbarkeit von über 80 % in der Altersgruppe der 55-64-jährigen vermuten (Berenguer et al., 2017).

3.1. Erhöhte Reliabilität durch niedrigere Variabilität

Kognitive Testungen auf den eigenen mobilen Endgeräten in der häuslichen Umgebung reduzieren den Aufwand für die Nutzer signifikant. Ein Klinik- oder Praxisbesuch entfällt, und Testungen können besser an die Lebensumstände der Nutzer angepasst werden. Da Testungen über mehrere Tage verteilt werden können, entfällt auch die Notwendigkeit von sehr langen und anstrengenden Daueruntersuchungen. Eine Reduktion dieser Einflussfaktoren minimiert ungewollte Einflüsse und kann so eine präzisere Einschätzung der momentanen kognitiven Leistung erlauben. Da die Tagesform dennoch schwankt, erlauben mehrfach wiederholte Testungen eine Mittelung der Testergebnisse um den Einfluss von „schlechten“ Tagen zu reduzieren und somit das Signal-Rausch-Verhältnis signifikant zu erhöhen (Sliwinski et al., 2018).

3.2. Charakterisierung von Fluktuationen

Fluktuationen der kognitiven Leistung können allerdings auch bedeutungsvoll, und deren Analyse damit aufschlussreich sein (Walker et al., 2000). Fluktuatio-

nen über Jahreszeiten hinweg (Lim et al., 2018) oder bedingt durch Schlafmangel (Wild et al., 2018) müssen darüber hinaus bekannt sein, um bedeutungsvolle Änderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Rahmen einer Disease Interception einschätzen zu können. Auf Grund der hochfrequenten und lebensnahen Einsetzbarkeit mobiler Tests, lässt sich der Einfluss von modifizierenden Variablen wesentlich besser erfassen und modellieren; hierzu gehören Ernährungsgewohnheiten, körperliche Bewegung, Stress (Hyun et al., 2018), intermittierende Gesundheitseinschränkungen (Grippeerkrankungen) sowie weitere Medikamente (z. B. Antidiabetika oder Antihypertensiva).

3.3. Bürger- und Patientenpartizipation

Die Entwicklung einer frühzeitigen Disease Interception in der Alzheimer-Erkrankung erfordert eine breite Bürger- und Patientenpartizipation in Forschungs- und Arzneimittelstudien. Das wird nur gelingen, wenn etablierte Routinen der hausärztlichen Praxis oder der Gedächtnisambulanzen durch neue Methoden ergänzt werden, um kognitiv unbeeinträchtigten Bürgern und solchen mit ersten Beeinträchtigungen und Beschwerden die Gelegenheit zu geben, an Studien teilzunehmen. Auch hier bieten mobile Apps eine geeignete Plattform, um über Studien zu informieren und Kontakt mit entsprechenden Einrichtungen aufzunehmen. In der Zukunft wird es möglich sein, Nutzer von mobilen Apps anhand ihres kognitiven Profils gezielt über geeignete Studien zu informieren. Dabei ist es essenziell, dies unter Wahrung höchster Datenschutz- sowie Datensicherheitsstandards zu erreichen.

Um den Einfluss von Gesundheits- und Lebensstilfaktoren auf wichtige kognitive Prozesse zu verstehen, sind Citizen-Science-Ansätze in besonderem Maße geeignet. Ein Beispiel für ein derartiges Projekt ist das Gemeinschaftsprojekt des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und der Otto-von-Guericke-Universität in Zusammenarbeit mit der neotiv GmbH (www.gedaechtnis-erforschen.de) zum Einfluss von Erkältungen auf Gedächtnisfunktionen, die von der Alzheimer-Erkrankung früh betroffen sind.

3.4. Anatomische Spezifität

Frühe Stadien der Alzheimer-Erkrankung sind in den neuen Forschungsleitlinien anhand positiver Biomarkerprofile für Beta-Amyloid und Tau charakterisiert (Jack et al., 2018). Früh im Verlauf der Erkrankung sind diese pathologischen Veränderungen auf bestimmte neuroanatomische Netzwerke beschränkt und betreffen vor allem Regionen im medialen Temporallappen, wie den peri-

rhinalen und den entorhinalen Kortex sowie den Hippokampus. Diese Netzwerke spielen eine wichtige Rolle für Gedächtnisprozesse wie Mustertrennung, Mustervervollständigung und Assoziatives Lernen, aber auch die räumliche Orientierungsfähigkeit (Stangl et al., 2018; Berron et al., 2018, 2016; Coughlan et al., 2018; Polcher et al., 2017; Vieweg et al., 2018; Yassa and Stark, 2011). Aktuelle Kohortenstudien untersuchen die Möglichkeit, dass anatomisch spezifische Testungen die Sensitivität des kognitiven Assessments erhöhen.

4. Limitationen

Der Einsatz von hochfrequenten kognitiven Testungen im Rahmen der frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung ist ein verhältnismäßig neuer Ansatz, und obwohl er viele Möglichkeiten mit sich bringt, so ist es dennoch von Bedeutung, sich auch der Grenzen dieses Ansatzes bewusst zu sein. Klinische Untersuchungen finden oft unter standardisierten Bedingungen statt und die Testbedingungen lassen sich in der smartphone-basierten alltagsnahen Testung nicht überprüfen. In dem Zusammenhang stellt auch die zweifelsfreie Feststellung der Identität eines Probanden eine Herausforderung dar. Während diese im klinischen Kontext eindeutig festgestellt werden kann, ist dies bei mobilen Testungen schwieriger und benötigt zukünftig geeignete Technologien. Darüber hinaus unterscheiden sich mobile Endgeräte in der Bildschirmgröße wie der Auflösung und zeichnen Reaktionen des Nutzers mit variierender Präzision auf. Das führt zu unterschiedlichen Reaktionszeiten und hat damit vor allem Einfluss auf Testverfahren, in denen Reaktionszeiten das hauptsächliche Ergebnismaß darstellen (Germine et al., 2019). Schließlich sind hochfrequente Testungen abhängig von der regelmäßigen Teilnahme der Nutzer – und damit von deren Motivation. Um diese sicherzustellen, ist es notwendig die Bedienbarkeit und Nutzerinteraktion von mobilen Testverfahren auf ältere Anwender und Patienten zu optimieren. Über Compliance im Rahmen von mobilen Testungen in präklinischen Alzheimer-Stadien sowie über die Adhärenz über lange Zeiträume hinweg ist allerdings noch wenig bekannt. Hier sind zukünftige Untersuchungen sowie eine stärkere Vernetzung von klinischen Forschern und App-Designern notwendig.

5. Die Entwicklung smartphone-basierter kognitiver Testverfahren

Diese Überlegungen machen deutlich, dass die Entwicklung mobiler kognitiver Testverfahren für Disease Interception viel Forschungsaufwand und Ressourcen in Anspruch nimmt. Dies erfordert eine enge Interaktion von Wissenschaftlern,

Ärzten, Softwareentwicklern und Designern. Darüber hinaus muss die Entwicklung einer mobilen Plattform in Zusammenarbeit mit großen Zentren der Alzheimer-Forschung erfolgen. Ein Beispiel für eine solche Entwicklung ist die mobile App der neotiv GmbH, die in enger Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen und der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erfolgt, und bereits in internationalen Studien zum Einsatz kommt (siehe Abbildung 1).

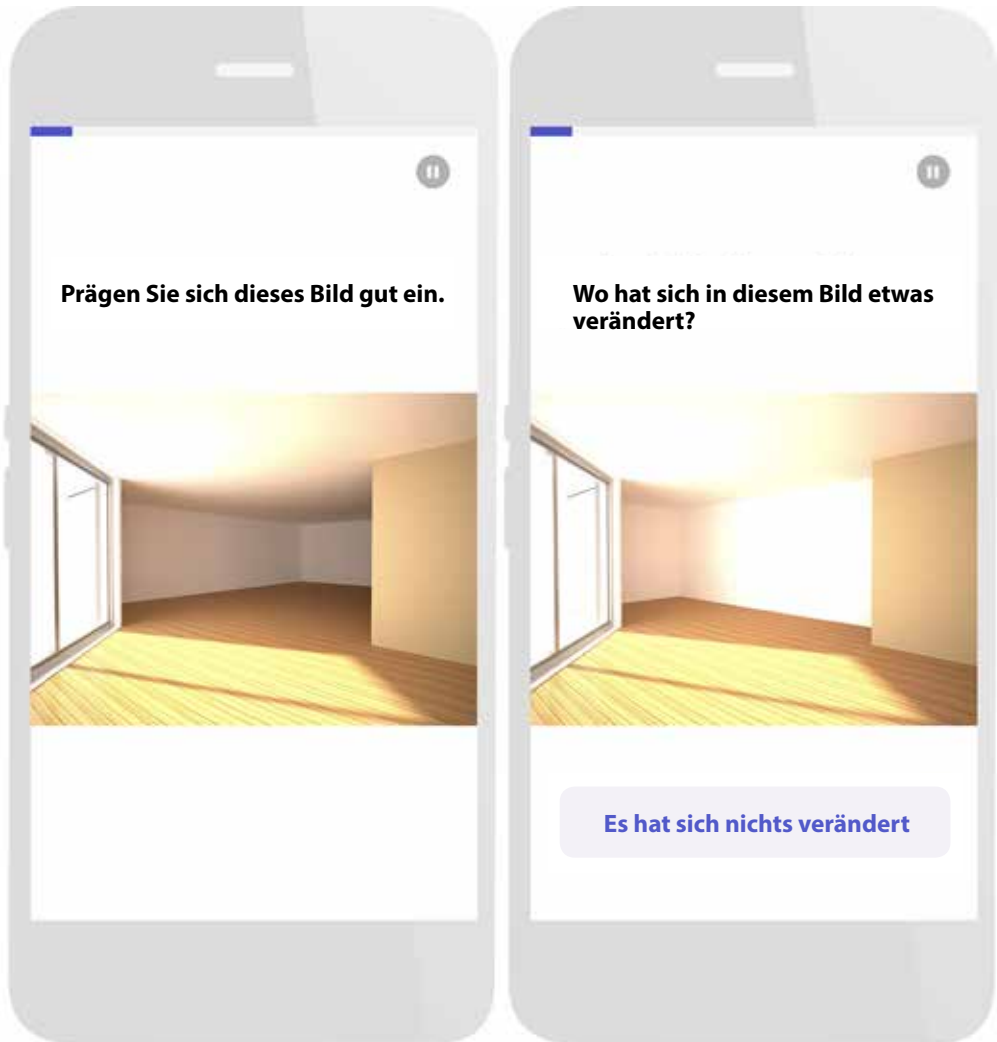


Abb. 1: Beispielbildschirm eines mobilen Tests für Gedächtnispräzision

Andere mobile sowie app-basierte Ansätze werden beispielsweise an der University of Washington St. Louis in Zusammenarbeit mit der DIAN-Studie sowie an der University of Oxford entwickelt. Diese durchlaufen ähnliche, aber nicht not-

wendigerweise identische Entwicklungsstadien aufgrund leicht unterschiedlicher Herangehensweisen und Zielsetzungen.

Die Entwicklung dieser App durchläuft die folgenden prototypischen Entwicklungsstadien (siehe Abbildung 2).

a. Theoretische Fundierung des Untersuchungsansatzes

Die theoretischen Konzepte der unterschiedlichen Testverfahren basieren auf aktuellen tierexperimentellen Studien sowie Untersuchungen am Menschen.

b. Funktionelle Validierung der anatomischen Spezifität

Funktionelle Kernspintomographie-Untersuchungen werden durchgeführt, um die zugrundeliegenden neuronalen Prozesse der kognitiven Aufgaben zu charakterisieren und deren Spezifität für krankheitsrelevante Hirnregionen zu optimieren.

c. Validierung der Testverfahren hinsichtlich der Testgütekriterien

Die entwickelten Testverfahren werden in Probandenstudien hinsichtlich ihrer Testgütekriterien wie Reliabilität und Validität untersucht. Dabei werden die Testergebnisse mit ähnlichen, bereits etablierten analogen Verfahren verglichen.

d. Validierung der Testsensitivität anhand traditioneller Biomarker

Die entwickelten Testverfahren werden in großangelegten Forschungsstudien hinsichtlich ihrer Beziehung zu traditionellen Biomarkern für die Alzheimer-Erkrankung wie der Positronenemissionstomographie (PET) und der Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) untersucht.

e. Anpassung der Testverfahren an Smartphones und Tabletcomputer

Die Testverfahren werden in der Softwareumgebung mobiler Endgeräte programmiert. Dabei müssen Bedienungs- und Darstellungsformate hinterfragt, getestet und optimiert werden, um eine hohe Nutzbarkeit sicherzustellen. Hier liegt ein besonderer Fokus auf der Nutzbarkeit durch die Zielgruppe älterer Menschen und Patienten in präklinischen Erkrankungsstadien.

f. Datenschutzkonzept und Datensicherheit

Datenschutz- und Datensicherheitsaspekte müssen höchsten Standards entsprechen, und eine Zertifizierung durch autorisierte Stellen muss angestrebt werden.

g. Validierung der mobilen digitalen Testverfahren hinsichtlich Testgütekriterien und Biomarkern

Die als App implementierten Testverfahren müssen hinsichtlich Testgütekriterien und Biomarkern in unterschiedlichen Kohorten und Ländern validiert werden.

h. Flexibilität und modularer Aufbau

Die App-Plattform muss eine flexible und adaptive Gestaltung der App ermöglichen, damit diese unter unterschiedlichen klinischen und wissenschaftlichen Anforderungen nutzbar ist. Beispielsweise kann in einer klinischen Prüfung mit einer neuen Substanz in den ersten Monaten eine wöchentliche Testung notwendig sein, um unerwartete akute kognitive Probleme zu erfassen, wobei die Frequenz im weiteren Verlauf auf eine monatliche Testung reduziert werden kann.

i. Möglichkeit der Bürgerbeteiligung

Die App-Plattform sollte sich darüber hinaus eignen, um Citizen-Science-Projekte zu ermöglichen. Dies erlaubt es, die Auswirkungen von zeitlich nicht vorhersagbaren Gesundheitszuständen (z. B. Grippe) auf diese kognitiven Tests zu verstehen.

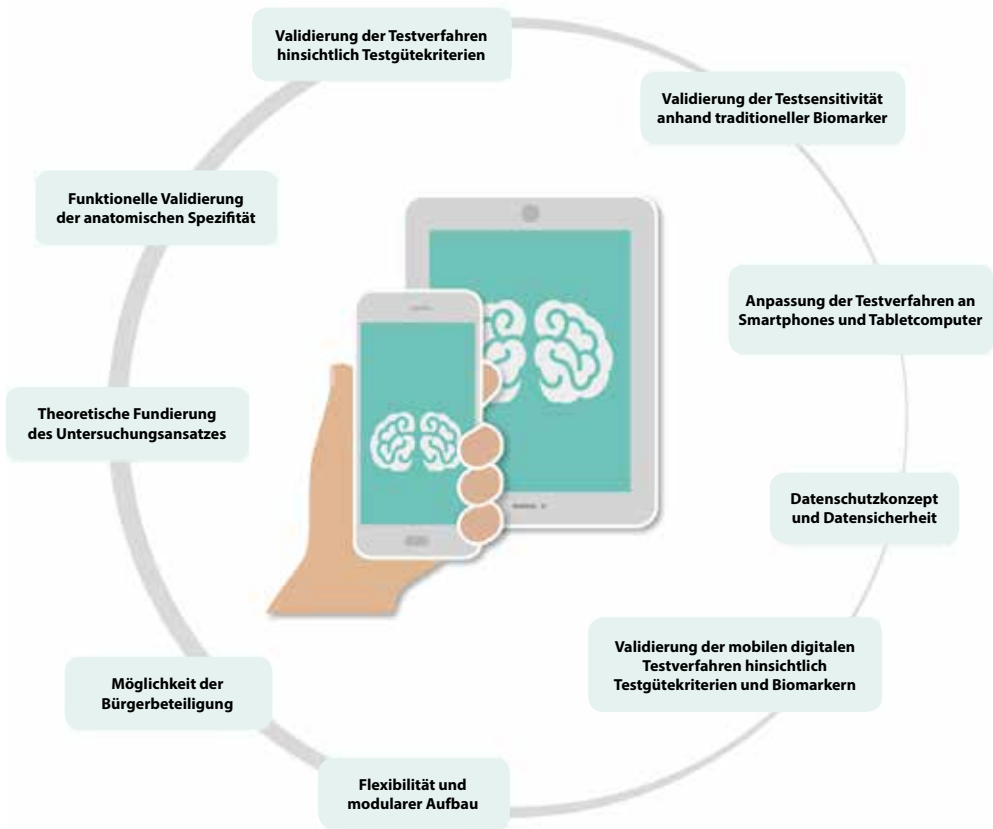


Abb. 2: Prototypische Entwicklungsstadien einer mobilen Anwendung für Gedächtnistests im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung am Beispiel der neotiv App.

6. Ausblick – Einsatz in der Routineversorgung

Die Implementierung eines Disease Interception-Ansatzes in der Zukunft macht es bereits jetzt erforderlich, die Versorgung in der hausärztlichen und fachärztlichen Routine zu optimieren. Die Gedächtnisdiagnostik in der Routineversorgung des primärärztlichen Bereichs ist in der frühen Phase der Alzheimer-Erkrankung aus mehreren Gründen problematisch. Ältere Menschen, die mit Gedächtnisproblemen einen niedergelassenen Arzt aufsuchen, können in den meisten Fällen nicht ausreichend abgeklärt werden. Dadurch werden Betroffene häufig zu spät erkannt, und die Chance auf eine Disease Interception in der präklinischen Phase der Alzheimer-Erkrankung verpasst. Mobile App-Ansätze könnten hier das kognitive Assessment und die Einordnung in präklinische Krankheitsstadien erleichtern. Es bedarf hier allerdings Wirksamkeits- und Akzeptanzstudien in der Routineversorgung bei Hausärzten und Fachärzten, um zu verstehen, wie

mobile Apps von Ärzten und Patienten angenommen werden und wie diese zur Unterstützung der Diagnostik und Versorgungsplanung eingesetzt werden können. Hierfür müssen Krankenkassen, App-Entwickler und akademische Einrichtungen entsprechende Partnerschaften eingehen. Nicht zuletzt muss dieser neue technologische Ansatz in der Disease Interception in enger Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Bundesministerium für Gesundheit vorangebracht werden, um frühzeitig regulatorische Aspekte in die Planung einzubeziehen.

Ein mögliches Szenario einer verbesserten Versorgung und Disease Interception der Alzheimer-Erkrankung könnte in Zukunft beispielsweise folgendermaßen aussehen:

1. Menschen mit wahrgenommenen Gedächtnisproblemen nehmen nach Veranlassung des Hausarztes an hochfrequenten Tests mittels einer mobilen App teil (z. B. über einen Zeitraum von 6 Monaten). Dabei wird erfasst, ob das allgemeine Profil der Gedächtniseinschränkungen auf ein Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung hinweist, und ob die Trajektorie der hochfrequenten Datenmesspunkte auf eine progressive Verschlechterung hinweist.
2. In einem nächsten Schritt wird eine weitergehende Diagnostik durchgeführt, die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie und gegebenenfalls eine Liquorpunktion oder Positronenemissionstomographie beinhalten kann. Falls möglich wird durch eine tiefergehende kognitive Testung unter kontrollierten Bedingungen das querschnittliche Resultat der mobilen Gedächtnistests validiert.
3. Daraufhin erfolgt eine Beratung zur Reduktion von Risikofaktoren für eine Demenz und gegebenenfalls entsprechende Lebensstiländerungen.
4. Zukünftig wird es möglich sein, eine Therapie mit einem zu entwickelnden Medikament, welches der Krankheitsursache entgegenwirkt und eine zeitliche Verzögerung des Eintritts von Symptomen über einige Jahre ermöglicht, zu beginnen. Wann eine derartige Therapie zur Verfügung stehen wird, ist derzeit leider noch nicht absehbar, da alle bisherigen Phase-3-Studien mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (z. B. Immuntherapien gegen die Amyloid-Pathologie) gescheitert sind.
5. Mit einer mobilen App (z. B. neotiv App) kann im Sinne eines Drug Companion ein Monitoring des Therapieerfolgs sowie ein Coaching zu Lebensstiländerungen und der Risikomodifikation erfolgen.

7. Fazit

Mit mobilen Testungen der kognitiven Leistung ist es möglich, vulnerable kognitive Funktionen hochfrequent und alltagsnah zu untersuchen. Wissenschaftlich validierte Ansätze bieten damit zukünftig die Möglichkeit, pathophysiologisch relevante Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten frühzeitig zu erkennen. Um den Einfluss von alltäglichen (z. B. Schlaf) und anderen passageren Beeinträchtigungen (z. B. durch eine Grippe) modellieren zu können, sind entsprechende Studien, idealerweise unter einer breiten Bürgerbeteiligung, notwendig. Hinsichtlich Disease Interception wird es so zukünftig möglich sein, therapeutische Effekte und Nebenwirkungen einer Intervention frühzeitig zu erkennen und Therapien zu optimieren.

Literaturverzeichnis

Stangl, M., Achtzehn, J., Huber, K., Biology, D.C., 2018: Compromised Grid-Cell-like Representations in Old Age as a Key Mechanism to Explain Age-Related Navigational Deficits.

Berron, D., Neumann, K., Maass, A., Schütze, H., Fließbach, K., Kiven, V., Jessen, F., Sauvage, M., Kumaran, D., Düzel, E., 2018: Age-related functional changes in domain-specific medial temporal lobe pathways. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.030>

Berron, D., Schütze, H., Maass, A., Cardenas-Blanco, A., Kuijf, H.J., Kumaran, D., Düzel, E., 2016: Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. *The Journal of Neuroscience* 36, 7569–7579. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0518-16.2016>

Braak, H., Braak, E., 1991: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* 82, 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>

Calamia, M., Markon, K., Tranel, D., 2012: Scoring Higher the Second Time Around: Meta-Analyses of Practice Effects in Neuropsychological Assessment. *The Clinical Neuropsychologist* 26, 543–570. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.680913>

Chinner, A., Blane, J., Lancaster, C., Hinds, C., Koychev, I., 2018: Digital technologies for the assessment of cognition: a clinical review. *Evidence Based Mental Health* 21, 67–71. <https://doi.org/10.1136/eb-2018-102890>

Costa, A., Bak, T., Caffarra, P., Caltagirone, C., Ceccaldi, M., Collette, F., Crutch, S., Sala, S., Démonet, J.F., Dubois, B., Düzel, E., Nestor, P., Papageorgiou, S.G., Salmon, E., Sikkes, S., Tiraboschi, P., van der Flier, W.M., Visser, P.J., Cappa, S.F., 2017: The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. *Alzheimer's research & therapy* 9, 27. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0254-x>

Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A.-M., Hornberger, M., 2018: Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology* 14, 496–506. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0031-x>

Hyun, J., Sliwinski, M.J., Smyth, J.M., 2018: Waking Up on the Wrong Side of the Bed: The Effects of Stress Anticipation on Working Memory in Daily Life. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 74, 38–46. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby042>

Insel, T.R., 2017: Digital Phenotyping: Technology for a New Science of Behavior. *JAMA* 318, 1215–1216. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11295>

Jack, C. et al., 2018: NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.

Kueper, J.K., Speechley, M., Montero-Odasso, M., 2018: The Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *Journal of Alzheimer's Disease Preprint*, 1–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-170991>

Lim, A. et al. 2018: Seasonal plasticity of cognition and related biological measures in adults with and without Alzheimer disease: Analysis of multiple cohorts. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002647>

Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S.G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L.N., Howard, R., Kales, H.C., Larson, E.B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E.L., Samus, Q., Schneider, L.S., Selbæk, G., Teri, L., Mukadam, N., 2017: Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 390, 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

- Moore, R.: *Int. J. Methods Psychiatr. Res.*, 2017: Applications for self-administered mobile cognitive assessments in clinical research: A systematic review. <https://doi.org/10.1002/mpr.1562>
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M., 2015: A 2 years multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 385, 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60461-5)
- Polcher, A., Frommann, I., Koppa, A., Wolfsgruber, S., Jessen, F., Wagner, M., 2017: Face-Name Associative Recognition Deficits in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 56, 1185–1196. <https://doi.org/10.3233/JAD-160637>
- Reagh, Z.M., Noche, J.A., Tustison, N.J., Delisle, D., Murray, E.A., Yassa, M.A., 2018: Functional Imbalance of Anterolateral Entorhinal Cortex and Hippocampal Dentate/CA3 Underlies Age-Related Object Pattern Separation Deficits. *Neuron* 97, 1187-1198.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.039>
- Schöll, M., Lockhart, S.N., Schonhaut, D.R., O'Neil, J.P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., Baker, S.L., Vogel, J.W., Faria, J., Schwimmer, H.D., Rabinovici, G.D., Jagust, W.J., 2016: PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron* 89, 971–982. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.028>
- Sliwinski, M.J., Mogle, J.A., Hyun, J., Munoz, E., yth, J., Lipton, R.B., 2018: Reliability and validity of ambulatory cognitive assessments. *Assessment* 25, 14–30.
- Trull, T. J., & Ebner-Priemer, U., 2013: Ambulatory assessment. *Annual review of clinical psychology*, 9, 151-176.
- Vieweg, P., Riemer, M., Berron, D., Wolbers, T., 2018: Memory Image Completion (MIC): Establishing a task to behaviorally assess pattern completion in humans. *Hippocampus*. <https://doi.org/10.1002/hipo.23030>
- Walker, M.P., Ayre, G.A., Perry, E.K., Wesnes, K., McKeith, I.G., Tovee, M., Edwardson, J.A., Ballard, C.G., 2000: Quantification and Characterisation of Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 11, 327–335. <https://doi.org/10.1159/000017262>
- Weston, P., Nicholas, J., Henley, D., Lancet ..., L.Y., 2018: Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study.
- Wild, C.J., Nichols, E.S., Battista, M.E., Stojanowski, B., Owen, A.M., 2018: Dissociable effects of self-reported daily sleep duration on high-level cognitive abilities. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy182>
- Yassa, M.A., Stark, C., 2011: Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences* 34, 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>

Dr. David Berron

ist Kognitiver Neurowissenschaftler an der Clinical Memory Research Unit, Department of Clinical Sciences Malmö der Universität Lund in Schweden.

**Wichtige Stationen:**

- Promotion (Dr. rer. nat.) am Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND) der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Magdeburg (DZNE)
- Visiting Researcher im Department of Brain and Cognitive Sciences des Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA
- Studium der Psychologie an der Universität Bremen mit dem Schwerpunkt Klinische Neuropsychologie
- Mitgründer der neotiv GmbH

Prof. Dr. med. Emrah Düzel

ist seit 2008 Professor für Kognitive Neurologie und Direktor des Instituts für Kognitive Neurologie und Demenzforschung an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg. Zudem ist er seit 2012 Sprecher des Magdeburger Standorts des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen sowie Teilzeit-Professor für Cognitive Neuroscience des University College London, Institute of Cognitive Neuroscience (UCL).

**Weitere Stationen:**

- 1994-2003 Habilitation an der Universität Magdeburg
- 1994 Master-Thesis an der Universität Bonn
- Mitgründer der neotiv GmbH