

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Translationale Psychiatrie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski -

**Kortikale Auffälligkeiten bei ApoE ε4 Heterozygoten**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Platte, Johanna

geb. Diehl

aus Frankfurt am Main

2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Kuhlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Translationale Psychiatrie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Kuhlmann

---

## ZUSAMMENFASSUNG

### Kortikale Auffälligkeiten bei ApoE $\epsilon$ 4 Heterozygoten

Platte, Johanna

**EINLEITUNG** Demenzen gehen als weltweit zunehmende Erkrankungen mit einer hohen Belastung für Betroffene und die Gesellschaft einher. Als wesentlicher genetischer Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz (AD) stellte sich der Besitz des ApoE  $\epsilon$ 4 Allels heraus. Er führt zu biochemischen und hirnstrukturellen Veränderungen, die schon bei gesunden  $\epsilon$ 4 Trägern messbar sind und schließlich kognitive Verschlechterungen mit sich bringen. Unklar ist, wie früh derartige Veränderungen auftreten und ob sich die zuletzt bei homozygoten Trägern gefundenen hirnstrukturellen Veränderungen auch auf heterozygote übertragen lassen. So untersuchte die vorliegende Arbeit globale kortikale Veränderungen bei  $\epsilon$ 4 Heterozygoten in einer jungen Stichprobe.

**METHODIK** Die finale Stichprobe umfasste  $n = 660$   $\epsilon$ 3/3 homozygote und  $n = 232$   $\epsilon$ 3/4 heterozygote Probanden im Alter von 18 bis 65 Jahren. Alle Probanden erhielten eine T1-gewichtete MRT-Aufnahme ihres Gehirns (Ethikvotum vom 01.08.2014, Aktenzeichen 2014-422-b-S), die mithilfe der FreeSurfer Software automatisch segmentiert wurde. Anhand univariater allgemeiner linearer Modelle wurden genotypabhängige Unterschiede des Hirnvolumens sowie der kortikalen Oberfläche und Dicke global für beide Hemisphären und für jede von 68 Hirnregionen untersucht.

**ERGEBNISSE** Weder in den fünf globalen kortikalen Werten (alle  $p > 0,26$ ) noch in einer der 68 Hirnregionen (alle  $p > 0,08$ ) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Genotypgruppen. Auch die Lateralität-Genotyp-Interaktionen zeigten sich in keiner der Regionen signifikant. In der Sensitivitäts-Analyse ergab sich für eine Power von 80 % ein  $\eta^2$  von 0,01.

**DISKUSSION** Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass in dem untersuchten Alter keine Effekte eines einzelnen  $\epsilon$ 4 Allels auf die kortikale Hirnstruktur vorliegen. Sie weisen vor dem Hintergrund aktueller Forschung zum einen auf einen möglichen dosisabhängigen Effekt des  $\epsilon$ 4 Allels hin. Zum anderen scheint dieser Effekt nicht in allen Altersgruppen gleichermaßen vorhanden zu sein und möglicherweise erst in höherem Alter aufzutreten. Zusätzlich spielen vermutlich weitere bisher wenig erforschte Faktoren in den komplexen Zusammenhängen zwischen dem  $\epsilon$ 4 Allel und der Hirnstruktur eine Rolle und beeinflussen das Risiko, als Träger eines  $\epsilon$ 4 Allels an AD zu erkranken.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2021

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Kortikale Auffälligkeiten bei ApoE ε4 Heterozygoten

im

Institut für Translationale Psychiatrie des Universitätsklinikums Münster

unter Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, 17.12.2021

Ort, Datum

Johanna Platte

Name, Unterschrift

## **GENDER-HINWEIS**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf eine geschlechtsneutrale Differenzierung verzichtet und stattdessen das generische Maskulinum verwendet. Es wird an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass entsprechende Begriffe geschlechtsunabhängig verstanden werden sollen und keine Wertung beinhalten.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Alzheimer-Demenz</b> .....	<b>2</b>
1.1.1 Klinik und Epidemiologie der Demenzen allgemein .....	2
1.1.2 Besonderheiten der Alzheimer-Demenz .....	3
1.1.3 Stadieneinteilung .....	3
1.1.4 Ursachen .....	4
<b>1.2 Apolipoprotein E</b> .....	<b>5</b>
1.2.1 Biochemische Eigenschaften .....	5
1.2.2 Das ApoE $\epsilon$ 4 Allel als Risikofaktor .....	6
1.2.3 Kognition bei ApoE $\epsilon$ 4 Trägern .....	7
1.2.4 Hirnstrukturelle Besonderheiten bei ApoE $\epsilon$ 4 Trägern .....	9
<b>1.3 Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>11</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 Stichprobe</b> .....	<b>13</b>
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
2.1.2 Rekrutierung .....	14
<b>2.2 Datenerhebung</b> .....	<b>14</b>
2.2.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I) .....	14
2.2.2 Bildakquisition .....	15
2.2.3 T1 kortikale Segmentierung .....	15
2.2.4 Genotypisierung .....	16
<b>2.3 Statistische Analysen</b> .....	<b>17</b>
2.3.1 Analyse der demographischen Daten .....	17
2.3.2 Analyse der MRT-Daten .....	17
2.3.3 Power-Analyse .....	18
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 Stichprobendaten</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2 Kortikale Analysen</b> .....	<b>20</b>
3.2.1 Globale Gruppenunterschiede .....	20
3.2.2 Regionale Genotyp-Unterschiede .....	21
3.2.3 Power-Analyse .....	24
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1 Stichprobe</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2 Methodik</b> .....	<b>27</b>
4.2.1 Datenerhebung .....	27

4.2.2 FreeSurfer .....	28
4.2.3 Datenanalyse.....	29
<b>4.3 Interpretation der Ergebnisse im Kontext bisheriger Forschung .....</b>	<b>29</b>
4.3.1 $\epsilon 4$ Homozygotie vs Heterozygotie.....	30
4.3.2 Effekt des ApoE $\epsilon 4$ in unterschiedlichen Altersgruppen .....	32
4.3.3 Regional begrenzter Effekt des ApoE $\epsilon 4$ .....	35
<b>4.4 Limitationen .....</b>	<b>37</b>
<b>4.5 Ausblick.....</b>	<b>38</b>
<b>4.6 Zusammenfassung.....</b>	<b>39</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>41</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>57</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>58</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>59</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>60</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>60</b>
<b>ANHANG.....</b>	<b>I</b>

## 1 EINLEITUNG

In einer zunehmend alternden Weltbevölkerung gewinnen Erkrankungen des Alters immer mehr an Einfluss auf die Gesellschaft. So stellen sie auch in der Forschung einen wichtigen und wachsenden Bereich dar.

Die Demenzen und unter ihnen insbesondere die Alzheimer Demenz (AD) gehören zu diesen weltweit sehr häufig vorkommenden Erkrankungen (1, 2). Ihre Relevanz steigt mit zunehmendem Alter der Betroffenen (3), sie gehen mit progressivem Gedächtnisverlust, kognitiven Einschränkungen und Verhaltensänderungen einher (4). Dadurch kann ein hoher Leidensdruck und eine Einschränkung der Lebensqualität sowohl bei den Betroffenen selbst, als auch bei Angehörigen und pflegenden Personen entstehen (5).

Wirksame Präventions- und Behandlungsmaßnahmen sind notwendig, um Betroffene und ihre Angehörigen zu unterstützen sowie die Gesellschaft zu entlasten. Hier zeigt sich die Forschung jedoch noch weitgehend erfolglos. Bisher gibt es keinen kurativen Ansatz in der Behandlung der Demenzen (6, 7). Da sich genetische Faktoren unter den vielfältigen Ursachen als dominierend erwiesen haben (8), wird in der aktuellen Forschung zur Therapie der AD unter anderem die Möglichkeit einer Gentherapie untersucht (9). Das Ziel ist es, Veränderungen zu vermeiden und zu therapieren, die durch eine Variante des Apolipoproteins E (ApoE), einem wesentlichen Risikofaktor für die AD (10), hervorgerufen werden (7, 11).

Um frühzeitige und wirksame Interventionen einsetzen zu können, ist es notwendig, Risikogruppen und frühe präklinische Veränderungen, die durch diese Variante des ApoE ausgelöst werden, zu identifizieren. Diese frühen präklinischen Veränderungen sollen Inhalt der vorliegenden Arbeit sein. Zunächst werden die Einflüsse der Demenz auf die Gesellschaft dargelegt, gefolgt von speziellen Eigenschaften der Alzheimer Demenz. Der Hauptteil der Arbeit beschäftigt sich mit Veränderungen, die durch das Allel ApoE  $\epsilon 4$  hervorgerufen werden. Hierbei soll es vor allem um Zusammenhänge zwischen der ApoE Variante und der Hirnstruktur gehen. Es wird zunächst der aktuelle Stand der Literatur dargestellt und im Anschluss die eigene Forschung beschrieben.

## **1.1 Alzheimer-Demenz**

### **1.1.1 Klinik und Epidemiologie der Demenzen allgemein**

Unter dem Begriff der Demenz wird eine heterogene Gruppe progressiver und degenerativer Hirnpathologien zusammengefasst. Klinisch sind diese durch Gedächtnisverlust und Lernschwierigkeiten sowie Verschlechterungen des Urteilsvermögens, der Sprache, des Verständnisses und der Orientierung charakterisiert. Hinzu kommen Veränderung der Persönlichkeit oder des Verhaltens. Diese gehen oft mit Stimmungsschwankungen und sozialem Rückzug einher (12). Darüber hinaus leiden Betroffene häufig zusätzlich unter psychischen Erkrankungen; sie sind vor allem von affektiven und psychotischen Störungen betroffen (13, 14). Dies wiederum stellt eine hohe Belastung für die Patienten selbst, ihre Angehörigen und die Gesellschaft dar (5). Die pharmakologische Forschung nach einem präventiv oder therapeutisch wirksamen Medikament ist jedoch seit mehreren Jahrzehnten erfolglos (2, 6).

Weltweit leiden 40-50 Millionen Menschen an einer Demenz (1, 15–17), je nach Gebiet machen sie einen Anteil von 4,7 % bis 8,7 % der über 60-Jährigen aus. In Deutschland sind knapp 10 % der über 65-Jährigen von der Erkrankung betroffen (18). Die Demenz stellt weltweit die fünfthäufigste Todesursache dar (1) und ist mit steigenden hohen sozioökonomischen Kosten verbunden (19, 20). Die weltweite Prävalenz der an Demenz Erkrankten steigt zudem ständig. So treten jährlich fast 10 Millionen neue Fälle auf (15). Zwischen 1990 und 2016 hat sich die Anzahl der Demenzkranken mit einem Anstieg von 117 % mehr als verdoppelt (1). Es wird davon ausgegangen, dass sie sich auch in Zukunft alle 20 Jahre nahezu verdoppelt, sodass 2030 mit einer Anzahl von 74,7 Millionen Erkrankten gerechnet wird (15).

Als Ursache für diese Entwicklung wird vor allem die zunehmend alternde und wachsende Bevölkerung angenommen (15). Dem gegenüber stehen jedoch Verbesserungen in Gesundheitswesen, Infrastruktur und Bildung, die das Risiko an Demenz zu erkranken verringern (17, 21). Die damit verbundene sinkende Inzidenz zeigt insbesondere in Ländern mit hohem Einkommen einen zunehmenden Effekt auf die Prävalenz der Demenz (22, 23). Auch im World Alzheimer Report 2015 wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz in Ländern mit hohem Einkommen weniger stark steigt, als in Ländern mit geringem Einkommen (15). Spätere Studien zeigen, dass die Prävalenz in Ländern mit hohem Einkommen sogar stagniert. In kommenden Generationen westlicher Länder wird ein verringertes Vorkommen von Demenz erwartet (17, 21, 24, 25). Es leben jedoch deutlich mehr als die Hälfte der an Demenz

Erkrankten in Ländern mit mittlerem oder niedrigem Einkommen. Diese Tendenz scheint weiter zuzunehmen (15, 16), sodass davon auszugehen ist, dass die Fallzahlen der an Demenz Erkrankten auch in Zukunft weiter steigen werden.

### 1.1.2 Besonderheiten der Alzheimer-Demenz

Mit 60-80 % ist die AD die häufigste Form der Demenz-Erkrankungen (2, 26). Die AD ist gekennzeichnet durch degenerative Prozesse des Gehirns, denen kognitive Verschlechterungen folgen. Klinisch zeigt sich die AD typischerweise in Form eines progressiven Gedächtnisverlustes. Charakteristisch sind zunehmende Lernschwierigkeiten und Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses. Hinzu kommen weitere kognitive Einschränkungen, wie Wortfindungsstörungen, Einschränkungen in der räumlichen Wahrnehmung sowie Verschlechterungen des logischen Denkens, des Urteilsvermögens und der Problemlösung (12).

Es finden sich schon viele Jahre vor Symptombeginn zunehmende Veränderungen im Gehirn. Hierzu zählen extrazelluläre Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen in Form von Plaques (neuritic plaques, NPs), sowie intrazelluläre hyperphosphorilierte Tau-Proteine, die sich zu neurofibrillären Tangles (NFTs) formieren (27–29). Diese Biomarker helfen bei der Abgrenzung der AD gegenüber anderen Demenzen (27). Außerdem liefern sie Hinweise auf das Fortschreiten der Erkrankung (28). Während die Plaques schon in sehr frühen Stadien nachweisbar sind, stellten sich NFTs vor allem in späteren Stadien der Erkrankung als entscheidende Faktoren für kognitive Verschlechterungen heraus (29).

### 1.1.3 Stadieneinteilung

Die AD lässt sich in drei Stadien einteilen: das präklinische Stadium, das Prodromalstadium oder Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) und das Stadium der Demenz (30).

Nach Sperling et al. beschreibt das präklinische Stadium das asymptomatische Stadium der AD und lässt sich wiederum in drei Stadien unterteilen (31). Das Stadium 1 des asymptomatischen Stadiums ist ausschließlich gekennzeichnet durch das Vorliegen von Biomarkern, wie die Akkumulation von Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ). Es liegen in diesem Stadium weder hirnstrukturelle

Veränderungen, die auf eine Neurodegeneration hinweisen könnten, noch Verhaltens- oder kognitive Auffälligkeiten vor. Stadium 2 zeichnet sich durch hinzukommende Hinweise auf eine frühe Neurodegeneration aus. Diese sind zum Beispiel eine Verringerung der grauen Substanz oder der Kortexdicke. Im Stadium 3 kommen außerdem erste kognitive Verschlechterungen hinzu, die in herkömmlichen Tests nicht oder kaum nachweisbar sind. Dieses Stadium steht in fließendem Übergang zum Prodromalstadium (31).

Im Prodromalstadium befinden sich Patienten in ihrer frühen symptomatischen Phase (30). Zu der Definition des Prodromalstadiums der AD gehören der Nachweis AD-spezifischer Biomarker sowie erste Symptome, wie zum Beispiel Verschlechterungen des episodischen Gedächtnisses (32). Diese klinische Symptomatik bezeichnet man als MCI. Die MCI ist gekennzeichnet durch eine Verschlechterung der Kognition, die durch den Patienten selbst, eine den Patienten gut kennende Person oder den Kliniker festgestellt wurden. Außerdem liegt eine objektive Beeinträchtigung mindestens eines kognitiven Bereiches, meistens des Gedächtnisses, vor. In diesem Stadium findet sich als Abgrenzung zur Demenz jedoch noch keine Einschränkung der beruflichen oder sozialen Funktion des Patienten. Es liegt keine Beeinträchtigung des Alltags des Betroffenen vor (32).

Eine Demenz wird diagnostiziert, wenn Symptome auftreten, die eine Verschlechterung des vorausgegangenen Funktionslevels bedeuten. Die Einschränkungen werden in alltäglichen Situationen deutlich und verändern so zum Beispiel die Fähigkeit zu arbeiten. Sie lassen sich darüber hinaus nicht durch ein Delir oder eine psychiatrische Erkrankung erklären (12).

#### 1.1.4 Ursachen

Um Präventionsmaßnahmen und eine frühe Intervention ermöglichen zu können, sind die Erforschung der Ursachen, an AD zu erkranken sowie die Untersuchung und Definition der Biomarker im asymptomatischen Stadium besonders wichtig.

Die Ursachen der AD sind bisher nicht eindeutig identifiziert und stellen sich vielfältig dar. Zum einen scheinen genetische Faktoren eine Rolle zu spielen, hinzu kommen Umweltfaktoren wie Adipositas, Rauchen, mangelnde Bewegung, Bluthochdruck, Diabetes und chemische Noxen (33). In großen Zwillingsstudien zeigte sich ein Dominieren genetischer Faktoren mit ungefähr 58 % (8, 34). Unter diesen genetischen Risikofaktoren stellte sich eine Variante des Apolipoproteins E (ApoE) als wesentlich heraus (10).

## 1.2 Apolipoprotein E

Aufgrund der zentralen Rolle des ApoE bei der Entstehung einer AD werden im Folgenden zunächst die physiologischen biochemischen Eigenschaften des Proteins beschrieben. Anschließend werden die Auswirkungen auf Stoffwechselprozesse des Gehirns dargelegt, die durch Veränderungen der Struktur des Proteins entstehen und mit einer Veränderung des Risikos, eine AD zu entwickeln, einhergehen.

### 1.2.1 Biochemische Eigenschaften

Das ApoE wird vor allem in der Leber und im Gehirn synthetisiert und sezerniert. Es besteht aus 299 Aminosäuren und besitzt eine Molekulare Masse von ca. 34 kDa (35). Das Gen für das ApoE ist auf dem Chromosom 19 lokalisiert (36) und liegt mit  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$  in drei wesentlichen Allelvarianten vor, die sechs verschiedene Genotypen ( $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) bilden (37, 38).

Die drei Allelvarianten sind durch zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNPs) determiniert. Punktmutationen führen dazu, dass im ApoE an den Aminosäurepositionen 112 und 158 des Proteins unterschiedliche Aminosäuren vorliegen. So kodieren die Allele  $\epsilon 2$  und  $\epsilon 3$  Cystein auf Position 112,  $\epsilon 4$  dagegen Arginin.  $\epsilon 2$  kodiert auf Position 158 ebenfalls Cystein, während  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$  Arginin kodieren. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei dem am häufigsten vorkommenden Allel ApoE  $\epsilon 3$  um den Wildtyp handelt. Bei ApoE  $\epsilon 2$  liegt demnach eine Mutation auf Position 158 (Arginin zu Cystein) und bei ApoE  $\epsilon 4$  auf Position 112 (Cystein zu Arginin) vor (39).

Das  $\epsilon 3$  Allel kommt mit einer Allelfrequenz von 77-78 % unter Kaukasiern am häufigsten vor,  $\epsilon 4$  besitzt eine Allelfrequenz von 14-15 % und  $\epsilon 2$  liegt mit einer Allelfrequenz von ungefähr 8 % am seltensten vor (40, 41).

Das ApoE wird im Gehirn vor allem von Astrozyten synthetisiert (42). Es ist als hochaffiner Ligand für den LDL-Rezeptor beteiligt am Lipidtransport in Zellen (43–45) und somit mitverantwortlich für die Membransynthese in Nervenzellen sowie für die Myelinisierung von Schwann-Zellen. Außerdem spielt es eine Rolle in der Regeneration von Nervenzellen nach Verletzungen (44).

### 1.2.2 Das ApoE $\epsilon$ 4 Allel als Risikofaktor

Die Unterschiede in der Proteinstruktur, die durch die drei verschiedenen Allele hervorgerufen werden, haben unterschiedliche Folgen für die entsprechenden Stoffwechselprozesse im Gehirn.

In Bezug auf die Auswirkungen des Besitzes eines ApoE  $\epsilon$ 2 Allels ist die Studienlage nicht einheitlich. Suri et al. stellen in ihrer Übersichtsarbeit einen neuroprotektiven Effekt des Allels ApoE  $\epsilon$ 2 heraus (46). Sie beschreiben unter anderem, dass der Besitz des ApoE  $\epsilon$ 2 mit einem verminderten Risiko für die Entwicklung einer AD sowie mit einer verminderten altersabhängigen kognitiven Verschlechterung einhergeht. Dieser neuroprotektive Effekt wurde in mehreren Studien bestätigt (47–49). Marioni et al. hingegen konnten in ihrer über 18000 Probanden umfassenden Studie keinen Einfluss des ApoE  $\epsilon$ 2 auf die Kognition feststellen (41).

Das ApoE  $\epsilon$ 4 hingegen stellte sich als Risikofaktor für die Entwicklung einer AD heraus (10, 40, 50, 51). So trägt weltweit knapp die Hälfte der an AD Erkrankten mindestens ein ApoE  $\epsilon$ 4-Allel. Hier gibt es jedoch deutliche regionale Unterschiede. In der asiatischen Bevölkerung ist die Prävalenz des ApoE  $\epsilon$ 4 zum Beispiel grundsätzlich niedriger als in der kaukasischen Bevölkerung (52). Unter Kaukasiern lassen sich deshalb deutlich höhere ApoE  $\epsilon$ 4 Prävalenzen von 58,5 % bis 80 % bei Betroffenen finden (10, 40, 52). Bei gesunden Kontrollprobanden sind es im Vergleich dazu 26-31 % (10, 40, 53).

Träger eines ApoE  $\epsilon$ 4 Allels haben im Vergleich zu Menschen, die kein ApoE  $\epsilon$ 4 besitzen ein circa dreifach erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken; bei den ApoE  $\epsilon$ 4 Homozygoten ist das Risiko acht- bis fünfzehnfach erhöht (10, 40). Darüber hinaus tritt die AD bei ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern schon früher in Erscheinung (10, 54, 55). So liegt der durchschnittliche Beginn der Demenz bei 84,3 Jahren. Wenn man jedoch Träger eines ApoE  $\epsilon$ 4 Allels ist, beginnt die Demenz im Durchschnitt mit 75,5 Jahren, mit zwei ApoE  $\epsilon$ 4 Allelen schon mit 68,4 Jahren (10). Außerdem ist der ApoE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 Genotyp mit einem früheren Versterben der Betroffenen assoziiert (55).

Die Veränderung in der Aminosäuresequenz führt bei dem Apolipoprotein E4 zu Interaktionen, die eine Instabilität des Proteins sowie die Produktion neurotoxischer Fragmente verursachen (56).

Neben diesen Auswirkungen wird vor allem der Einfluss des ApoE  $\epsilon$ 4 auf den A $\beta$ -Stoffwechsel als ursächlich für das erhöhte Risiko eine AD zu entwickeln gesehen. So ist das Allel  $\epsilon$ 4 mit

einer vermehrten A $\beta$ -Produktion und Aggregation sowie verminderten Clearance (Ausscheidung, Eliminierung) im Gehirn assoziiert (45, 57–61). Es steht dadurch mit einem vermehrten Auftreten extrazellulärer NPs, sowie intrazellulärer NFTs in Verbindung (55). Das A $\beta$ , aus dem die NPs größtenteils bestehen, findet man als Biomarker in allen Altersgruppen sowohl bei kognitiv gesunden als auch beeinträchtigten Personen 2-3-mal häufiger bei ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern als bei Nicht-Trägern. Bei kognitiv nicht beeinträchtigten Personen betrifft dies im Alter von 75 Jahren so zum Beispiel 58,2 % der  $\epsilon$ 4 Träger gegenüber 21,9 % der Nicht-Träger (62).

A $\beta$ -Ablagerungen in den Wänden zerebraler Blutgefäße rufen die sogenannte zerebrale Amyloidangiopathie (Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA) hervor, die wiederum zu vermehrten Blutungen im Gehirn führen kann (63) sowie mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke in Zusammenhang steht (64). Dies wiederum führt zu kognitiven Verschlechterungen, insbesondere im Rahmen einer AD.

Der schlechtere Abbau des A $\beta$  ist mit verschiedenen Mechanismen assoziiert. Zum einen bindet das Apolipoprotein E4 durch die veränderte Proteinstruktur im Vergleich zu dem Apolipoprotein E3 das A $\beta$  mit einer geringeren Affinität. Das führt zu einer schlechteren Aufnahme des A $\beta$  über die APOE-Rezeptoren an Zelloberflächen (45, 59). So wird die Verstoffwechslung gehemmt, die innerhalb der Zellen stattfindet. Zum anderen steht das APOE  $\epsilon$ 4 Allel mit einer reduzierten Expression der A $\beta$  Proteasen Nephrilysin und Insulysin in Verbindung (65). Diese sorgen physiologisch für den Abbau des A $\beta$ , der so nicht mehr in regulärem Maße stattfinden kann.

Des Weiteren konnte in einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit ein Zusammenhang des ApoE  $\epsilon$ 4 Allels mit zerebraler Insulinresistenz nachgewiesen werden, die wiederum in Zusammenhang mit der Entwicklung einer AD steht (66).

### 1.2.3 Kognition bei ApoE $\epsilon$ 4 Trägern

Die beschriebenen biochemischen Veränderungen bei ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern führen zu hirnstrukturellen und kognitiven Veränderungen bei den Betroffenen, die sich schon bei gesunden ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern feststellen lassen. Es finden sich jedoch unterschiedliche Angaben in der Literatur zu der Frage, wie früh derartige Veränderungen in Erscheinung treten. Die Studienlage ist außerdem nicht einheitlich dazu, ob ein Unterschied der kognitiven Fähigkeiten

mit zunehmendem Alter kontinuierlich stärker wird oder in unterschiedlichen Altersgruppen fluktuierend in verschiedenen Ausprägungen auftritt.

Gesunde ältere ApoE  $\epsilon$ 4 Träger weisen im Vergleich zu Probanden, die kein ApoE  $\epsilon$ 4 Allel besitzen, in der Literatur einheitlich messbare kognitive Defizite auf. Die Defizite lassen sich vor allem im episodischen Gedächtnis (53, 67–69), der Exekutivfunktion (67, 70) und im Arbeitsgedächtnis (71, 72) feststellen.

Bei sehr jungen ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern wurde im Gegensatz dazu in einer Studie ein verbessertes episodisches Gedächtnis gemessen (73). Auch bei sehr alten Probanden (90-99 Jahre) wurden ähnlich zu den Ergebnissen bei jungen Probanden vereinzelt vergleichsweise bessere Leistungen bei ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern gemessen (74).

Als Erklärung für diese Unterschiede findet man in der Literatur die Annahme einer antagonistischen Pleiotropie des ApoE  $\epsilon$ 4 Gens (75, 76). Das bedeutet, dass ein Gen zum Beispiel in Abhängigkeit vom Alter verschiedene, auch gegensätzliche, phänotypische Manifestationen aufweisen kann.

Meta-Analysen, die Daten jüngerer Probanden untersuchen, haben jedoch wiederholt keinen Effekt des ApoE  $\epsilon$ 4 auf die Kognition feststellen können (77, 78). Auch Bathum et al. (79) haben in ihrer Studie mit einer deutlich größeren Stichprobe als Carrión-Baralt et al. (74) keinen Effekt des ApoE  $\epsilon$ 4 auf die Kognition von Probanden sehr hohen Alters messen können. Wisdom et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, die Studien einschloss, deren Stichproben Altersdurchschnitte zwischen 28 und 92 Jahren besaßen, dass der negative Effekt des ApoE  $\epsilon$ 4 mit zunehmendem Alter stärker wird (68). Der messbare Effekt bezog sich insbesondere auf das episodische Gedächtnis und die globale kognitive Fähigkeit. Diese Theorie des zunehmenden negativen Effekts des ApoE  $\epsilon$ 4 wurde durch Rawle et al. in ihrer knapp 30 Jahre umfassenden Längsschnittstudie bestätigt (69). Untersucht wurden ihre Probanden zwischen 43 und 69 Jahren. Die dabei erzielten Ergebnisse stellen die Theorie der antagonistischen Pleiotropie des ApoE infrage. Sie deuten eher darauf hin, dass ein negativer Effekt des ApoE  $\epsilon$ 4 sich zum Beispiel durch die zunehmenden A $\beta$ -Ablagerungen mit der Zeit verstärkt und so erst in zunehmendem Alter für die Kognition der Betroffenen relevant wird.

#### 1.2.4 Hirnstrukturelle Besonderheiten bei ApoE $\epsilon$ 4 Trägern

Um die Ursachen für neuropsychologische Einschränkungen herauszufinden und eine Diagnostik sowie Intervention in möglichst frühen Stadien der AD zu ermöglichen, gab es in den letzten Jahren einige Studien, die sich mit hirstrukturellen Veränderungen bei ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern beschäftigt haben.

In zahlreichen Studien wurden ApoE  $\epsilon$ 4 abhängige regionale Reduktionen subkortikaler Strukturen der grauen Substanz festgestellt. Hiervon sind vor allem Regionen des limbischen Systems betroffen, so der Hippocampus und die Amygdala im medialen Temporallappen (Medial Temporal Lobe, MTL) (80–85). Diese Effekte finden sich sowohl bei Gesunden (84, 86), als auch bei Probanden mit MCI (81, 82) und an AD Erkrankten (87). Diese Unterschiede scheinen bei homozygoten  $\epsilon$ 4 Trägern deutlich ausgeprägter zu sein, als bei heterozygoten (80). Zum Teil ist der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen so groß, dass nur für die homozygote Gruppe signifikante Veränderungen berichtet werden (83). Oft wird jedoch nicht zwischen diesen beiden Genotyp-Gruppen unterschieden. Stattdessen werden ApoE  $\epsilon$ 4 Träger insgesamt mit Nicht-Trägern verglichen, wodurch uneindeutige Befunde verursacht sein können.

Untersuchungen des Kortexes gibt es im Vergleich zu subkortikalen Untersuchungen bisher nur wenige. Hinzu kommt, dass vorhandene Studien sich vor allem auf die Untersuchung älterer Probanden beschränken und vergleichsweise kleine Stichproben untersuchen.

Zhang et al. haben in ihrer 178 Probanden umfassenden Studie bilateral einen dünneren entorhinalen Kortex (Teil des limbischen Systems im medialen temporalen Kortex) bei ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern gemessen (81). Agosta et al. fanden in ihrer Stichprobe von 107 Probanden ApoE  $\epsilon$ 4 abhängige Reduktionen im parietalen Kortex (87). Beide Studien unterschieden nur zwischen ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern und Nicht-Trägern und untersuchten ältere Probanden (durchschnittlich 67 und 74 Jahre). Wishart et al. untersuchte dagegen  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 Heterozygote im Vergleich zu  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 Homozygoten (84). Bei den  $\epsilon$ 4 Heterozygoten wurden Reduktionen des präfrontalen und temporalen Kortexes, sowie des Cerebellums festgestellt. In die 92 Probanden große Stichprobe wurden Personen ab 19 Jahren eingeschlossen, aber auch hier lag der Altersdurchschnitt bei über 50 Jahren.

Die wenigen Untersuchungen jüngerer Stichproben erweisen sich als uneindeutig. Eine 207 Probanden umfassende Studie (88) untersuchte Kinder und Jugendliche im Alter von bis zu 21 Jahren. Sie konnten eine Reduktion des entorhinalen Kortexes bei ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern im

Vergleich zu  $\epsilon_3/\epsilon_3$  Homozygoten feststellen. Eine ApoE  $\epsilon_4$  abhängige Abnahme des temporalen Kortexes wiesen auch Knickmeyer et al. schon bei Neugeborenen nach (89). Ihre Studie untersuchte 207 Neugeborene und verglich  $\epsilon_3/\epsilon_4$  Heterozygote mit  $\epsilon_3/\epsilon_3$  Homozygoten.

Taylor et al. hingegen stellten in ihrer 131 Personen umfassenden jungen Stichprobe (20-50 Jahre) keinen direkten ApoE  $\epsilon_4$  abhängigen Effekt auf die Kortexdicke fest (90). In ihren Untersuchungen wurden  $\epsilon_4$  Träger mit nicht Trägern verglichen. Auch Goltermann, Repple et al. fanden keinen negativen Einfluss des ApoE  $\epsilon_4$  auf die Kortexdicke (91). Sie untersuchten  $\epsilon_4$  Homozygote im Vergleich zu nicht- $\epsilon_4$ -Trägern, ihre Stichprobe umfasste 62 Probanden in einem durchschnittlichen Alter von 34 Jahren (Altersspanne 19-63 Jahre). Sie stellten jedoch eine Verringerung der Kortexoberfläche in 57 von 68 Hirnregionen fest, was für einen eher globalen Einfluss des ApoE  $\epsilon_4$  Allels spricht.

Neben der Kortexdicke gibt es außerdem Studien, die Veränderungen des Hirnvolumens untersuchten. So wurde in mehreren Studien ein verringertes Hirnvolumen in Zusammenhang mit dem Vorliegen eines ApoE  $\epsilon_4$  Allels gemessen (72, 83, 89, 92). Dieses Phänomen scheint bei homozygoten Trägern ebenfalls ausgeprägter zu sein als bei heterozygoten (83, 93). Aber auch hier ist die Studienlage nicht einheitlich. So konnten den Heijer et al. bei ihrer Untersuchung von etwa 1000 gesunden 60-90 Jährigen keinen ApoE  $\epsilon_4$  abhängigen Unterschied des Hirnvolumens feststellen (80).

Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse wäre die der schon zuvor beschriebenen antagonistischen Pleiotropie. In Studien, die nur  $\epsilon_4$  Träger mit nicht-Trägern verglichen, kann zudem ein möglicher Einfluss des  $\epsilon_2$  Allels nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist es möglich, dass Effekte durch homozygote  $\epsilon_4$  Träger getriggert werden, wenn nicht zwischen homo- und heterozygoten Trägern unterschieden wird. Unterschiede können zusätzlich durch unterschiedliche Methoden in der MRT-Datenauswertung ausgelöst werden. So verwendeten Goltermann Repple et al. zum Beispiel die FreeSurfer Software zur Datenauswertung (91), während in vielen anderen Studien anhand VBM (Voxel-basierte Morphometrie) Analysen untersucht wurde.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass ein Großteil der Studien darauf hinweist, dass ApoE  $\epsilon_4$  abhängige Unterschiede der Hirnstruktur messbar sind. Besonders einheitlich zeigt sich die Studienlage in Bezug auf Veränderungen des limbischen Systems mit Ausbreitung auf temporoparietale kortikale Strukturen. Vereinzelt wurden Veränderungen des frontalen

Kortexes gemessen und auch in Bezug auf globale Veränderungen, wie des Hirnvolumens deuten einige Studien auf einen negativen Einfluss des ApoE  $\epsilon$ 4 Allels hin.

Die beschriebenen Regionen sind es auch, die sich umgekehrt bei AD-Patienten defizitär darstellen. Thompson et al. wiesen nach, dass sich bei AD-Erkrankten zunächst signifikante Auffälligkeiten in limbischen und anschließend in temporoparietalen Regionen finden (94). Diese Bereiche bleiben auch im Verlauf am stärksten betroffen. Hinzu kommen schließlich frontale kortikale Bereiche, die im Verlauf einer AD ebenfalls signifikante Reduktionen aufweisen. Auch das Hirnvolumen nimmt bei Patienten mit AD signifikant schneller ab als bei den gesunden Kontrollprobanden. Die hirnstrukturell gemessenen Veränderungen zeigten eine hochsignifikante Verbindung zur kognitiven Leistung. So standen größere Verluste der grauen Substanz in Verbindung mit niedrigeren kognitiven Scores im Mini-Mental-Status-Test (Mini-Mental State Examination, MMSE), einem Test, der weit verbreitet für die Diagnostik der Demenz genutzt wird.

Schon vor dem Auftreten einer Alzheimer-Demenz zeigten sich Veränderungen in ebendiesen Strukturen als prädiktiv für den weiteren Verlauf (95). Atrophie in medialen temporalen Strukturen gilt als Marker für eine frühe Diagnose der AD im Stadium der MCI. Die Menge der Atrophie des Hippocampus und des gesamten Gehirns stellen sensitive Marker für die Progression der Neurodegeneration dar. Volumen, kortikale Dicke, sowie Hippocampus-Aussehen und Beschaffenheit gelten deshalb als wegweisend zur Differentialdiagnose von Gesunden, MCI und AD (96).

### **1.3 Fragestellung und Zielsetzung**

Wie zuvor beschrieben, gibt es zahlreiche Studien, die hirnstrukturelle Veränderungen bei ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern festgestellt haben. Während spezielle subkortikale Strukturen vor allem des limbischen Systems schon vielfach untersucht worden sind, liegen deutlich weniger Studien vor, die sich mit kortikalen Strukturen und globalen Veränderungen durch ApoE  $\epsilon$ 4 auseinandersetzen. Bisher lassen sich in der Literatur kaum Untersuchungen zu dem Einfluss des ApoE  $\epsilon$ 4 auf die kortikale Oberfläche finden.

Hinzu kommt, dass in vielen Studien ApoE  $\epsilon$ 4 Träger nur im Unterschied zu Nicht-Trägern untersucht werden. Hierbei entstehen jedoch zwei Probleme: Zum einen wird in der Träger-Gruppe nicht zwischen homo- und heterozygot unterschieden. Einzelne Studien, die zwischen

den beiden Gruppen unterschieden, konnten jedoch Unterschiede in dem Einfluss auf die Kognition (55, 97) und das Hirnvolumen (93) feststellen. Darüber hinaus befinden sich  $\epsilon 2$  Träger in den Kontrollgruppen und zum Teil auch in den Träger-Gruppen. Ein möglicher protektiver Effekt des  $\epsilon 2$  auf die Kognition der Träger (46, 97) sowie eine größere kortikale Dicke bei  $\epsilon 2$  Trägern (46) können Ergebnisse beeinflussen.

Außerdem werden oft kleine Stichproben verwendet. Diese spiegeln nur selten die Allelverteilung der Bevölkerung wieder. Der Anteil an  $\epsilon 2$ -Trägern und das Verhältnis von  $\epsilon 4$  Hetero- und Homozygoten ist dadurch unterschiedlich in den verschiedenen Studien, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Diese Punkte können mögliche Ursachen der unterschiedlichen und zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse darstellen.

Goltermann, Repple et al. haben in ihrer Studie den Effekt des  $\epsilon 4$  bei homozygoten Trägern untersucht (91). Sie konnten keinen negativen Einfluss des  $\epsilon 4$  auf die Kortexdicke nachweisen. Ihre Ergebnisse zeigen jedoch einen deutlichen und globalen Einfluss des  $\epsilon 4$  auf die Kortexoberfläche und das Gesamtvolumen. Neben der genannten Studie ist keine weitere bekannt, die sich mit den Auswirkungen des ApoE  $\epsilon 4$  auf die Kortexoberfläche beschäftigt. Dies zeigt, wie wichtig weitere Untersuchungen zu diesen globalen Werten sind.

Die vorliegende Studie soll an ebendiese Ergebnisse anknüpfen und die beschriebenen Effekte bei heterozygoten  $\epsilon 3/\epsilon 4$ -Trägern im Vergleich zu  $\epsilon 3$  Homozygoten untersuchen. So werden das Gesamtvolumen und die Kortexoberfläche der beiden Genotyp-Gruppen miteinander verglichen. Auch ein möglicher Effekt auf die Kortexdicke wird getestet, obwohl vorherige Befunde weniger stark auf einen ApoE  $\epsilon 4$  abhängigen Effekt in diesem Parameter hindeuten. Die verwendete finale Stichprobe stammt aus der gleichen Grundstichprobe, wodurch sich die Ergebnisse gut zueinander in Beziehung setzen lassen. Mögliche Unterschiede zwischen homo- und heterozygoten  $\epsilon 4$ -Trägern können besonders gut herausgearbeitet werden.

Es sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

1.  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygote zeigen im Vergleich zu  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten eine Verringerung ihres globalen Hirnvolumens.
2.  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygote zeigen im Vergleich zu  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten eine Verringerung ihrer Kortexoberfläche.
3.  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygote zeigen im Vergleich zu  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten eine Verringerung ihrer Kortexdicke.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten sind im Rahmen der FOR2107 Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Studie (MACS) erhoben worden (98, 99). Diese Studie beschäftigt sich mit der Erforschung neurogenetischer und hirnstruktureller Zusammenhänge bei Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis. Untersucht wird dies mithilfe bildgebender Verfahren (Magnetresonanztomografie, MRT) sowie hinsichtlich genetischer Biomarker (durch verschiedene Bioproben). Die Daten werden bizenitrisch durch die psychiatrischen Kliniken der Universitätskliniken von Marburg und Münster erhoben.

Die Studie wurde in Münster von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster überprüft und genehmigt (Aktenzeichen 2014-422-b-S, vgl. Anhang D). Sie unterliegt den Standards der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes 1975. In Marburg wurde die Studie durch das Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Universität Marburg geprüft und genehmigt (Aktenzeichen Studie 07/14, vgl. Anhang D).

### **2.1 Stichprobe**

Für die vorliegende Arbeit stand eine Stichprobe von  $N = 1141$  Probanden zur Verfügung (72, 91), die Probanden mit affektiven Störungen sowie gesunde Kontrollen umfasst. Von allen Probanden lagen MRT-, genetische und neuropsychologische Daten vor. Außerdem wurden mit jedem Probanden ein Strukturiertes Klinisches Interview sowie verschiedene Fragebögen, durchgeführt. Anhand des Genotyps für ApoE wurde die verwendete Stichprobe ausgewählt.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 18 und 65 Jahren alt. Ausschlusskriterien waren eine nicht-kaukasische Abstammung, neurologische Vorerkrankungen (z.B. Schlaganfall, Epilepsie, neuroentzündliche Erkrankungen), traumatische Verletzung des Gehirns mit Bewusstseinsverlust von über zehn Minuten, chronische Krankheiten (z.B. Krebs, Autoimmunerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Herzkrankheiten), ausgeprägte Hör- und Sehschwächen, Substanzabhängigkeit und MRT-

Kontraindikationen (Schwangerschaft, Klaustrophobie, ferromagnetische Implantate) (vgl. Anhang B).

### 2.1.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden für die MACS fand über Werbung in psychiatrischen Krankenhäusern, Praxen und an öffentlichen Plätzen statt (vgl. Anhang A). Darüber hinaus wurden Anzeigen in verschiedenen Zeitungen geschaltet. Sobald sich ein Interessent meldete, wurde mit ihm telefonisch ein Screeninggespräch durchgeführt. Dabei wurden zunächst allgemeine Informationen zu Umfang und Ablauf der Studie mitgeteilt. Außerdem wurden Ein- und Ausschlusskriterien besprochen, einige soziodemografische Daten erhoben und letztlich Termine vereinbart. Im Anschluss daran bekam der Proband die schriftliche Aufklärung und Einverständniserklärung ausgehändigt (vgl. Anhang C).

Alle Probanden haben vor der Teilnahme an der Studie ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Untersuchung, die Erhebung, Speicherung, Verwendung sowie pseudonymisierte Weitergabe ihrer Daten zu Forschungszwecken erteilt und erhielten im Anschluss eine finanzielle Entschädigung. Außerdem wurde jedem Teilnehmer eine T1 gewichtete Aufnahme seines Gehirns in digitaler Form zur Verfügung gestellt.

## 2.2 Datenerhebung

### 2.2.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I)

Mit jedem Teilnehmer wurde das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID-I) durchgeführt, um eine psychiatrische Diagnose zu bestätigen oder auszuschließen (100). Das SKID erfasst zum einen Störungen aus dem affektiven und psychotischen Formenkreis sowie Angst- und Zwangserkrankungen. Zum anderen wird die Diagnostik von Missbrauchs- und Suchterkrankungen sowie von somatoformen Störungen und Essstörungen ermöglicht. So erfüllten alle Probanden, die zu der Gruppe der depressiven Patienten (MDD) gehören, aktuell oder jemals in ihrem Leben die DSM-IV Kriterien für eine depressive Episode. Bei allen gesunden Kontrollprobanden (HC) wurde das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung nach DSM-IV Kriterien ausgeschlossen.

### 2.2.2 Bildakquisition

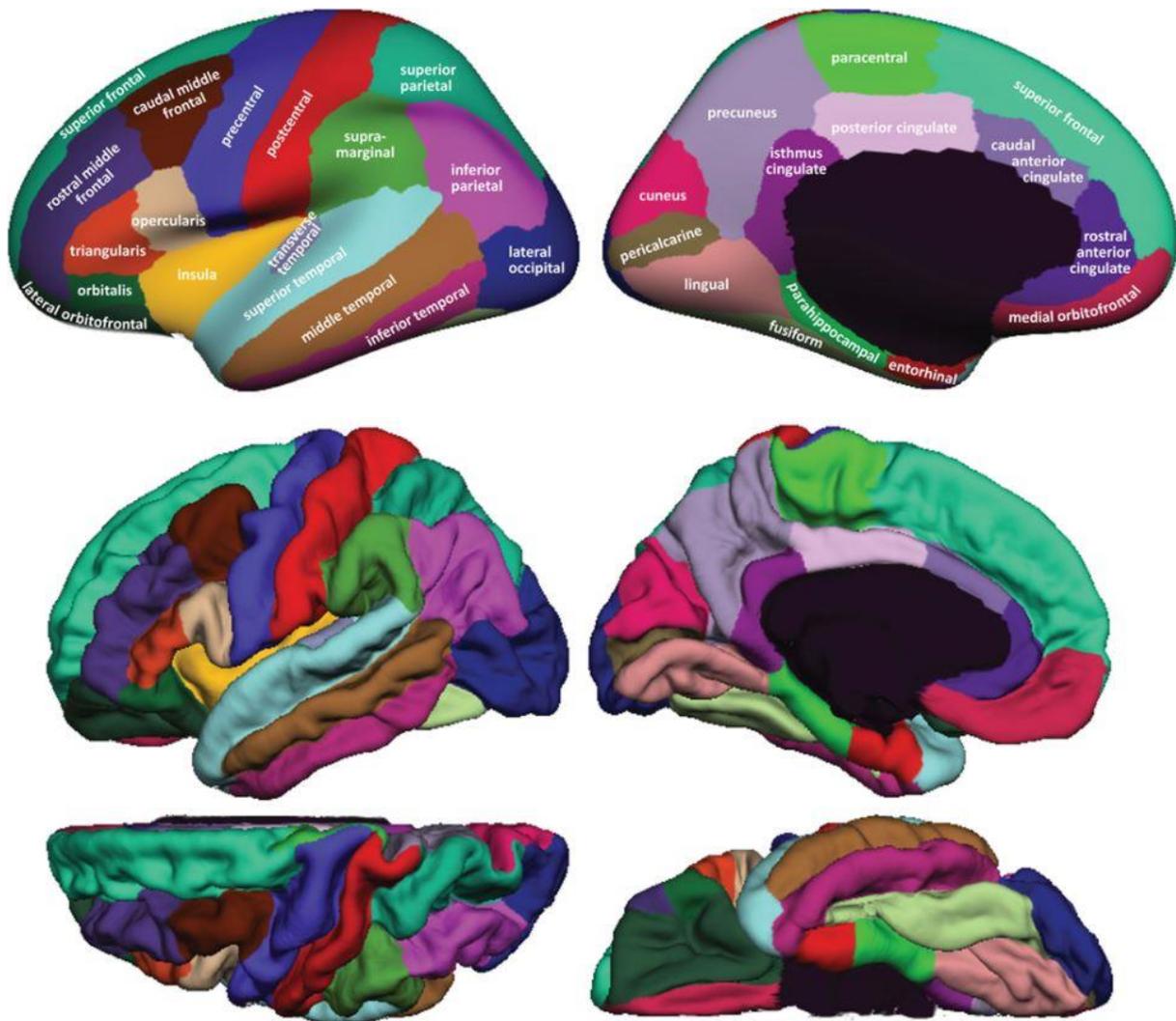
Die Akquisition der verwendeten Bilddaten erfolgte im Rahmen einer ca. 50-minütigen MRT-Messung, die sowohl strukturelle als auch funktionelle Messungen umfasste. Die Probanden lagen während der Messung auf dem Rücken, ihr Kopf wurde mit Schaumstoffkissen in der Kopfspule fixiert, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Als Kopfspule wurde in Marburg ein 12-Kanal Head Matrix Rx Coil und in Münster ein 20-Kanal Head Matrix Rx Coil verwendet.

Für die Messungen wurden zwei 3 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (Marburg: Tim Trio, Siemens, Erlangen, Germany; Münster: Prisma, Siemens, Erlangen, Germany) mit einem GRAPPA Beschleunigungsfaktor von 2 verwendet. Alle Probanden erhielten eine hochauflösende T1-gewichtete strukturelle Hirnaufnahme. Details zur Qualitätssicherung wurden in einer vorausgehenden Publikation beschrieben (98).

### 2.2.3 T1 kortikale Segmentierung

Mithilfe des cortical parcellation stream der FreeSurfer Software (Version 5.3) wurde eine automatische Segmentierung durchgeführt, um die jeweilige kortikale Oberfläche sowie die durchschnittliche kortikale Dicke von jeder der 68 Hirnregionen (34 pro Hemisphäre) zu messen (vgl. Abbildung 1). Dafür wurden Standard Parameter verwendet (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Es wurden die kortikale Dicke („cortical thickness“), die Oberflächenausdehnung („surface area“) und das Hirnvolumen (total intracranial volume, TIV/ICV) berechnet. Die Qualitätskontrolle erfolgte durch die Analyse statistischer Abweichungen anhand standardisierter Protokolle des ENIGMA-Konsortiums (Enhancing Neuroimaging Genetics Through Meta-Analysis). Hierbei handelt es sich um ein kollaboratives internationales Netzwerk von Forschern mit 50 aktiven Arbeitsgruppen, die an zahlreichen großangelegten Studien arbeiten, in die Daten aus 70 Instituten einfließen (<http://enigma.ini.usc.edu/protocols/imaging-protocols>)(101).

**Abbildung 1** Kortikale Parzellierung der FreeSurfer Software



(102) Copyright 2012, Mindboggle team (<http://mindboggle.info>)

#### 2.2.4 Genotypisierung

Details zur Genotypisierung wurden bereits in einer vorhergegangenen Publikation beschrieben (72).

Die Entnahme der venösen EDTA-Blutprobe wurde in der Regel zum gleichen Termin wie die MRT-Messung durchgeführt und erfolgte im Rahmen einer umfangreichen Bioprobenentnahme. Die Extraktion der DNA aus der Probe geschah durch den chemagic 360 (PerkinElmer, Waltham, MA, USA). Anschließend wurde mithilfe des Infinium PsychArray BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA) und Standard Protokollen genotypisiert. Dies fand im Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn statt.

Für die Gruppenbildung und erste Qualitätskontrollen wurde die Software GenomeStudio v.2011.1 (Illumina, San Diego, CA, USA) und das Genotyping Module v.1.9.4 genutzt. Weitere Qualitätskontrollen wurden mithilfe von PLINK (103) durchgeführt. Proben, deren Genotyp-Raten unter 95 % lagen, bei denen in der Geschlechtsbestimmung Widersprüche auftraten (X-chromosomale Heterozygotie) und genetisch miteinander verwandte Individuen wurden aus der Stichprobe ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) ausgeschlossen, die eine schlechte Genotypisierungsrate (< 95 %) oder Strang-Abweichungen (A/T und C/G SNPs) aufwiesen, seltene Varianten darstellten (Minor Allel Frequency, MAF < 1 %), oder vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWG) abwichen ( $p < 10^{-6}$ ).

Anschließend wurden die Daten mithilfe des Haplotype Reference Consortium reference panel (v3.20101123) in den Michigan imputation server (104) eingepflegt. Die Genotypen für die SNPs rs7412 und 429358 in ApoE wurden aus der Probe mithilfe von PLINK extrahiert. Beide SNPs wurden mit hoher Genauigkeit bestimmt ( $R^2 > 0,99$ ).

## **2.3 Statistische Analysen**

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 26 durchgeführt.

### **2.3.1 Analyse der demographischen Daten**

Um Altersunterschiede zwischen den beiden Genotyp-Gruppen zu erfassen wurde ein t-Test verwendet. Gruppenunterschiede in Geschlecht, Diagnose und Scanner-Standort wurden anhand eines  $\chi^2$ -Testes untersucht.

### **2.3.2 Analyse der MRT-Daten**

Zum Testen der Hypothese 1. wurde ein univariates allgemeines lineares Modell (general linear models, GLM) genutzt, um Unterschiede des TIV zu untersuchen. Des Weiteren wurden die globalen Werte kortikale Gesamtoberfläche und durchschnittliche kortikale Dicke (jeweils separat für links und rechts) in gleicher Weise getestet. Als unabhängige Variable wurde der

Genotyp eingefügt. Kontrolliert wurde für Alter, Geschlecht, das Vorliegen einer Depressionsdiagnose und Scanner-Standort.

Im Anschluss wurden zum Untersuchen der Hypothesen 2. und 3. für jede Freesurfer-Region GLMs verwendet, um regionale Kortex-Unterschiede zwischen den beiden Genotyp-Gruppen zu untersuchen. Anhand einer Messwiederholung im zwei-Stufen-Modell wurde für jede Region in beiden Hemisphären gleichzeitig getestet. Die Kortexoberflächen bzw. die Kortexdicken einer Region ipsilateral und kontralateral wurden demnach als abhängige Variable definiert. Kontrolliert wurde erneut für Alter, Geschlecht, das Vorliegen einer Depressionsdiagnose und Scanner-Standort. Die Lateralität wurde als Innersubjektfaktor angegeben. Damit wurden Lateralitäts-Genotyp-Interaktionen untersucht, um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Hemisphären in den jeweiligen Regionen nicht zu übersehen.

Diese Analysen wurden zunächst für die Kortexoberfläche der 68 Hirnregionen durchgeführt. Im Anschluss daran wurde in der gleichen Art außerdem die Kortexdicke jeder dieser Regionen getestet. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  gewählt.

Im Anschluss an die Analysen wurde für alle Tests eine Korrektur der Falscherkennungsrate (FDR, False Discovery Rate) anhand der Benjamini-Hochberg-Prozedur (105) durchgeführt ( $q = 0,05$ ), um eine Alphafehler-Kumulierung zu kontrollieren. In drei separaten Analysen wurden zum einen die 34 Haupteffekte des Genotyps auf die Kortexoberfläche sowie die 34 Haupteffekte des Genotyps auf die Kortexdicke und zum anderen die Ergebnisse der Lateralität-Genotyp-Interaktionen kontrolliert.

### 2.3.3 Power-Analyse

Abschließend wurde die Sensitivität der durchgeführten Analysen anhand einer Power-Analyse berechnet. Ziel der Analyse war es, zu beschreiben, Effekte welcher Größe mit der untersuchten Stichprobe von  $N = 892$  Probanden mit 80%iger Power ( $\beta = 0,2$ ) und der verwendeten Signifikanzschwelle ( $\alpha = 0,05$ ) detektiert werden konnten. Durchgeführt wurde die Analyse mithilfe des Programms G\*Power 3.1.9.7 (106, 107). Die genannten Daten wurden in das Programm unter dem Analysetypen „Sensitivity“ für ANCOVA eingepflegt. Hieraus ergab sich die Effektgröße  $f$ , die anschließend in die Effektstärke  $\eta^2$  umgerechnet wurde.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Stichprobendaten

Insgesamt setzte sich die 1141 Probanden umfassende Stichprobe wie folgt zusammen:  $n = 30$   $\epsilon_1/\epsilon_3$  oder  $\epsilon_2/\epsilon_4^1$ ,  $n = 6$   $\epsilon_2/\epsilon_2$ ,  $n = 167$   $\epsilon_2/\epsilon_3$ ,  $n = 668$   $\epsilon_3/\epsilon_3$ ,  $n = 239$   $\epsilon_3/\epsilon_4$ ,  $n = 31$   $\epsilon_4/\epsilon_4$ . Daraus ergeben sich Allelfrequenzen von 8,06 % für  $\epsilon_2$ , 78,40 % für  $\epsilon_3$  und 13,55 % für  $\epsilon_4$ .

Verglichen wurden  $\epsilon_3/\epsilon_4$  Heterozygote mit  $\epsilon_3/\epsilon_3$  Homozygoten. ApoE  $\epsilon_2$  Homo- und Heterozygote wurden ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch einen möglichen protektiven Effekt des ApoE  $\epsilon_2$ , wie in 1.2.2 Das ApoE  $\epsilon_4$  Allel als Risikofaktor beschrieben, zu vermeiden. Außerdem mussten  $n = 7$   $\epsilon_3/\epsilon_4$  Heterozygote sowie  $n = 8$   $\epsilon_3/\epsilon_3$  Homozygote wegen fehlender MRT-Daten aus der Stichprobe ausgeschlossen werden. Für die Analysen wurden folglich  $n = 660$   $\epsilon_3/\epsilon_3$  Homozygote mit  $n = 232$   $\epsilon_3/\epsilon_4$  Heterozygoten verglichen.

In der finalen Stichprobe befanden sich  $n = 403$  depressive sowie  $n = 489$  gesunde Probanden. Das durchschnittliche Alter der Stichprobe lag bei 34,78 Jahren ( $SD = 13,01$ ) in der  $\epsilon_3/\epsilon_3$  Gruppe und bei 35,20 Jahren ( $SD = 13,54$ ) in der  $\epsilon_3/\epsilon_4$  Gruppe. Die Altersspanne umfasste 18 bis 65 Jahre bei den  $\epsilon_3/\epsilon_3$  Homozygoten und den  $\epsilon_3/\epsilon_4$  Heterozygoten. 63 % der  $\epsilon_3/\epsilon_3$  Gruppe waren weiblich, in der  $\epsilon_3/\epsilon_4$  Gruppe waren es 65 %.

Die Genotyp-Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich ihrer soziodemographischen Eigenschaften. So wurde weder hinsichtlich der Verteilung des Alters oder des Geschlechts noch hinsichtlich der Verteilung an Depressionsdiagnosen oder des Scannerstandortes ein signifikanter Unterschied gemessen. Eine detaillierte Beschreibung der demographischen Daten findet sich in Tabelle 1.

---

<sup>1</sup> Hierbei handelt es sich um einen ambivalenten Genotyp, der sich nicht eindeutig zuordnen lässt.

**Tabelle 1** Demographische Daten der finalen Stichprobe

	$\epsilon 3/\epsilon 3$ Homozygote (n = 660)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ Heterozygote (n = 232)	p-Wert	t-/ $\chi^2$ -Wert
Alter [Jahre] (SD)	34,78 (13,01)	35,20 (13,54)	0,145	0,419 <sup>1</sup>
Geschlecht [m/w]	244/416	81/151	0,576	0,313 <sup>2</sup>
Diagnose [MDD/HC]	296/364	107/125	0,738	0,112 <sup>2</sup>
Scannerstandort [Münster/Marburg]	239/421	80/152	0,636	0,223 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>t-Test, <sup>2</sup> $\chi^2$ -Test. SD: Standardabweichung, m: männlich, w: weiblich, MDD: Major Depression Disorder, HC: Gesunde Kontrollprobanden.

### 3.2 Kortikale Analysen

#### 3.2.1 Globale Gruppenunterschiede

Die Analysen der fünf globalen kortikalen Werte zeigten keine Unterschiede zwischen den  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygoten und den  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten (alle  $p > 0,26$ ). Weder in der Kortexoberfläche oder -dicke noch in dem Gesamthirnvolumen fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Genotyp-Gruppen (vgl. Tabelle 2).

**Tabelle 2** Globale Gruppenunterschiede der Kortexoberfläche, -dicke und des Hirnvolumens

	F	p	partielles $\eta^2$
TIV	0,673	0,412	0,001
Kortexoberfläche R	0,044	0,834	< 0,001
Kortexoberfläche L	0,004	0,953	< 0,001
Kortexdicke R	0,157	0,692	< 0,001
Kortexdicke L	1,246	0,265	0,001

Darstellung der Genotyp Gruppenunterschiede (kontrolliert wurde für Alter, Geschlecht, Diagnose, Standort). L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre, TIV: Gesamt-Hirnvolumen.

### 3.2.2 Regionale Genotyp-Unterschiede

Die Ergebnisse der regionalen Untersuchungen des Kortexes sind in Tabelle 3 dargestellt. Deskriptiv ist festzuhalten, dass die kortikale Oberfläche der ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygoten in 48 der 68 Hirnregionen kleiner war als die der ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten, während dieses Verhältnis bezüglich der kortikalen Dicke nahezu ausgeglichen war. Es wurden jedoch für keine der Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen. Bezüglich der kortikalen Oberfläche ergab sich in keiner der Hirnregionen ein signifikanter Genotyp abhängiger Unterschied (alle  $p > 0,08$ ). Ebenso fanden sich keine signifikanten Genotyp abhängigen Unterschiede der kortikalen Dicke (alle  $p > 0,08$ ).

Auch ohne die p-Wert-Korrektur durch die Benjamini Hochberg Prozedur stellten sich demnach keine signifikanten Unterschiede der kortikalen Oberfläche oder Dicke zwischen den beiden Vergleichsgruppen dar.

Die Untersuchungen der Lateralität-Genotyp-Interaktionen ergaben nach der Korrektur durch die Benjamini-Hochberg-Prozedur in keiner der Regionen ein signifikantes Ergebnis (vgl. Tabelle 4). Dies gilt sowohl für die Kortexoberfläche (alle  $p > 0,028$ ) als auch für die Kortexdicke (alle  $p > 0,027$ ).

**Tabelle 3** Regionale Genotyp-Unterschiede der Kortexoberfläche und -dicke

Region	Kortexoberfläche			Kortexdicke		
	F	p	$\eta^2_p$	F	p	$\eta^2_p$
BanksSTS	0,000	0,994	< 0,001	0,728	0,394	0,001
Caudalanteriorcingulate	0,624	0,430	0,001	0,432	0,511	< 0,001
Caudalmiddlefrontal	1,015	0,314	0,001	0,028	0,868	< 0,001
Cuneus	0,011	0,916	< 0,001	1,706	0,192	0,002
Entorhinal	0,202	0,653	< 0,001	0,376	0,540	0,001
Fusiform	0,000	0,989	< 0,001	0,054	0,817	< 0,001
Inferiorparietal	0,684	0,409	0,001	0,670	0,413	0,001
Inferiortemporal	0,051	0,821	< 0,001	0,503	0,478	0,001
Isthmuscingulate	0,731	0,393	0,001	3,033	0,082	0,003
Lateraloccipital	0,366	0,545	< 0,001	1,017	0,314	0,001
Lateralorbitofrontal	0,115	0,735	< 0,001	0,257	0,612	< 0,001

Region	Kortexoberfläche			Kortexdicke		
	F	p	$\eta^2_p$	F	p	$\eta^2_p$
Lingual	0,005	0,942	< 0,001	0,046	0,830	< 0,001
Medialorbitofrontal	0,478	0,490	0,001	0,036	0,850	< 0,001
Middletemporal	0,909	0,341	0,001	0,807	0,369	0,001
Parahippocampal	0,015	0,902	< 0,001	0,618	0,432	0,001
Paracentral	0,069	0,793	< 0,001	0,291	0,590	< 0,001
Pars Opercularis	0,409	0,522	< 0,001	0,194	0,659	< 0,001
Pars Orbitalis	1,466	0,226	0,002	0,007	0,932	< 0,001
Pars Triangularis	0,654	0,419	0,001	1,020	0,313	0,001
Pericalcarine	0,850	0,357	0,001	0,969	0,325	0,001
Postcentral	0,114	0,735	< 0,001	0,012	0,913	< 0,001
Posteriorcingulate	0,150	0,698	< 0,001	1,220	0,270	0,001
Precentral	0,117	0,733	< 0,001	1,746	0,187	0,002
Precuneus	0,103	0,748	< 0,001	0,451	0,502	0,001
Rostralanteriorcingulate	0,151	0,698	< 0,001	0,000	0,995	< 0,001
Rostralmiddlefrontal	0,126	0,723	< 0,001	0,249	0,618	< 0,001
Superiorfrontal	2,168	0,141	0,002	0,005	0,942	< 0,001
Superiorparietal	0,045	0,832	< 0,001	0,187	0,665	< 0,001
Superiortemporal	0,128	0,720	< 0,001	2,568	0,109	0,003
supramargil	0,053	0,818	< 0,001	0,229	0,632	< 0,001
Frontalpole	1,358	0,244	0,002	0,321	0,571	< 0,001
Temporalpole	0,461	0,497	0,001	0,014	0,906	< 0,001
Transversetemporal	2,939	0,087	0,003	0,545	0,461	0,001
Insula	0,063	0,801	0,000	0,759	0,384	0,001

Darstellung der Genotyp-Gruppen Effekte (kontrolliert wurde für Alter, Geschlecht, Diagnose, Standort). L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre,  $\eta^2_p$ : partielles  $\eta^2$

**Tabelle 4** Lateralität-Genotyp-Interaktionen

Region	Kortexoberfläche			Kortexdicke		
	F	p	part. $\eta^2$	F	p	part. $\eta^2$
BanksSTS	1,740	0,188	0,002	0,614	0,434	0,001

Region	Kortexoberfläche			Kortexdicke		
	F	p	part. $\eta^2$	F	p	part. $\eta^2$
Caudalanteriorcingulate	0,000	0,993	< 0,001	0,004	0,952	< 0,001
Caudalmiddlefrontal	0,042	0,838	< 0,001	0,379	0,538	< 0,001
Cuneus	0,856	0,355	0,001	0,644	0,423	0,001
Entorhinal	0,342	0,559	< 0,001	0,336	0,562	< 0,001
Fusiform	2,271	0,132	0,003	1,811	0,179	0,002
Inferiorparietal	0,132	0,716	< 0,001	0,734	0,392	0,001
Inferiortemporal	0,140	0,709	< 0,001	0,004	0,947	< 0,001
Isthmuscingulate	0,035	0,852	< 0,001	0,096	0,757	< 0,001
Lateraloccipital	0,326	0,568	< 0,001	1,196	0,274	0,001
Lateralorbitofrontal	0,217	0,641	< 0,001	0,574	0,449	0,001
Lingual	3,747	0,053	0,004	0,165	0,685	< 0,001
Medialorbitofrontal	0,295	0,587	< 0,001	2,347	0,126	0,003
Middletemporal	1,945	0,164	0,002	0,006	0,937	< 0,001
Parahippocampal	1,166	0,281	0,001	0,242	0,623	< 0,001
Paracentral	0,170	0,681	< 0,001	1,099	0,295	0,001
Parsopercularis	2,231	0,136	0,003	0,143	0,705	< 0,001
Parsorbitalis	0,207	0,650	< 0,001	1,577	0,210	0,002
Parstriangularis	0,949	0,330	0,001	0,004	0,952	< 0,001
Pericalcarine	0,000	0,999	< 0,001	0,204	0,651	< 0,001
Postcentral	1,127	0,289	0,001	3,577	0,059	0,004
Posteriorcingulate	4,214	0,040	0,005	0,764	0,382	0,001
Precentral	0,001	0,979	< 0,001	4,883	0,027	0,006
Precuneus	0,631	0,427	0,001	1,050	0,306	0,001
Rostralanteriorcingulate	0,520	0,471	0,001	3,083	0,079	0,004
Rostralmiddlefrontal	4,835	0,028	0,005	0,344	0,558	< 0,001
Superiorfrontal	0,111	0,739	< 0,001	1,285	0,257	0,001
Superiorparietal	0,372	0,542	< 0,001	1,146	0,285	0,001
Superiortemporal	0,621	0,431	0,001	0,249	0,618	< 0,001
Supramargil	4,488	0,034	0,006	0,649	0,421	0,001
Frontalpole	0,036	0,849	< 0,001	0,680	0,410	0,001
Temporalpole	0,023	0,878	< 0,001	2,123	0,145	0,002

Region	Kortexoberfläche			Kortexdicke		
	F	p	part. $\eta^2$	F	p	part. $\eta^2$
Transversetemporal	0,095	0,758	< 0,001	0,029	0,866	< 0,001
Insula	0,142	0,706	< 0,001	1,098	0,295	0,001

Darstellung der Lateralität-Genotyp-Interaktionen (kontrolliert wurde für Alter, Geschlecht, Diagnose, Standort). L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre,  $\eta^2_p$ : partielles  $\eta^2$

### 3.2.3 Power-Analyse

Die Analyse der Sensitivität der verwendeten Methodik ergab eine Effektstärke  $\eta^2$  von 0,0087. Dies besagt, dass Effekte auf die Hirnstruktur, die eine Varianz von 0,87 % oder mehr aufwiesen, mit 80%iger Wahrscheinlichkeit in der untersuchten Stichprobe der vorliegenden Arbeit durch die verwendete Methode gefunden worden wären. Kleinere Effekte hätten sich nur mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit signifikant gezeigt.

## 4 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss eines einzelnen ApoE  $\epsilon 4$  Allels auf die Hirnstruktur zu untersuchen. Es wurden Genotyp abhängige Unterschiede 1. des TIV, 2. der kortikalen Oberfläche und 3. der kortikalen Dicke getestet.

Im Vergleich von heterozygoten  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Trägern zu homozygoten  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Trägern wurden keine signifikanten Unterschiede kortikaler Strukturen nachgewiesen. So ergaben sich weder globale Unterschiede noch wurden in einer der insgesamt 68 Freesurfer Regionen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Genotyp-Gruppen festgestellt. Dies gilt sowohl für die Kortexoberfläche als auch für die -dicke.

Im Folgenden sollen nun zunächst die Stichprobe hinsichtlich ihrer Zusammensetzung sowie die verwendete Methodik beurteilt werden. Im Anschluss werden die Ergebnisse als Einordnung in die aktuelle Forschung diskutiert und schließlich Limitationen der vorliegenden Studie dargelegt sowie ein Ausblick gegeben.

### 4.1 Stichprobe

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die mit  $N = 892$  Probanden im Vergleich zu vorangegangenen Studien große finale Stichprobe, was mit einer großen statistischen Power einhergeht. In der Sensitivitätsanalyse bestätigte sich, dass in den vorliegenden Analysen auch sehr kleine Effekte noch mit adäquater Power gefunden werden konnten. Es ist grundsätzlich möglich, dass in der untersuchten Stichprobe geringe Effekte des  $\epsilon 4$  Allels auf die Hirnstruktur vorliegen, die durch die vorliegenden Analysen nicht detektiert wurden. Diese Effekte wären mit einer Varianz von unter 1 % so klein, dass ihre klinische Relevanz fraglich ist.

Die durch das Auswählen bestimmter Genotypen begrenzte finale Stichprobe entstammt einer primären Stichprobe von  $N = 1141$  Probanden (vgl. 2.1). Dies stellt ein Alleinstellungsmerkmal im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung dar. So verwendeten vorherige Studien, die ApoE  $\epsilon 4$  Heterozygote und Nicht-Träger untersuchten, vorwiegend primäre Stichprobengrößen von 36 bis 296 Probanden (55, 84, 89, 93). Es ist nur eine Studie bekannt, die mit einer primären Stichprobengröße von  $N = 750$  Probanden (83) eine wesentlich größere, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit jedoch ebenfalls deutlich kleinere Stichprobe aufweist.

Die Allelfrequenzen der primären Stichprobe (vgl. 3.1) entsprechen der Verteilung, die in vorausgegangenen Meta-Analysen und Publikationen, die große Stichproben verwendet haben, für Kaukasier ermittelt wurden (40, 41, 80, 83, 108, 109). Dies zeigt, dass in der vorliegenden Studie im Hinblick auf die Allelfrequenz eine für die kaukasische Gesellschaft repräsentative Stichprobe verwendet wurde.

Das Ausschließen nicht-kaukasischer Probanden minimiert eine Verzerrung der Ergebnisse durch ethnische Genotyp-abhängige Unterschiede. Die Ergebnisse haben dadurch eine höhere Aussagekraft für Kaukasier, lassen sich umgekehrt jedoch nur eingeschränkt auf andere Bevölkerungsgruppen übertragen.

Durch das Ausschließen von  $\epsilon 2$  Trägern und  $\epsilon 4$  Homozygoten konnte sichergestellt werden, dass sich die Ergebnisse ausschließlich auf den Einfluss eines einzelnen  $\epsilon 4$  Allels beziehen und mögliche Effekte nicht durch homozygote  $\epsilon 4$  Träger hervorgerufen werden. Zusätzlich lässt sich so eine Verzerrung des Ergebnisses durch einen neuroprotektiven Effekt des  $\epsilon 2$  Allels, wie er wiederholt in der Literatur beschrieben wurde (46–49), ausschließen.

In den vorliegenden Untersuchungen wird ein breites Altersspektrum abgedeckt (vgl. 2.1.1). Der verhältnismäßig niedrige Altersdurchschnitt der Stichprobe bedeutet jedoch, dass vergleichsweise wenige Probanden mit hohem Alter in die Stichprobe eingeschlossen wurden, sodass die statistische Power im oberen Alter geringer ist (vgl. Tabelle 1). Dies führt dazu, dass sich die Ergebnisse vorwiegend auf junge bis mittelalte und nur begrenzt auf ältere Personen übertragen lassen. Kleine Effekte, die erst in hohem Alter auftreten, können durch den hohen Anteil junger Probanden übersehen werden. Ein Vorteil der vergleichsweise jungen Stichprobe ist die minimierte Wahrscheinlichkeit, dass die MRT-Ergebnisse durch physiologische Alterungsprozesse beeinflusst werden. Außerdem lassen sich Aussagen über frühe durch das ApoE  $\epsilon 4$  Allel hervorgerufene Prozesse treffen. Hierzu gibt es bisher nur wenige Studien, einige weisen jedoch auf frühe hirnstrukturelle Veränderungen hin (89, 91).

Mit  $n = 660$   $\epsilon 3/\epsilon 3$  Trägern und  $n = 232$   $\epsilon 3/\epsilon 4$  Trägern wurden unterschiedlich große Stichproben miteinander verglichen. Unterschiede in der Größe der zu vergleichenden Stichproben haben Auswirkungen auf die statistischen Tests. Fehler entstehen vor allem, wenn ungleiche Varianzen zwischen den beiden Gruppen vorliegen. Wenn die kleinere Gruppe eine größere Varianz aufweist, kann ein signifikantes Ergebnis entstehen, obwohl tatsächlich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen vorliegt. Im Gegensatz dazu ist es möglich, dass ein signifikanter Unterschied nicht messbar wird, wenn die kleinere Gruppe eine geringere Varianz

aufweist (110). In genetischen Studien ist es wie auch in anderen Beobachtungsstudien jedoch üblich, ungleiche Gruppengrößen miteinander zu vergleichen, da ein bestimmter Faktor in einer Population zumeist häufiger auftritt als ein zweiter (wie es beispielsweise aufgrund unterschiedlicher Allelfrequenzen in der vorliegenden Arbeit der Fall ist) (111, 112). Um die gleiche statistische Power zu erreichen, muss bei ungleichen Gruppengrößen eine größere Gesamtstichprobe gewählt werden. Da in der vorliegenden Arbeit eine große finale Stichprobe mit einer Gruppengröße von über 200 Probanden in der kleineren Vergleichsgruppe vorliegt, kann davon ausgegangen werden, dass sich die unterschiedliche Gruppengröße nicht signifikant auf die Ergebnisse auswirkt (111).

Die beiden Genotyp-Gruppen wiesen eine sehr ähnliche Altersverteilung auf (vgl. Tabelle 1) und unterschieden sich darüber hinaus nicht signifikant in Geschlecht, Diagnose und Scanner-Standort. Es kann also davon ausgegangen werden, dass mögliche Effekte nicht durch Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hervorgerufen oder verdeckt wurden. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie kein randomisiertes Matching vorgenommen. Dem Vorteil der gleichen Gruppengröße stand der Nachteil der künstlichen Veränderung der Stichprobe gegenüber, die eine zusätzliche Verzerrung hätte bedeuten können. Mit dem Verwenden der gesamten Stichprobe wurde darüber hinaus die größtmögliche statistische Power erreicht.

## **4.2 Methodik**

### **4.2.1 Datenerhebung**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte wie zuvor beschrieben bizenitrisch. Außerdem wurden verschiedene Rekrutierungsstrategien verwendet (vgl. 2.1.2). Dadurch können insbesondere Selektions-Bias (Verzerrungen) minimiert werden, die auftreten, wenn nur wenige Personengruppen angesprochen werden und an der Studie teilnehmen. Dies erhöht die Heterogenität der Stichprobe und fördert somit die Vergleichbarkeit der Stichprobe mit der Gesamtpopulation.

Alle Untersuchungen wurden von geschulten Mitarbeitern anhand standardisierter Arbeitsabläufe durchgeführt, was die Fehleranfälligkeit in der Datenerhebung minimiert. Auch die Entscheidung der Diagnose einer MDD wurde anhand eines strukturierten klinischen Interviews (SKID I) fremddiagnostisch gefällt, um eine möglichst große Objektivität

gewährleisten zu können. Mit der Verwendung des SKID wurde ein Verfahren mit größtmöglicher Standardisierung gewählt, das eine hohe Reliabilität aufweist (113). Trotzdem ist es möglich, dass insbesondere bei Probanden, die sich nicht eindeutig einer Gruppe (MDD/HC) zuordnen ließen, untersucherabhängige Entscheidungen getroffen wurden. Da das Vorliegen einer MDD selbst mit Veränderungen der Hirnstruktur assoziiert ist (114), könnte dies eine Verzerrung der Ergebnisse bedeuten. Diese Verzerrungen würden dann jedoch beide Genotyp-Gruppen betreffen, sodass kein systematischer Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse zu erwarten wäre.

#### 4.2.2 FreeSurfer

Die Analyse der T1-gewichteten Bilder erfolgte mithilfe der FreeSurfer Software. In vergleichbaren vorherigen Studien wurden vorwiegend VBM-Analysen durchgeführt. Nur vereinzelt finden sich Analysen, die auf der Nutzung von FreeSurfer beruhen. Somit liegt ein Nachteil, mit FreeSurfer eine verhältnismäßig wenig verwendete Software genutzt zu haben, in der reduzierten Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Ein weiterer Nachteil, der durch die Verwendung der FreeSurfer Software entsteht, ist eine weniger hohe Auflösung als beispielsweise bei VBM-Analysen. Durch die höhere Auflösung können mit VBM-Analysen räumlich kleinere Effekte nachgewiesen werden, die bei der Analyse mithilfe von FreeSurfer möglicherweise übersehen werden. Auf der anderen Seite resultiert aus der höheren Auflösung und damit erhöhten Anzahl statistischer Tests eine erhöhte Anfälligkeit für eine Alpha-Fehler Kumulierung durch multiples Testen. Hier ist bei FreeSurfer eine vergleichsweise geringere Fehleranfälligkeit zu erwarten.

VBM vergleicht voxelbasiert lokale Konzentrationen der verschiedenen Hirnstrukturen. Größenunterschiede der Gehirne spiegeln sich so in Dichteunterschieden wider (115). Ein Vorteil der FreeSurfer-Analyse demgegenüber ist, dass durch eine automatische Segmentierung und Parzellierung der anatomischen Oberfläche des Gehirns (vgl. Abbildung 1) sowohl die kortikale Dicke („cortical thickness“) als auch die Oberflächenausdehnung („surface area“) sowie separat die Dichte berechnet werden (116, 117). Es gibt Studien, die darauf hindeuten, dass diese Hirnparameter unterschiedlich stark von genetischen Einflussfaktoren abhängen. So scheint die Oberflächenausdehnung stärker mit genetischen Veränderungen zu korrelieren, als die kortikale Dicke (118). Die Oberflächenausdehnung wird jedoch in den VBM-Analysen nicht erfasst und wurde somit im Zusammenhang mit dem ApoE  $\epsilon$ 4 Allel in vorausgegangenem

Studien kaum untersucht. Bei Goltermann, Repple et al. zeigten sich in diesem Parameter jedoch signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich (91). Mit der Verwendung von FreeSurfer ergibt sich also ein informationeller Mehrwert im Vergleich zu VBM-Analysen. Die Oberflächenausdehnung und kortikale Dicke werden separat berechnet und können somit differenziert untersucht und bewertet werden.

#### 4.2.3 Datenanalyse

In allen Analysen wurde für die Kovariablen Alter, Geschlecht, Diagnose und Scanner-Standort kontrolliert. Dies gewährleistet, dass die Ergebnisse nicht durch ebendiese Faktoren beeinflusst oder verfälscht werden.

Außerdem wurde mit der FDR-Korrektur anhand der Benjamini-Hochberg-Prozedur ein standardisiertes Verfahren zur Kontrolle der Alpha-Fehler-Kumulierung verwendet. Die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse wird hierdurch minimiert. Andererseits ist dieses Verfahren weniger konservativ als beispielsweise die Bonferroni Korrektur und hat somit eine größere Power, vorhandene Effekte zu detektieren (119).

### 4.3 Interpretation der Ergebnisse im Kontext bisheriger Forschung

Die Einflüsse des ApoE  $\epsilon 4$  Allels auf Hirnstruktur und Kognition waren Inhalt zahlreicher vorausgegangener Studien. Bekannt ist, dass der Besitz eines  $\epsilon 4$  Allels mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD einhergeht (10, 40, 50, 51). Wiederholt ist ein erhöhtes Vorkommen von AD typischen Biomarkern bei gesunden sowie an AD erkrankten  $\epsilon 4$  Trägern aller Altersgruppen festgestellt worden (57–60, 62, 120). Dies führt zum einen dazu, dass schon bei gesunden  $\epsilon 4$  Trägern Einschränkungen der Kognition messbar sind, die jedoch so gering ausfallen, dass sie von den Betroffenen noch nicht als beeinträchtigend empfunden werden (53, 67, 69, 70, 72). Zum anderen lassen sich auch hirnstrukturelle Veränderungen feststellen. Hier sind insbesondere Strukturen des limbischen Systems untersucht worden, die bei  $\epsilon 4$ -Trägern im Vergleich zu Nicht-Trägern wiederholt Reduktionen aufwiesen (80–87). Weniger untersucht sind globale hirnstrukturelle Parameter wie das Hirnvolumen sowie kortikale Strukturen wie die globale Kortexdicke. Vereinzelt Studien hierzu weisen zudem uneinheitliche, zum Teil gegensätzliche Ergebnisse auf, was im Folgenden genauer betrachtet werden soll (72, 80, 88, 90).

Diese globalen Parameter waren auch Inhalt der vorliegenden Arbeit. Es wurden das Hirnvolumen, sowie Kortexdicke und -ausdehnung  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygoter im Vergleich zu  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten untersucht. Hierbei wurden keine ApoE  $\epsilon 4$  abhängigen kortikalen Veränderungen bei  $\epsilon 4$  Heterozygoten gezeigt. Während Goltermann, Repple et al. in ihrer Untersuchung von ApoE  $\epsilon 4$  Homozygoten Reduktionen der kortikalen Oberfläche und des Hirnvolumens im Vergleich zu Nicht-Trägern nachwies (91), ließ sich dieser Effekt bei den ApoE  $\epsilon 4$  Heterozygoten in den vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigen. Zwar wiesen  $\epsilon 4$  Heterozygote im Vergleich zu den Nicht-Trägern in über 70 % der untersuchten Regionen deskriptiv eine geringere Hirnoberfläche auf, dieses Ergebnis zeigte sich jedoch in keiner der Regionen signifikant (vgl. Tabelle 3). In Zusammenschau mit der durchgeführten Power-Analyse weist dies auf sehr kleine oder gar keine Effekte in den entsprechenden Regionen hin. Im Folgenden soll nun das vorliegende Ergebnis vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung interpretiert und eingeordnet werden.

#### 4.3.1 $\epsilon 4$ Homozygotie vs Heterozygotie

In einigen vorausgegangenen Studien wurden ApoE  $\epsilon 4$  abhängige Reduktionen der Dicke des entorhinalen (81, 88) und parietalen (87) Kortexes festgestellt. Andere Studien konnten wiederum keinen Einfluss des ApoE  $\epsilon 4$  Allels auf die Kortexdicke nachweisen (80, 121). Fouquet et al. geben in ihrer Übersichtsarbeit einen Überblick über vorausgegangene Untersuchungen hirnstruktureller Unterschiede zwischen ApoE  $\epsilon 4$  Trägern und Nicht-Trägern (122). Es wird auch in dieser Übersichtsarbeit deutlich, dass die zahlreichen Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern. Sie erklären die widersprüchlichen Ergebnisse damit, dass ein hirnstruktureller Unterschied zwischen ApoE  $\epsilon 4$  Trägern und Nicht-Trägern, falls überhaupt vorhanden, nur sehr gering sei.

Problematisch ist, dass in allen Studien, die im vorangegangenen Abschnitt genannt wurden, sowie zahlreichen weiteren Arbeiten, die ApoE  $\epsilon 4$  abhängige hirnstrukturelle Veränderungen untersuchten, nicht zwischen homo- und heterozygoten Trägern unterschieden wurde. Viele Studien weisen zudem verhältnismäßig kleine Stichproben auf. Je kleiner eine Stichprobe ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation ist und so beispielsweise die Verteilung der Allelfrequenzen der Stichprobe nicht der Verteilung in der Gesamtpopulation entspricht. Hierdurch entstehen Unterschiede der Allelfrequenzen in den verschiedenen Studien. Dies wiederum kann unterschiedliche Ergebnisse hervorrufen. So

kann ein positives Ergebnis, also eine  $\epsilon 4$  abhängige Atrophie, zum Beispiel durch einen vergleichsweise größeren Anteil an ApoE  $\epsilon 4$ -Homozygoten hervorgerufen werden. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass ein vorhandener Effekt bei homozygoten Trägern durch einen vergleichsweise größeren Anteil an  $\epsilon 4$ -Heterozygoten verdeckt wird. Die fehlende Differenzierung der verschiedenen Genotyp-Gruppen führt zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der Untersuchungen. Dies spiegelt sich in den zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen wider.

Aus diesem Grund sollen im Folgenden nun die Befunde aus vorherigen Studien, die zwischen  $\epsilon 4$  homozygoten und heterozygoten Trägern unterschieden, dargelegt und mit den vorliegenden Ergebnissen verglichen werden.

An einer sehr viel kleineren (gesamt  $N = 36$ ) und älteren (durchschnittliches Alter  $> 55$  Jahre) Stichprobe wurde schon vor einiger Zeit ein signifikanter Unterschied der zwei Genotyp-Gruppen in ihrem Einfluss auf das Gesamthirnvolumen nachgewiesen (93). So ergab sich eine signifikante Hirnatrophie bei homozygoten ApoE  $\epsilon 4$  Trägern im Vergleich zu Nicht  $\epsilon 4$ -Trägern. Dieser Effekt war auch zwischen homo- und heterozygoten  $\epsilon 4$ -Trägern signifikant, zeigte sich aber nicht signifikant im Vergleich von heterozygoten und nicht  $\epsilon 4$ -Trägern. Dieses Ergebnis passt zu den Befunden der vorliegenden Arbeit.

Lemaître et al. stellten in ihren Untersuchungen ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den beiden Genotyp-Gruppen fest. (83). In ihrer Arbeit wurden 750 Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren untersucht. Es wurden signifikante Reduktionen des Hippocampus-Volumens bei 12 homozygoten  $\epsilon 4$ -Trägern im Vergleich zu heterozygoten, sowie Nicht-Trägern nachgewiesen, während sich kein Unterschied zwischen den heterozygoten Trägern und den Nicht-Trägern herausstellte. Darüber hinaus ergaben sich regionale Reduktionen des MTL sowie des medialen Anteils des superioren temporalen Gyrus bei den  $\epsilon 4$  Homozygoten, nicht jedoch bei den  $\epsilon 4$  Heterozygoten.

Bezüglich des Vorliegens anderer Biomarkern gab es bei der Differenzierung zwischen Hetero- und Homozygoten ebenfalls signifikante Unterschiede. In einer 296 Probanden umfassenden Studie waren NP und NFT nur bei homozygoten ApoE  $\epsilon 4$  Trägern signifikant erhöht, während sich bei den heterozygoten Trägern keine signifikante Erhöhung der Biomarker im Vergleich zu Nicht-Trägern feststellen ließ (55). Die Arbeit untersuchte an AD erkrankte Probanden post mortem.

In einer Meta-Analyse ließ sich dieser Effekt auch in die klinische Ausprägung der Erkrankung übertragen (97). So ist das Risiko, eine MCI oder AD zu entwickeln bei dem Vorliegen von zwei ApoE  $\epsilon 4$  Allelen überproportional höher als bei einem heterozygoten Genotyp. Ebenso ist das Risiko bei vorliegender MCI eine AD zu entwickeln bei homozygoten Trägern signifikant höher als bei heterozygoten. Darüber hinaus tritt die AD bei  $\epsilon 4$  Homozygoten deutlich häufiger und deutlich früher in Erscheinung verglichen mit  $\epsilon 4$  Heterozygoten (10, 40, 123).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen sich somit kongruent mit den Ergebnissen vorausgegangener Studien, die zwischen homozygoten und heterozygoten ApoE  $\epsilon 4$  Trägern unterschieden. Insbesondere hirnstrukturelle Veränderungen scheinen vorwiegend bei homozygoten  $\epsilon 4$ -Trägern in signifikantem Maße aufzutreten, jedoch nicht oder nur sehr eingeschränkt bei heterozygoten Trägern. Unterschiedliche Allelhäufigkeiten insbesondere bei kleinen Studien, die nicht zwischen diesen beiden Genotyp-Gruppen unterschieden, können eine der Ursachen der widersprüchlichen Ergebnisse sein, die zuvor beschrieben wurden.

#### 4.3.2 Effekt des ApoE $\epsilon 4$ in unterschiedlichen Altersgruppen

Eine Besonderheit der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu einem Großteil vorausgegangener Studien ist neben der spezifischen Eingrenzung der Genotyp-Gruppen das relativ junge Alter der Stichprobe. Im Folgenden soll nun ein möglicher altersabhängiger Effekt des ApoE  $\epsilon 4$  diskutiert werden.

Zahlreiche Studien untersuchten Stichproben mit einem vergleichsweise hohen durchschnittlichen Alter von über 50 Jahren. Wiederholt sind ApoE  $\epsilon 4$  abhängige Effekte auf die Hirnstruktur älterer Probanden gezeigt worden. Es wurden hier insbesondere  $\epsilon 4$  abhängige Reduktionen der Größe subkortikaler Strukturen des limbischen Systems nachgewiesen (80–85). Darüber hinaus finden sich bei den älteren Probandengruppen  $\epsilon 4$  abhängige Reduktionen des entorhinalen (81), parietalen (87), präfrontalen und temporalen Kortexes (84, 124). Diese Untersuchungen stehen im Einklang mit Untersuchungen kognitiver Fähigkeiten, die wiederholt als defizitär bei gesunden älteren ApoE  $\epsilon 4$  Trägern beschrieben wurden (67, 69, 70, 72). Untersuchungen jüngerer Probanden hingegen finden sich zum einen wesentlich seltener und weisen zum anderen weniger einheitliche Ergebnisse auf.

Eine Studie konnte in einer 154 Probanden umfassenden jungen Stichprobe keinen direkten Einfluss des ApoE  $\epsilon 4$  Allels auf die kortikale Dicke nachweisen (90). Problematisch ist, dass

in der Arbeit nicht zwischen homo- und heterozygoten  $\epsilon 4$  Trägern unterschieden, was die Einordnung des Ergebnisses erschwert.

Wishart et al. jedoch stellten bei ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygoten unter anderem bilateral im temporalen und präfrontalen Kortex eine verminderte Dichte der grauen Substanz im Vergleich zu ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten fest (84). Ähnlich zu der vorliegenden Studie wurden hier Probanden ab einem Alter von 19 Jahren untersucht. Ein Unterschied ist trotzdem, dass der Altersdurchschnitt der Stichprobe bei ungefähr 54 Jahren lag im Vergleich zu durchschnittlich 35 Jahren in der vorliegenden Studie. Darüber hinaus wurde mit 76 Probanden eine sehr viel kleinere Stichprobe untersucht und mit VBM eine andere Analysemethode gewählt. Der Unterschied kann also zum einen durch die Methodik entstanden sein. Zum anderen ließe er sich dadurch erklären, dass die Genotyp-abhängigen Unterschiede mit der Zeit stärker werden und so in einer durchschnittlich älteren Stichprobe leichter messbar sind.

Dieser Effekt konnte bereits in Bezug auf den Einfluss des ApoE  $\epsilon 4$  auf das Hippocampus-Volumen herausgearbeitet werden (125). In dieser großen Längsschnittstudie wurde bei Probanden im Alter von 55 bis über 90 Jahren nachgewiesen, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen ( $\epsilon 4$ -Homozygote, -Heterozygote, -nicht-Träger) im Verlauf der Zeit zunehmen. Eine weitere knapp 30 Jahre umfassende Längsschnittstudie beschrieb diesen zunehmenden negativen Effekt des ApoE  $\epsilon 4$  Allels auch auf die Kognition Betroffener in einem Alter von 43 bis 69 Jahren (69). Wisdom et al. zeigen für ein Alter von 28-92 Jahren ähnliche Ergebnisse in ihrer Metaanalyse (68). Es gibt jedoch auch einige vorausgegangene Studien, die auch bei älteren ApoE  $\epsilon 4$  Heterozygoten keine signifikanten hirnstrukturellen Veränderungen nachweisen konnten (80, 90).

Eine weitere Studie, die wie die vorliegende Arbeit ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygote mit ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten verglich, untersuchte eine effektive Stichprobengröße von 154 Neugeborenen (89). Im Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen wurden hier signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gemessen. In temporalen Bereichen gab es eine signifikante Reduktion kortikaler Strukturen bei den ApoE  $\epsilon 4$  Trägern. Auch wurden verminderte Kortextvolumina in frontalen und parietalen Regionen nachgewiesen. Die Untersuchungen ergaben jedoch zudem vergrößerte Volumina in weiten Bereichen des Parietallappens, sowie vereinzelt im frontalen und occipitalen Kortex. Die Untersucher schlussfolgerten, dass die ApoE  $\epsilon 4$  abhängigen Veränderungen der Hirnstruktur schon vor der Geburt vorhanden seien und einen stabilen Risikofaktor für die Entwicklung einer AD

darstellen würden. Vergrößerte Volumina erklärten sie sich mit kompensatorischen Effekten. Mit TBM (tensor-based morphometry) wurde in dieser Studie eine andere Auswertungsmethode gewählt. Bei TBM werden hirnstrukturelle Unterschiede anhand lokaler Formunterschiede und Deformitäten gemessen (126). Eine mögliche Ursache für die sich von der vorliegenden Arbeit unterscheidenden Ergebnisse kann somit in der Wahl der differentiellen Methodik liegen. Ein weiterer Erklärungsansatz sind nicht lineare Zusammenhänge wie die antagonistische Pleiotropie (75). Auch könnten Genotyp-abhängige Unterschiede bei der Geburt vorhanden sein, die durch Kompensationsmechanismen zunächst ausgeglichen werden und erst mit dem Alter wieder zunehmen. Für diese Theorie spräche beispielweise eine Studie, die bei jungen ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern mit einem durchschnittlichen Alter von 22,8 Jahren vergleichsweise bessere kognitive Fähigkeiten gemessen hat (73). Auch eine kürzlich veröffentlichte 20 Jahre umfassende Längsschnittstudie (N = 5561), die Probanden im Alter zwischen 45 und 85 Jahren beobachtete, stellte bei  $\epsilon$ 4-Heterozygoten bessere kognitive Leistungen im Vergleich zu Nicht-Trägern bis zu einem Alter von 55 Jahren fest (123). Ab einem Alter von 75 Jahren wiesen die heterozygoten  $\epsilon$ 4 Träger signifikant schlechtere kognitive Werte im Vergleich auf. Die homozygoten Träger hingegen erzielten in keiner der untersuchten Altersspannen verhältnismäßig bessere kognitive Ergebnisse und zeigten schon ab einem Alter von 65 Jahren signifikante Verschlechterungen. Meta-Analysen, die Daten jüngerer Probanden untersuchen, haben wiederholt keinen positiven Effekt des ApoE  $\epsilon$ 4 auf die Kognition feststellen können (77, 78), was demnach jedoch möglicherweise an der fehlenden Differenzierung zwischen homo- und heterozygoten Trägern liegen könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Befunde auf komplexe Zusammenhänge zwischen den ApoE  $\epsilon$ 4 abhängigen Effekten und dem Alter von Betroffenen hinweisen. Das Auftreten von Effekten scheint von weiteren moderierenden Faktoren abhängig zu sein, die bisher noch nicht ausreichend untersucht sind und weiterer Forschung bedürfen. Untersuchungen zu Interaktionen zwischen dem ApoE Genotyp und dem Alter der Probanden waren zwar nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit, sind aber in vorausgegangenen Studien an der verwendeten Stichprobe nicht gefunden worden (72, 91). Es lässt sich jedoch nicht ausschließen, dass Altersinteraktionen, die in der vorliegenden Altersspanne nicht messbar waren, in anderen Altersbereichen vorliegen.

### 4.3.3 Regional begrenzter Effekt des ApoE $\epsilon$ 4

Veränderungen des Hippocampus, sowie weiterer Strukturen des limbischen Systems treten schon früh im Verlauf der Entwicklung einer AD auf (94, 95). Sie stellen sensitive Marker für die frühe Diagnose einer AD dar und erwiesen sich in ihrem Ausmaß als prädiktiv für den weiteren Krankheitsverlauf (96, 127, 128). Im Verlauf der AD sind außerdem temporoparietale Regionen sowie frontale kortikale Bereiche von atrophischen Veränderungen betroffen, sodass auch das Hirnvolumen insgesamt abnimmt (94).

Zahlreiche vorausgegangene Studien legten zu Beginn ihrer Arbeit spezielle zu untersuchende Hirnregionen fest. So beziehen sich bisherige Untersuchungen zu hirnstrukturellen Veränderungen bei ApoE  $\epsilon$ 4 vor allem auf subkortikale Strukturen des limbischen Systems. In diesen Bereichen wurden mehrfach  $\epsilon$ 4 abhängige Reduktionen festgestellt. (81, 82, 84).

Bei Studien, die zwischen homo- und heterozygoten ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern unterschieden, wurde zudem wiederholt ein dosisabhängiger Effekt auf die Hippocampusatrophie beschrieben (125, 129). Tzioras et al. bestätigten in ihrer Übersichtsarbeit ApoE  $\epsilon$ 4 dosisabhängige Atrophie des MTL mit dem entorhinalen Kortex (130). Dieser Bereich ist ebenjener, in dem die Tau Pathologie bei an AD erkrankten Personen beginnt. Außerdem wurden weniger eindeutig Atrophien in parietalen und präfrontalen Bereichen beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurden zu Beginn keine spezifisch zu untersuchenden Hirnregionen festgelegt. Stattdessen wurden globale Analysen zu Oberflächendicke und -ausdehnung des Kortexes sowie zum Volumen durchgeführt. Die Untersuchung der Oberflächenausdehnung war durch die Verwendung der FreeSurfer Software möglich. Neben der Untersuchung von Goltermann, Repple et al., die bei homozygoten  $\epsilon$ 4-Trägern signifikante Veränderungen dieses Wertes feststellten (91), ist keine Studie bekannt, die Veränderungen der Kortexoberfläche auf diese Weise untersuchte.

Mishra et al. untersuchten in ihrer longitudinalen Studie jedoch ebenfalls globale Veränderungen der kortikalen Dicke mithilfe der FreeSurfer Software (92). Darüber hinaus wurden ApoE abhängige A $\beta$  Akkumulation sowie subkortikale Veränderungen bei Probanden im Alter von 45 bis 90 Jahren gemessen. Sie fanden signifikant erhöhte A $\beta$  Akkumulation bei den  $\epsilon$ 4 Trägern in 33/34 kortikalen FreeSurfer Regionen. Kortikale Atrophie fand sich hingegen nur in 3/34 Regionen (Insula, Parahippocampaler Kortex, Entorhinaler Kortex), die außerdem jeweils in unterschiedlichen Altersgruppen festgestellt wurden. Unter den subkortikalen Strukturen wiesen 4/7 signifikante ApoE  $\epsilon$ 4 abhängige Reduktionen (Hippocampus, Amygdala,

Putamen, Accumbens) jeweils in verschiedenen Altersgruppen auf. Problematisch ist hier, dass nicht zwischen homo- und heterozygoten  $\epsilon 4$  Trägern unterschieden wurde. Trotzdem lässt sich festhalten, dass der globale Effekt des  $\epsilon 4$  auf die A $\beta$ -Akkumulation in dieser Studie mit einem lokal begrenzten Effekt auf die Hirnstruktur einhergeht.

Eine weitere Studie, die wie die vorliegende Arbeit die FreeSurfer Software verwendete, untersuchte mit einem durchschnittlichen Probandenalter von 21 Jahren eine jüngere Stichprobe. Sie stellten keinen signifikanten Unterschied der Kortexdicke zwischen  $\epsilon 4$  Trägern und Nicht-Trägern fest (131). Untersucht wurde die Kortexdicke regional begrenzt in 7 Hirnregionen (Parahippocampus, Hippocampus, Cuneus, Precuneus, linker anteriorer cingulärer Kortex, rechter anteriorer cingulärer Kortex, posteriorer cingulärer Kortex). Außerdem wurde mit 41 Probanden in dieser Altersgruppe eine deutlich kleinere Stichprobe gewählt und nicht zwischen Homo- und Heterozygoten ApoE  $\epsilon 4$  Trägern unterschieden. Trotzdem lässt sich festhalten, dass diese Ergebnisse die der vorliegenden Arbeit unterstützen. Darüber hinaus wurde neben der jungen Stichprobe eine mittelalte Gruppe mit durchschnittlich 50 Jahren untersucht. Interessant ist, dass im Gegensatz zu den Ergebnissen von Mishra et al. (92) in diesem Alter eine vergrößerte parahippocampale Dicke bei den ApoE  $\epsilon 4$  Trägern gemessen wurde. Die geringe Stichprobengröße dieser Studie könnte Ursache für eine Verzerrung des Ergebnisses sein.

Tzioras et al. beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit jedoch auch in anderen Bereichen, so im Frontallappen, eine ApoE  $\epsilon 4$  abhängige Volumenzunahme (130). Gharbi-Meliani et al. wiesen bei 45-55 jährigen heterozygoten  $\epsilon 4$  Trägern im Vergleich zu Nicht-Trägern bessere kognitive Tests vor allem in der Exekutivfunktion nach (123). Es wurden hingegen keine Unterschiede zwischen den beiden Genotyp-Gruppen in Aufgaben gefunden, die das Gedächtnis und die Semantik betreffen, deren neurostrukturelle Korrelate vor allem in temporalen Arealen zu finden sind. Dies steht im Einklang mit der Annahme einer frontalen Volumenzunahme in bestimmten Altersgruppen. Eine mögliche Erklärung für diese regionalen Volumenzunahmen bei ApoE  $\epsilon 4$  Trägern stellen Kompensationsmechanismen dar. Es ist bekannt, dass Neurodegeneration bei der AD gleichzeitig mit vermehrter Neurogenese einhergeht (132). Dies könnte Ursache für Volumenvergrößerung in ebenjenen Gebieten sein, die während der Erkrankung vermehrt von Neurodegeneration betroffen sind.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine ApoE  $\epsilon 4$  abhängige Erhöhung der Biomarker schon früh und nahezu ubiquitär im Gehirn zu finden ist. Während bei homozygoten Trägern zudem

ein globaler Effekt auf die Hirnstruktur vorhanden zu sein scheint, stellt sich dieser bei heterozygoten Trägern eher als lokal begrenzt dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten zwar auch bei den Heterozygoten eine Tendenz zu globalen Veränderungen, jedoch scheinen diese Effekte, wenn überhaupt vorhanden, nur sehr gering zu sein. Problematisch ist, dass nur wenige Studien vorliegen, die zwischen diesen beiden Genotyp-Gruppen unterscheiden, was eine eindeutige Aussage hierzu erschwert. Festhalten lässt sich jedoch, dass in beiden Gruppen wiederholt strukturelle Veränderungen des limbischen Systems festgestellt wurden, mit größeren Effekten bei homozygoten als bei heterozygoten ApoE  $\epsilon$ 4 Trägern. Diese lokalen Effekte scheinen sich darüber hinaus im Verlauf der Zeit zu verändern, was sich zum einen durch Kompensationsmechanismen oder zum anderen durch eine Pleiotropie des Allels erklären ließe. Auch hier bedarf es weiterer Forschung sowie Zusammenfassung der bisherigen Untersuchungen.

Atrophie in verschiedenen Hirnregionen wiederum ist mit unterschiedlichen kognitiven Einschränkungen verbunden (133). So geht eine Atrophie des MTL, wie zum Beispiel des Hippocampus, mit Verschlechterungen der Gedächtnisleistung einher. Eine Ausbreitung der Atrophie auf den lateralen temporalen, sowie dorsalen parietalen und frontalen Kortex, wie sie im Verlauf der AD beschrieben wird, führt zu kognitiven Ausfällen in weiteren Bereichen, wie der Sprache und der Exekutivfunktion. Der sensomotorische sowie der visuelle Kortex hingegen sind bei der AD erst in sehr späten Stadien von der Atrophie betroffen, wohingegen sich altersabhängige Atrophie vorwiegend in diesen Bereichen zeigt (133). Ein initial begrenzter Effekt des ApoE  $\epsilon$ 4 Allels auf Strukturen des MTL stimmt so mit den Erkenntnissen zum Verlauf der Atrophie bei AD überein. Genaue und frühe Detektion atrophischer Veränderungen können helfen, Krankheitsprogression und Entwicklung einer AD vorauszusagen und sind somit Grundlage für wirksame Prävention und Therapie (134).

#### **4.4 Limitationen**

Eine wichtige Limitation der vorliegenden Studie ist, dass es sich um eine Querschnittstudie handelt. Es wurde nicht untersucht, ob in verschiedenen Altersgruppen unterschiedliche Effekte auftreten. Es gibt Studien, die beschreiben, dass Unterschiede zwischen den verschiedenen Genotyp-Gruppen mit der Zeit stärker werden (125). Demgegenüber stehen einige Studien, die auch bei älteren  $\epsilon$ 4 Heterozygoten keine signifikanten Veränderungen feststellten (vgl. 4.3.2). So sind auch andere, nicht lineare Zusammenhänge unterschiedlicher Einflüsse des ApoE  $\epsilon$ 4

denkbar, die darüber hinaus das Auftreten von messbaren Veränderungen bei sehr jungen Probanden erklären würden. Da in der vorliegenden Arbeit eine vergleichsweise junge Stichprobe verwendet wurde, ist es grundsätzlich denkbar, dass ein möglicher Effekt in verschiedenen Altersgruppen durch das Fehlen eines Effekts in der vorwiegenden Altersgruppe verdeckt wurde. Dieser Aspekt sollte weiter durch longitudinale Studien untersucht werden.

Auch wurden in der vorliegenden Arbeit nur heterozygote  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Träger mit homozygoten  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Trägern verglichen. Es kann also anhand der vorliegenden Ergebnisse keine differenzierte Aussage zu möglichen dosisabhängigen Effekten des  $\epsilon 4$  Allels getroffen werden. Zudem lässt sich keine Aussage zu anderen ApoE Genotypen, wie beispielsweise dem  $\epsilon 2$  Allel machen.

Außerdem wurde nicht untersucht, ob ein Unterschied des ApoE  $\epsilon 4$ -Effektes auf die Hirnstruktur zwischen den Geschlechtern vorliegt. Bezüglich der Entwicklung einer AD konnte in einer Metaanalyse insgesamt kein Unterschied des Einflusses von ApoE  $\epsilon 4$  zwischen den verschiedenen Geschlechtern nachgewiesen werden (97). Es scheinen jedoch geschlechtsabhängige Unterschiede in bestimmten Altersgruppen vorzuliegen (97, 135). Inwiefern sich diese Ergebnisse auch auf den Einfluss des ApoE  $\epsilon 4$  auf die Hirnstruktur übertragen lassen, müsste in kommenden Studien untersucht werden.

Darüber hinaus wurde mit der Verwendung der FreeSurfer Software in der Datenauswertung eine vergleichsweise wenig verwendete Methode gewählt. Dies führt dazu, dass sich die Ergebnisse nur eingeschränkt miteinander vergleichen lassen. Außerdem werden bei der Auswertung mit FreeSurfer im Vergleich zur VBM-Analyse größere Bereiche zusammengefasst, sodass sehr kleine Effekte nicht detektiert und möglicherweise übersehen werden.

#### **4.5 Ausblick**

In der vorliegenden Studie wurden im Gruppenvergleich in einer jungen bis mittelalten Probandengruppe keine Unterschiede kortikaler Strukturen zwischen  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygoten und  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten nachgewiesen. Es bleibt fraglich, inwiefern sich diese Ergebnisse altersabhängig verändern. So könnten die Effekte mit zunehmendem Alter stärker werden, oder aber sich nicht linear verändern. In der Literatur finden sich sowohl die Annahme einer Pleiotropie des ApoE als auch von Kompensationsmechanismen. Beide Theorien bieten Erklärungsansätze für unterschiedliche zum Teil gegensätzliche Ergebnisse in den

verschiedenen Altersgruppen und sollten weiter untersucht werden. Hierfür sollte in zukünftiger Forschung ein Fokus auf longitudinalen Studiendesigns liegen.

Auch dosisabhängige Effekte scheinen eine Rolle als Ursache für widersprüchliche Ergebnisse darzustellen. In zukünftiger Forschung sollte vermehrt auf die Differenzierung von homo- und heterozygoten Trägern geachtet werden, um eindeutige Ergebnisse zu erhalten.

Darüber hinaus scheint der Einfluss des ApoE  $\epsilon 4$  Allels auf die Hirnstruktur insbesondere bei heterozygoten Trägern regional verschieden zu sein. Hier bedarf es weiterer Untersuchung und Zusammenfassung bisheriger Forschung zur Identifikation der betroffenen Strukturen sowie der klinischen Auswirkungen in den verschiedenen Alters- und Genotypgruppen um wirksame Intervention zu ermöglichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das ApoE eine komplexe Rolle in der Entwicklung einer AD einnimmt, die zahlreiche Zelltypen und Aktivitäten miteinander verbindet, was die Entwicklung wirksamer therapeutischer Strategien erschwert (11). Trotzdem erweist sich das ApoE  $\epsilon 4$  Allel in der aktuellen Forschung als vielversprechendes therapeutisches Zielmolekül (9, 136). So zeigte eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit, dass zahlreiche Studien, die Mäuse mit menschlichen ApoE Allelen untersuchten, mit verschiedenen therapeutischen Strategien erfolgreich waren. Als problematisch stellte sich bisher jedoch die Übertragung auf klinische Studien am Menschen heraus (137). Es bleibt also weiterhin notwendig, die vielfältigen Einflüsse des ApoE in klinischen Studien zu untersuchen, um die komplexen Zusammenhänge besser zu verstehen und Ansätze für Interventionen erfolgreich identifizieren zu können.

#### **4.6 Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit untersuchte globale hirnstrukturelle Veränderungen bei ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  heterozygoten Trägern. Es wurden die Werte Gesamt-Kortexoberfläche, -dicke und Hirnvolumen sowie Kortexoberfläche und -dicke in 68 Hirnregionen bei  $\epsilon 3/\epsilon 4$  Heterozygoten im Vergleich zu  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Homozygoten gemessen. Die globalen Veränderungen der Oberfläche der kortikalen grauen Substanz, die in ApoE  $\epsilon 4$  Homozygoten deutlich wurden (91), finden sich bei den ApoE  $\epsilon 4$  Heterozygoten in keiner der untersuchten Hirnregionen. Die Befunde unterstützen vorherige Untersuchungen, die einen Unterschied zwischen den beiden Genotyp-Gruppen feststellten. Dies deutet zum einen auf einen möglichen dosisabhängigen Effekt des

$\epsilon 4$  Allels hin, wie er in einigen Studien beschrieben wurde (130). Zum anderen scheint sich der Effekt dieses Allels in unterschiedlichen Altersgruppen zu verändern. Bei jungen bis mittelalten Probandengruppen sind, wie auch in der vorliegenden Arbeit, mehrfach keine Veränderungen nachgewiesen worden (90). Bei älteren Probanden findet sich ein negativer Effekt einheitlicher (84, 125) und auch bei sehr jungen Probanden ist dieser vereinzelt messbar (89). Verantwortlich für die unterschiedlichen Ausprägungen scheinen einerseits Kompensationsmechanismen zu sein; andererseits wird auch das Vorhandensein einer Pleiotropie des  $\epsilon 4$  Allels untersucht (75). Schließlich scheint das ApoE  $\epsilon 4$  Allel bei homozygoten Trägern globale Effekte auf die Hirnstruktur mit sich zu bringen, bei heterozygoten Trägern jedoch eher lokal begrenzte Effekte zu zeigen, während AD-spezifische Biomarker, wie vermehrte A $\beta$  Ablagerungen, auch bei Heterozygoten global zu finden sind (92).

Darüber hinaus bleiben weiterhin Fragen in Zusammenhang mit dem Einfluss des ApoE  $\epsilon 4$  Allels offen. Die Schlüsselmechanismen, die bei Betroffenen zu Neurodegeneration führen, sind noch unklar (11). Die oftmals uneinheitlichen Ergebnisse zu hirnstrukturellen Veränderungen weisen zudem auf komplexe Zusammenhänge hin, die von zahlreichen moderierenden Faktoren abhängig zu sein scheinen. Hier bedarf es weiterer insbesondere longitudinaler Studien zur Identifikation protektiver sowie schädlicher Faktoren. Wichtig ist zudem, in zukünftigen Studien vermehrt Wert auf die Differenzierung zwischen ApoE  $\epsilon 4$  homo- und heterozygoten Trägern zu legen, da hier ein deutlicher Unterschied zu sein scheint. Es sind große Gruppengrößen multizentrischer Konsortien notwendig, um effektiv auch die selten vorkommenden ApoE-Genotypen untersuchen zu können. Nur so können gezielt präventive Maßnahmen ergriffen und wirksame therapeutische Strategien entworfen werden, um dieser weltweit an Relevanz zunehmenden Erkrankung entgegenzuwirken.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Nichols E, Szoeki CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, Aichour MTE, Akinyemi RO, Alahdab F, Asgedom SW, et al. (2019) Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18: 88–106. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4.
2. Alzheimer's Association (2020) 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 16: 391–460. doi: 10.1002/alz.12068.
3. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA (2013) Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 80: 1778–1783. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5.
4. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB (2012) Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 3: 73. doi: 10.3389/fneur.2012.00073.
5. Feast A, Orrell M, Charlesworth G, Melunsky N, Poland F, Moniz-Cook E (2016) Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: Systematic review. *Br J Psychiatry* 208: 429–434. doi: 10.1192/bjp.bp.114.153684.
6. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K (2019) Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* 5: 272–293. doi: 10.1016/j.trci.2019.05.008.
7. Wisniewski T, Drummond E (2020) APOE-amyloid interaction: Therapeutic targets. *Neurobiol Dis* 138: 104784. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104784.
8. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL (2006) Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 63: 168–174. doi: 10.1001/archpsyc.63.2.168.
9. Safieh M, Korczyn AD, Michaelson DM (2019) ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. *BMC Med* 17: 64. doi: 10.1186/s12916-019-1299-4.
10. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4

- allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261: 921–923. doi: 10.1126/science.8346443.
11. Al Mamun A, Uddin S, Bin Bashar F, Zaman S, Begum Y, Bulbul IJ, Islam S, Sarwar S, Mathew B, Amran MS, Md Ashraf G, Bin-Jumah MN, Mousa SA, Abdel-Daim MM (2020) Molecular insight into the therapeutic promise of targeting APOE4 for Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2020: 1–16. doi: 10.1155/2020/5086250.
  12. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (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 Dement* 7: 263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
  13. Wragg RE, Jeste D V. (1989) Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 146: 577–587. doi: 10.1176/ajp.146.5.577.
  14. Lyketsos CG, Olin J (2002) Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry* 52: 243–252. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01348-3.
  15. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire A, Wu Y-T, Prina M (2015) World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. In: *Alzheimer's Dis Int*, <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>, heruntergeladen am 11.04.2021
  16. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013) The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement* 9: 63-75. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
  17. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Honda H, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohara T, Pérès K, Qiu C, Seshadri S, Sjölund BM, Skoog I, Brayne C (2017) The changing prevalence and incidence of dementia over time-current evidence. *Nat Rev Neurol* 13: 327–339. doi: 10.1038/nrneurol.2017.63.
  18. Doblhammer G, Fink A, Fritze T (2015) Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009. *Alzheimer's Dement* 11: 291–299. doi: 10.1016/j.jalz.2014.02.006.

19. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, Jönsson L, Liu Z, Prince M (2017) The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement* 13: 1–7. doi: 10.1016/j.jalz.2016.07.150.
20. Wimo A, Winblad B, Jönsson L (2010) The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009. *Alzheimer's Dement* 6: 98–103. doi: 10.1016/j.jalz.2010.01.010.
21. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT (2016) Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Res Ther* 8: 1–13. doi: 10.1186/s13195-016-0188-8.
22. Jones DS, Greene JA (2016) Is dementia in decline? Historical trends and future trajectories. *N Engl J Med* 374: 507–509. doi: 10.1056/NEJMp1514434.
23. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB (2012) Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 78: 1456–1463. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553be6.
24. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, Brayne C (2013) A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: Results of the cognitive function and ageing study i and II. *Lancet* 382: 1405–1412. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61570-6.
25. Qiu C, Von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L (2013) Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology* 80: 1888–1894. doi: 10.1212/WNL.0b013e318292a2f9.
26. Burns A, Iliffe S (2009) Alzheimer's disease. *BMJ* 338: 467–471. doi: 10.1136/bmj.b158.
27. Blennow K, Hampel H (2003) CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2: 605–613. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00530-1.
28. LaFerla FM, Green KN, Oddo S (2007) Intracellular amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 8: 499–509. doi: 10.1038/nrn2168.
29. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J (2004) The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* 62: 1984–1989. doi: 10.1212/01.WNL.0000129697.01779.0A.

30. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, et al. (2010) Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 9: 1118–1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
31. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, et al. (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 Dement* 7: 280–292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
32. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (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 Dement* 7: 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
33. Yegambaram M, Manivannan B, Beach T, Halden R (2015) Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease: A review. *Curr Alzheimer Res* 12: 116–146. doi: 10.2174/1567205012666150204121719.
34. Bergem ALM (1997) The role of heredity in Late-onset Alzheimer disease and Vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 54: 264–270. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830150090013.
35. Mahley RW, Rall SC (2000) Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 1: 507–537. doi: 10.1146/annurev.genom.1.1.507.
36. Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T (1982) The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. *Hum Genet* 62: 233–236. doi: 10.1007/BF00333526.
37. Zannis VI, Breslow JL (1981) Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification. *Biochemistry* 20: 1033–1041. doi: 10.1021/bi00507a059.
38. Zannis VI, Breslow JL, Utermann G, Mahley RW, Weisgraber KH, Havel RJ, Goldstein JL, Brown MS, Schonfeld G, Hazzard WR, Blum C (1982) Proposed

- nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. *J Lipid Res* 23: 911–914
39. Weisgraber KH, Rall SC, Mahley RW (1981) Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem* 256: 9077–9083
  40. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM (1997) Effects of age, sex, and ethnicity on the association between Apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA* 278: 1349–1356. doi: 10.1001/jama.1997.03550160069041.
  41. Marioni RE, Campbell A, Scotland G, Hayward C, Porteous DJ, Deary IJ (2016) Differential effects of the APOE e4 allele on different domains of cognitive ability across the life-course. *Eur J Hum Genet* 24: 919–923. doi: 10.1038/ejhg.2015.210.
  42. Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Foss D, Mahley RW (1987) Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins. *Biochim Biophys Acta - Lipids Lipid Metab* 917: 148–161. doi: 10.1016/0005-2760(87)90295-5.
  43. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993) Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 90: 1977–1981. doi: 10.1073/pnas.90.5.1977.
  44. Mahley R (1988) Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240: 622–630. doi: 10.1126/science.3283935.
  45. Kim J, Basak JM, Holtzman DM (2009) The role of Apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 63: 287–303. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.026.
  46. Suri S, Heise V, Trachtenberg AJ, Mackay CE (2013) The forgotten APOE allele: A review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ε2. *Neurosci Biobehav Rev* 37: 2878–2886. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.10.010.
  47. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu C-C, Bu G (2019) Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol* 15: 511–518. doi: 10.1038/s41582-019-0228-7.

48. Zhou L, Li H-Y, Wang J-H, Deng Z-Z, Shan Y-L, Tan S, Shi Y-H, Zhang M-X, Liu S-X, Zhang B-J, Hong M-F, Lu Z-Q, Huang X-M (2018) Correlation of gene polymorphisms of CD36 and ApoE with susceptibility of Alzheimer disease. *Medicine* 97: e12470. doi: 10.1097/MD.00000000000012470.
49. Sinclair LI, Pleydell-Pearce CW, Day INM (2017) Possible positive effect of the APOE  $\epsilon$ 2 allele on cognition in early to mid-adult life. *Neurobiol Learn Mem* 146: 37–46. doi: 10.1016/j.nlm.2017.10.008.
50. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, St. George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ, Hulette C, Crain B, Goldgaber D, Roses AD (1993) Association of apolipoprotein E allele 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43: 1467–1467. doi: 10.1212/WNL.43.8.1467.
51. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Bullido MJ, Engelborghs S, De Deyn P, Berr C, et al. (2011) APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry* 16: 903–907. doi: 10.1038/mp.2011.52.
52. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, Arrighi HM (2012) Prevalence of Apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE  $\epsilon$ 4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 38: 1–17. doi: 10.1159/000334607.
53. Schiepers OJG, Harris SE, Gow AJ, Pattie A, Brett CE, Starr JM, Deary IJ (2012) APOE E4 status predicts age-related cognitive decline in the ninth decade: longitudinal follow-up of the Lothian Birth Cohort 1921. *Mol Psychiatry* 17: 315–324. doi: 10.1038/mp.2010.137.
54. Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Wyse BW, Breitner JCS (1998) APOE genotype predicts when — not whether — one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet* 19: 321–322. doi: 10.1038/1206.
55. Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, Alford M, Thal LJ, Corey-Bloom J (2004) Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology* 62: 1977–1983. doi: 10.1212/01.WNL.0000128091.92139.0F.

56. Hatters DM, Peters-Libeu CA, Weisgraber KH (2006) Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends Biochem Sci* 31: 445–454. doi: 10.1016/j.tibs.2006.06.008.
57. Huynh T-P V., Davis AA, Ulrich JD, Holtzman DM (2017) Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the influence of apolipoprotein E on amyloid- $\beta$  and other amyloidogenic proteins. *J Lipid Res* 58: 824–836. doi: 10.1194/jlr.R075481.
58. Bales KR (2010) Brain lipid metabolism, apolipoprotein E and the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 59: 295–302. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.01.005.
59. Bu G (2009) Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci* 10: 333–344. doi: 10.1038/nrn2620.
60. Selkoe DJ, Hardy J (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8: 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210.
61. Fan L-Y, Tzen K-Y, Chen Y-F, Chen T-F, Lai Y-M, Yen R-F, Huang Y-Y, Shiue C-Y, Yang S-Y, Chiu M-J (2018) The relation between brain amyloid deposition, cortical atrophy, and plasma biomarkers in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 10: 175. doi: 10.3389/fnagi.2018.00175.
62. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, et al. (2016) Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement* 12: 292–323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.
63. Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JPG, Gomez-Isla T, Hyman BT (1995) Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 38: 254–259. doi: 10.1002/ana.410380219.
64. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, Pachicano M, Joe E, Nelson AR, D'Orazio LM, et al. (2020) APOE4 leads to blood–brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature* 581: 71–76. doi: 10.1038/s41586-020-2247-3.
65. Jiang Q, Lee CYD, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, Mann K, Lamb B, Willson TM, Collins JL, Richardson JC, Smith JD, Comery TA, Riddell D, Holtzman

- DM, Tontonoz P, Landreth GE (2008) ApoE promotes the proteolytic degradation of A $\beta$ . *Neuron* 58: 681–693. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.010.
66. Rhea EM, Raber J, Banks WA (2020) ApoE and cerebral insulin: Trafficking, receptors, and resistance. *Neurobiol Dis* 137: 104755. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104755.
67. Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Bäckman L (2004) Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-analysis. *Psychol Aging* 19: 592–600. doi: 10.1037/0882-7974.19.4.592.
68. Wisdom NM, Callahan JL, Hawkins KA (2011) The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiol Aging* 32: 63–74. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.003.
69. Rawle MJ, Davis D, Bendayan R, Wong A, Kuh D, Richards M (2018) Apolipoprotein-E (ApoE)  $\epsilon$ 4 and cognitive decline over the adult life course. *Transl Psychiatry* 8: 18. doi: 10.1038/s41398-017-0064-8.
70. Lyall DM, Celis-Morales C, Lyall LM, Graham C, Graham N, Mackay DF, Strawbridge RJ, Ward J, Gill JMR, Sattar N, Cavanagh J, Smith DJ, Pell JP (2019) Assessing for interaction between APOE  $\epsilon$ 4, sex, and lifestyle on cognitive abilities. *Neurology* 92: 2691–2698. doi: 10.1212/WNL.0000000000007551.
71. Reinvang I, Winjevoll IL, Rootwelt H, Espeseth T (2010) Working memory deficits in healthy APOE epsilon 4 carriers. *Neuropsychologia* 48: 566–573. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.018.
72. Goltermann J, Redlich R, Dohm K, Zaremba D, Repple J, Kaehler C, Grotegerd D, Förster K, Meinert S, Enneking V, et al. (2019) Apolipoprotein E homozygous  $\epsilon$ 4 allele status: A deteriorating effect on visuospatial working memory and global brain structure. *Front Neurol* 10: 552. doi: 10.3389/fneur.2019.00552.
73. Mondadori CRA, de Quervain DJ-F, Buchmann A, Mustovic H, Wollmer MA, Schmidt CF, Boesiger P, Hock C, Nitsch RM, Papassotiropoulos A, Henke K (2007) Better memory and neural efficiency in young Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 carriers. *Cereb Cortex* 17: 1934–1947. doi: 10.1093/cercor/bhl103.
74. Carrión-Baralt JR, Meléndez-Cabrero J, Rodríguez-Ubiñas H, Schmeidler J, Beerli MS, Angelo G, Sano M, Silverman JM (2009) Impact of APOE  $\epsilon$ 4 on the cognitive

- performance of a sample of non-demented puerto rican nonagenarians. *J Alzheimer's Dis* 18: 533–540. doi: 10.3233/JAD-2009-1160.
75. Tuminello ER, Han SD (2011) The Apolipoprotein E antagonistic pleiotropy hypothesis: Review and recommendations. *Int J Alzheimers Dis* 2011: 12 pages. doi: 10.4061/2011/726197.
  76. Han SD, Bondi MW (2008) Revision of the apolipoprotein E compensatory mechanism recruitment hypothesis. *Alzheimer's Dement* 4: 251–254. doi: 10.1016/j.jalz.2008.02.006.
  77. Ihle A, Bunce D, Kliegel M (2012) APOE  $\epsilon$ 4 and cognitive function in early life: A meta-analysis. *Neuropsychology* 26: 267–277. doi: 10.1037/a0026769.
  78. Weissberger GH, Nation DA, Nguyen CP, Bondi MW, Han SD (2018) Meta-analysis of cognitive ability differences by apolipoprotein e genotype in young humans. *Neurosci Biobehav Rev* 94: 49–58. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.08.009.
  79. Bathum L, Christiansen L, Jeune B, Vaupel J, McGue M, Christensen K (2006) Apolipoprotein E genotypes: Relationship to cognitive functioning, cognitive decline, and survival in nonagenarians. *J Am Geriatr Soc* 54: 654–658. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53554.x.
  80. den Heijer T, Oudkerk M, Launer LJ, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MMB (2002) Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes. *Neurology* 59: 746–748. doi: 10.1212/WNL.59.5.746.
  81. Zhang C, Kong M, Wei H, Zhang H, Ma G, Ba M (2020) The effect of ApoE  $\epsilon$  4 on clinical and structural MRI markers in prodromal Alzheimer's disease. *Quant Imaging Med Surg* 10: 464–474. doi: 10.21037/qims.2020.01.14.
  82. Hämäläinen A, Grau-Olivares M, Tervo S, Niskanen E, Pennanen C, Huuskonen J, Kivipelto M, Hänninen T, Tapiola M, Vanhanen M, Hallikainen M, Helkala E-L, Nissinen A, Vanninen RL, Soininen H (2008) Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele is associated with increased atrophy in progressive mild cognitive impairment: A voxel-based morphometric study. *Neurodegener Dis* 5: 186–189. doi: 10.1159/000113698.
  83. Lemaître H, Crivello F, Dufouil C, Grassiot B, Tzourio C, Alperovitch A, Mazoyer B (2005) No  $\epsilon$ 4 gene dose effect on hippocampal atrophy in a large MRI database of

- healthy elderly subjects. *Neuroimage* 24: 1205–1213. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.016.
84. Wishart HA, Saykin AJ, McAllister TW, Rabin LA, McDonald BC, Flashman LA, Roth RM, Mamourian AC, Tsongalis GJ, Rhodes CH (2006) Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE 4 allele. *Neurology* 67: 1221–1224. doi: 10.1212/01.wnl.0000238079.00472.3a.
85. Liu Y, Yu J-T, Wang H-F, Han P-R, Tan C-C, Wang C, Meng X-F, Risacher SL, Saykin AJ, Tan L (2015) APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86: 127–134. doi: 10.1136/jnnp-2014-307719.
86. Honea RA, Vidoni E, Harsha A, Burns JM (2009) Impact of APOE on the healthy aging brain: A voxel-based MRI and DTI study. *J Alzheimer’s Dis* 18: 553–564. doi: 10.3233/JAD-2009-1163.
87. Agosta F, Vessel KA, Miller BL, Migliaccio R, Bonasera SJ, Filippi M, Boxer AL, Karydas A, Possin KL, Gorno-Tempini ML (2009) Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 is associated with disease-specific effects on brain atrophy in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia. *Proc Natl Acad Sci* 106: 2018–2022. doi: 10.1073/pnas.0812697106.
88. Shaw P, Lerch JP, Pruessner JC, Taylor KN, Rose AB, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Rapoport JL, Giedd JN (2007) Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *Lancet Neurol* 6: 494–500. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70106-0.
89. Knickmeyer RC, Wang J, Zhu H, Geng X, Woolson S, Hamer RM, Konneker T, Lin W, Styner M, Gilmore JH (2014) Common variants in psychiatric risk genes predict brain structure at birth. *Cereb Cortex* 24: 1230–1246. doi: 10.1093/cercor/bhs401.
90. Taylor WD, Boyd B, Turner R, McQuoid DR, Ashley-Koch A, MacFall JR, Saleh A, Potter GG (2017) APOE  $\epsilon$ 4 associated with preserved executive function performance and maintenance of temporal and cingulate brain volumes in younger adults. *Brain Imaging Behav* 11: 194–204. doi: 10.1007/s11682-016-9522-9.
91. Goltermann J, Repple J, Redlich R, Dohm K, Flint C, Grotegerd D, Waltemate L, Lemke H, Fingas SM, Meinert S, et al. (2021) Apolipoprotein E homozygous  $\epsilon$ 4 allele

- status: Effects on cortical structure and white matter integrity in a young to mid-age sample. *Eur Neuropsychopharmacol* (In Press, Corrected Proof).  
doi:10.1016/j.euroneuro.2021.02.006.
92. Mishra S, Blazey TM, Holtzman DM, Cruchaga C, Su Y, Morris JC, Benzinger TLS, Gordon BA (2018) Longitudinal brain imaging in preclinical Alzheimer disease: impact of APOE  $\epsilon$ 4 genotype. *Brain* 141: 1828–1839. doi: 10.1093/brain/awy103.
  93. Chen K, Reiman EM, Alexander GE, Caselli RJ, Gerkin R, Bandy D, Domb A, Osborne D, Fox N, Crum WR, Saunders AM, Hardy J (2007) Correlations between Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 gene dose and whole brain atrophy rates. *Am J Psychiatry* 164: 916–921. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.916.
  94. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, Herman D, Hong MS, Dittmer SS, Doddrell DM, Toga AW (2003) Dynamics of gray matter loss in Alzheimer’s disease. *J Neurosci* 23: 994–1005. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-03-00994.2003.
  95. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM (2010) The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 6: 67–77. doi: 10.1038/nrneurol.2009.215.
  96. Sørensen L, Igel C, Pai A, Balas I, Anker C, Lillholm M, Nielsen M (2017) Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease using structural MRI cortical thickness, hippocampal shape, hippocampal texture, and volumetry. *NeuroImage Clin* 13: 470–482. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.025.
  97. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, Wang L-S, Romero K, Arneric SP, Redolfi A, et al. (2017) Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA Neurol* 74: 1178–1189. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2188.
  98. Vogelbacher C, Möbius TWD, Sommer J, Schuster V, Dannlowski U, Kircher T, Dempfle A, Jansen A, Bopp MHA (2018) The Marburg-Münster Affective Disorders Cohort Study (MACS): A quality assurance protocol for MR neuroimaging data. *Neuroimage* 172: 450–460. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.01.079.
  99. Kircher T, Wöhr M, Nenadic I, Schwarting R, Schratt G, Alferink J, Culmsee C, Garn H, Hahn T, Müller-Myhsok B, et al. (2019) Neurobiology of the major psychoses: a

- translational perspective on brain structure and function—the FOR2107 consortium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 269: 949–962. doi: 10.1007/s00406-018-0943-x.
100. Wittchen H, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I. Hogrefe, Göttingen
  101. Thompson PM, Stein JL, Medland SE, Hibar DP, Vasquez AA, Renteria ME, Toro R, Jahanshad N, Schumann G, Franke B, et al. (2014) The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav* 8: 153–182. doi: 10.1007/s11682-013-9269-5.
  102. Klein A, Tourville J (2012) 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol. *Front Neurosci* 6: 171. doi: 10.3389/fnins.2012.00171.
  103. Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ (2015) Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience* 4: 7. doi: 10.1186/s13742-015-0047-8.
  104. Das S, Forer L, Schönherr S, Sidore C, Locke AE, Kwong A, Vrieze SI, Chew EY, Levy S, McGue M, et al. (2016) Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat Genet* 48: 1284–1287. doi: 10.1038/ng.3656.
  105. Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B* 57: 289–300. doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
  106. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G (2009) Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 41: 1149–1160. doi: 10.3758/BRM.41.4.1149.
  107. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A (2007) G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39: 175–191. doi: 10.3758/BF03193146.
  108. Corbo RM, Scacchi R (1999) Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE \* 4 a ‘thrifty’ allele? *Ann Hum Genet* 63: 301–310. doi: 10.1046/j.1469-1809.1999.6340301.x.

109. Singh PP, Singh M, Mastana SS (2006) APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann Hum Biol* 33: 279–308. doi: 10.1080/03014460600594513.
110. Glass G V, Peckham PD, Sanders JR (1972) Consequences of failure to meet assumptions underlying the fixed effects analyses of variance and covariance. *Rev Educ Res* 42: 237–288. doi: 10.3102/00346543042003237.
111. Campbell MJ, Julious SA, Altman DG (1995) Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *BMJ* 311: 1145–1148. doi: 10.1136/bmj.311.7013.1145.
112. Schulz KF, Grimes DA (2002) Unequal group sizes in randomised trials: guarding against guessing. *Lancet* 359: 966–970. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08029-7.
113. Suppiger A, In-Albon T, Herren C, Bader K, Schneider S, Margraf J (2008) Reliabilität des Diagnostischen Interviews bei Psychischen Störungen (DIPS für DSM-IV-TR) unter klinischen Routinebedingungen. *Verhaltenstherapie* 18: 237–244. doi: 10.1159/000169699.
114. Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2009) Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 30: 3719–3735. doi: 10.1002/hbm.20801.
115. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11: 805–821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582.
116. Fischl B (2012) FreeSurfer. *Neuroimage* 62: 774–781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
117. Fischl B (2004) Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 14: 11–22. doi: 10.1093/cercor/bhg087.
118. Eyler LT, Chen C-H, Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Neale MC, Jak A, Jernigan TL, Fischl B, Franz CE, Lyons MJ, Grant M, Prom-Wormley E, Seidman LJ, Tsuang MT, Fiecas MJA, Dale AM, Kremen WS (2012) A comparison of heritability maps of cortical surface area and thickness and the influence of adjustment for whole brain measures: A magnetic resonance imaging twin study. *Twin Res Hum Genet* 15: 304–

314. doi: 10.1017/thg.2012.3.
119. Noble WS (2009) How does multiple testing correction work? *Nat Biotechnol* 27: 1135–1137. doi: 10.1038/nbt1209-1135.
120. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, Visser PJ, Aalten P, Aarsland D, Alcolea D, et al. (2015) Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia. *JAMA* 313: 1924–1938. doi: 10.1001/jama.2015.4668.
121. Taylor JL, Scanlon BK, Farrell M, Hernandez B, Adamson MM, Ashford JW, Noda A, Murphy GM, Weiner MW (2014) APOE-epsilon4 and aging of medial temporal lobe gray matter in healthy adults older than 50 years. *Neurobiol Aging* 35: 2479–2485. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.011.
122. Fouquet M, Besson FL, Gonneaud J, La Joie R, Chételat G (2014) Imaging brain effects of APOE4 in cognitively normal individuals across the lifespan. *Neuropsychol Rev* 24: 290–299. doi: 10.1007/s11065-014-9263-8.
123. Gharbi-Meliani A, Dugravot A, Sabia S, Regy M, Fayosse A, Schnitzler A, Kivimäki M, Singh-Manoux A, Dumurgier J (2021) The association of APOE ε4 with cognitive function over the adult life course and incidence of dementia: 20 years follow-up of the Whitehall II study. *Alzheimers Res Ther* 13: 5. doi: 10.1186/s13195-020-00740-0.
124. Hua X, Leow AD, Parikshak N, Lee S, Chiang M-C, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, Thompson PM (2008) Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer’s disease: An MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage* 43: 458–469. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.013.
125. Li B, Shi J, Gutman BA, Baxter LC, Thompson PM, Caselli RJ, Wang Y (2016) Influence of APOE genotype on hippocampal atrophy over time - An N=1925 surface-based ADNI study. *PLoS One* 11: 0152901. doi: 10.1371/journal.pone.0152901.
126. Ashburner J, Friston K (2004) Morphometry. In: Frackowiak R, Friston K, Frith C, Dolan R, Price C, Zeki S, Ashburner J, Penny W (Hrsg), *Human Brain Function*, 2. Aufl. Elsevier, San Diego S. 707–722. doi: 10.1016/B978-012264841-0/50038-X.
127. Duan Y, Lin Y, Rosen D, Du J, He L, Wang Y (2020) Identifying morphological patterns of hippocampal atrophy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and

- Alzheimer disease. *Front Neurol* 11: 21. doi: 10.3389/fneur.2020.00021.
128. Nadal L, Coupé P, Helmer C, Manjon J V., Amieva H, Tison F, Dartigues J-F, Catheline G, Planche V (2020) Differential annualized rates of hippocampal subfields atrophy in aging and future Alzheimer's clinical syndrome. *Neurobiol Aging* 90: 75–83. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.011.
  129. Dong Q, Zhang W, Wu J, Li B, Schron EH, McMahon T, Shi J, Gutman BA, Chen K, Baxter LC, Thompson PM, Reiman EM, Caselli RJ, Wang Y (2019) Applying surface-based hippocampal morphometry to study APOE-E4 allele dose effects in cognitively unimpaired subjects. *NeuroImage Clin* 22: 101744. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101744.
  130. Tzioras M, Davies C, Newman A, Jackson R, Spires-Jones T (2019) Invited Review: APOE at the interface of inflammation, neurodegeneration and pathological protein spread in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 45: 327–346. doi: 10.1111/nan.12529.
  131. Dowell NG, Evans SL, Tofts PS, King SL, Tabet N, Rusted JM (2016) Structural and resting-state MRI detects regional brain differences in young and mid-age healthy APOE-e4 carriers compared with non-APOE-e4 carriers. *NMR Biomed* 29: 614–624. doi: 10.1002/nbm.3502.
  132. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, Greenberg DA (2004) Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 101: 343–347. doi: 10.1073/pnas.2634794100.
  133. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, Galluzzi S, Marizzoni M, Frisoni GB (2016) Brain atrophy in Alzheimer's disease and aging. *Ageing Res Rev* 30: 25–48. doi: 10.1016/j.arr.2016.01.002.
  134. Rusinek H, De Santi S, Frid D, Tsui W-H, Tarshish CY, Convit A, de Leon MJ (2003) Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 229: 691–696. doi: 10.1148/radiol.2293021299.
  135. Yan S, Zheng C, Paranjpe MD, Li J, Benzinger TLS, Lu J, Zhou Y (2020) Association of sex and APOE  $\epsilon$ 4 with brain tau deposition and atrophy in older adults with Alzheimer's disease. *Theranostics* 10: 10563–10572. doi: 10.7150/thno.48522.

136. Uddin MS, Kabir MT, Al Mamun A, Abdel-Daim MM, Barreto GE, Ashraf GM (2019) APOE and Alzheimer's disease: Evidence mounts that targeting APOE4 may combat Alzheimer's pathogenesis. *Mol Neurobiol* 56: 2450–2465. doi: 10.1007/s12035-018-1237-z.
137. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT (2021) APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 20: 68–80. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30412-9.

## **DANKSAGUNG**

## **LEBENS LAUF**

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

A $\beta$ :	Amyloid $\beta$
AD:	Alzheimer Demenz
ApoE:	Apolipoprotein E
CAA:	Zerebrale Amyloidangiopathie (Cerebral Amyloid Angiopathy)
FDR:	Falscherkennungsrate (False Discovery Rate)
GLM:	Allgemeines lineares Modell (General Linear Model)
HC:	Gesunde Kontrollprobanden (Healthy Controls)
MCI:	Leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment)
MDD:	Major Depression Disorder
MMSE:	Mini-Mental-Status-Test (Mini-Mental State Examination)
MRT:	Magnetresonanztomographie
MTL:	Medialer Temporallappen (Medial Temporal Lobe)
NFT:	Neurofibrilläre Tangles
NP:	Neuritische Plaques
SD:	Standardabweichung (Standard Deviation)
SNP:	Einzelnukleotid-Polymorphismus (Single Nucleotide Polymorphism)
TIV/ICV:	Hirnvolumen (Total Intracranial Volume)
VBM:	Voxel-basierte Morphometrie (Voxel Based Morphometry)

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

<b>Abbildung 1</b> Kortikale Parzellierung der FreeSurfer Software.....	16
---	----

## **TABELLENVERZEICHNIS**

<b>Tabelle 1</b> Demographische Daten der finalen Stichprobe .....	20
<b>Tabelle 2</b> Globale Gruppenunterschiede der Kortexoberfläche, -dicke und des Hirnvolumens .....	20
<b>Tabelle 3</b> Regionale Genotyp-Unterschiede der Kortexoberfläche und -dicke.....	21
<b>Tabelle 4</b> Lateralität-Genotyp-Interaktionen .....	22

# ANHANG

## ANHANGSVERZEICHNIS

<b>ANHANG A: POSTER PROBANDENAUFTRUF</b> .....	<b>II</b>
<b>ANHANG B: SCREENINGFRAGEBOGEN</b> .....	<b>III</b>
<b>ANHANG C: AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG STUDIENANTEILNAHME, BIOPROBENENTNAHME, MRT</b> .....	<b>VII</b>
<b>ANHANG D: ETHIKVOTUM</b> .....	<b>XXXV</b>



## ANHANG B: SCREENINGFRAGEBOGEN

Name, Vorname \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum \_\_\_\_\_  
Körpergewicht \_\_\_\_\_  
Körpergröße \_\_\_\_\_  
Telefon \_\_\_\_\_  
Mail \_\_\_\_\_

Interviewer \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

- 1) Sind oder waren Sie jemals in psychotherapeutischer oder psychiatrischer Behandlung oder Beratung?  
 Ja  Nein  
Falls ja, aufgrund welcher Beschwerden? (*Unipolar, soziale Phobie → TIP Screening*)  
  
**Beurteile:** Falls nein, Proband unter 40 Jahren?  
 Ja (→ Risiko-Screening, TIP Screening)  Nein
- 2) Welcher Nationalität gehören Sie, Ihre Eltern und Ihre Großeltern an (*Ausschluss bei nicht-kaukasischer Abstammung*)?  
.....
- 3) Haben Sie bereits an einer MRT-Studie am Uniklinikum Münster (*v.a. NAE*) teilgenommen?  
 Ja  Nein
- 4) Sind Sie bereits einmal am Herzen oder am Kopf operiert worden? Hatten Sie sonstige Operationen, bei denen Rückstände im Körper zurückgeblieben sind (*z.B. Gefäßclips, Stents, Prothesen, Schrauben*)?  
 Ja  Nein
- 5) Befinden sich metallische Objekte in Ihrem Körper (*z.B. Metallstifte, Piercings, Spirale, Metallsplitter*)?  
 Ja  Nein
- 6) Tragen Sie eine Tätowierung oder „Permanent Make-Up“?  
 Ja  Nein
- 7) Sind Sie in einem Metall verarbeitenden Beruf tätig oder tätig gewesen oder besteht die Möglichkeit, dass Sie schon einmal von Metallsplintern im Auge getroffen worden sind?  
 Ja  Nein
- 8) Hatten Sie schon einmal ein Schädelhirntrauma/eine Gehirnerschütterung?  
 Ja  Nein
- 9) Haben Sie schon einmal für mehr als 10 Minuten das Bewusstsein verloren?  
 Ja  Nein
- 10) Leiden oder litten Sie jemals unter **Erkrankungen des Gehirns oder Nervensystems** (*z.B. Migräne, Schlaganfall, Hirnhautentzündung, Multiple Sklerose, Alzheimer, Lähmungen, Demenz, Hirntumore*)?  
 Ja  Nein
- 11) Leiden oder litten Sie jemals unter einer **Autoimmunerkrankung** (*z.B. HIV, Colitis ulcerosa, Hashimoto-Thyreoiditis, Lupus, Morbus Crohn, Narkolepsie, Sarkoidose, Sklerodermie, Sjörgen-Syndrom*)?  
 Ja  Nein
- 12) Leiden oder litten Sie jemals unter einer **Erkrankung des Herzens**, einer **Krebserkrankung**, **Tuberkulose**, **Hepatitis B+C** oder einem (instabilen) **Diabetes** (*z.B. Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen*)?  
 Ja  Nein
- 13) Haben oder hatten Sie jemals epileptische Anfälle?  
 Ja  Nein
- 14) Leiden Sie unter Hörschwierigkeiten (*z.B. Tinnitus*)?  
 Ja  Nein

- 1) Leiden Sie unter Farblindheit/Rot-Grün-Blindheit?  
 Ja  Nein
- 2) Tragen Sie eine Sehhilfe (*Kontaktlinsen, Brille*)?  
 Ja  Nein
- Falls ja, welche Sehstärke haben Sie? (hat aber auch wegwerfkontaktlinsen)
- Links: Rechts:
- 3) Leiden Sie unter einer Hornhautverkrümmung? (*Wenn ja, wie stark ist ihre Sehfähigkeit ohne Sehhilfe eingeschränkt?*)  
 Ja  Nein
- 4) Besteht bei Ihnen die Möglichkeit, eine Haarprobe zu entnehmen (*Ausschluss bei Glatze, Dreadlocks oder Haarlänge unter 3 cm*)?  
 Ja  Nein
- 5) Leiden Sie unter Platzangst?  
 Ja  Nein
- 6) Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?  
 Ja  Nein
- 7) Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein (*Ausschluss bei Benzodiazepinen*)?  
 Ja  Nein
- Falls ja, welche Medikamente?
- 
- 8) Fühlten Sie sich jemals von einem ärztlich verschriebenen Medikament abhängig oder nahmen Sie mehr davon ein, als Ihnen verschrieben wurde?  
 Ja  Nein
- 9) Haben Sie jemals Drogen genommen?  
 Ja  Nein
- 10) Gab es einmal eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie 5 oder mehr Gläser Alkohol (Bier, Wein oder Likör) auf einmal getrunken haben?  
 Ja  Nein
- Falls ja, wie würden Sie Ihre Trinkgewohnheiten beschreiben? (Frequenz/Monat, Menge)
- Falls ja, Wann in Ihrem Leben haben Sie am meisten getrunken? Während dieser Zeit, wie oft und wie viel haben Sie da getrunken?
- Beurteile:** Gibt es Hinweise auf eine aktuelle oder frühere Alkoholabhängigkeit?  
 Ja (→ E7-E13)  Nein
- 11) Wie sind Sie auf unsere Studie aufmerksam geworden?
- 12) Bekommen Sie in der nächsten Zeit EKT?  
 Ja  Nein
- 13) Hinweis, dass die Auszahlung der Vergütung bis zu 3 Monate in Anspruch nehmen kann.  
 erledigt
- 14) Hinweis, dass wir verpflichtet sind, Zufallsbefunde im MRT an den Probanden zu melden. Von Neuropsych, SKID & Fragebögen können jedoch keine Ergebnisse zurückgemeldet werden, da diese in anonymisierter Form verarbeitet werden.  
 erledigt
- 29) Hinweis, dass MRT-Termine sehr teuer sind und deshalb möglichst nicht kurzfristig abgesagt werden sollten (Ausnahmen sind natürlich, wenn der Proband plötzlich erkrankt, einen Unfall hat usw.)  
 erledigt

## Screening auf Substanzabhängigkeit

- E7) Ist es schon öfter vorgekommen, dass Sie viel mehr SUBSTANZ konsumiert haben, als Sie es sich eigentlich vorgenommen hatten? (...oder über einen längeren Zeitraum, als vorgenommen)
- Ja  Nein
- E8) Haben Sie jemals versucht, den Konsum von SUBSTANZ zu reduzieren oder ganz einzustellen? (anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche zu reduzieren / einzustellen)
- Ja  Nein
- E9) Haben Sie schon einmal viel Zeit damit verbracht SUBSTANZ zu konsumieren oder zu beschaffen? Brauchten Sie lange, um wieder zu Ihrem normalen Zustand zurückzufinden?
- Ja  Nein
- E10) Gab es Zeiten, in denen Sie SUBSTANZ so oft genommen haben, dass Sie deswegen nicht mehr arbeiten oder Ihre Zeit mit Hobbies, Ihrer Familie oder Freunden verbringen konnten?
- Ja  Nein
- E11) Verursachte SUBSTANZ psychische Probleme, wurden Sie z.B. depressiv? Oder verursachte SUBSTANZ körperliche Probleme oder verschlimmerte sich durch SBSTANZ ein körperliches Problem? (=körperliche/psychische Folgeschäden)
- Ja  Nein
- E12) Haben Sie bemerkt, dass Sie deutlich mehr von SUBSTANZ nehmen mussten, um die gleiche Wirkung zu erzielen als zu der Zeit in der Sie anfangen? Ka es auch vor, dass Sie durch die gleiche Dosis wie früher eine geringere Wirkung erzielten? (= Toleranzentwicklung)
- Ja  Nein
- E13) Hatten Sie jemals körperliche oder psychische Entzugserscheinungen, d.h. fühlten Sie sich schlecht, wenn Sie weniger nahmen als gewöhnlich oder ganz damit aufhörten?
- Ja  Nein
- Beurteile:** Mindestens 3 Kriterien erfüllt? (= Abhängigkeit)
- Ja  Nein

## Risiko-Screening

Haben Sie Angehörige 1. Grades (Eltern, Kinder, Geschwister), die unter einer Depression, Bipolaren Störung, Schizoaffectiven Störung oder Schizophrenie leiden oder litten?

- Ja  Nein

Betroffener Angehöriger: .....

Art der Erkrankung: .....

Wurde der oder die betroffene Angehörige jemals psychiatrisch/psychotherapeutisch behandelt?

- Ja (→ Einschluss)  Nein/Unsicher

Da uns auch Umweltfaktoren bei der Entstehung psychischer Störungen interessieren, würde ich Ihnen nun einige Aussagen zu möglichen Erfahrungen in Ihrer Kindheit vorlesen. Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 (*gar nicht*) bis 5 (*sehr häufig*) an, wie häufig Sie die entsprechende Erfahrung in Ihrer Kindheit gemacht haben.

		Antwort	Cut-Off
EV	Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl, geliebt zu werden.	_____	< 3
KM	Als ich aufwuchs, schlugen mich Personen aus meiner Familie so stark, dass ich blaue Flecken, oder Schrammen davontrug.	_____	> 2
EM	Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl, es hasste mich jemand in meiner Familie.	_____	> 3
SM	Als ich aufwuchs, belästigte mich jemand sexuell.	_____	> 2
KV	Als ich aufwuchs, gab es jemanden, der mich zum Arzt brachte, wenn ich es brauchte.	_____	< 3

**Beurteile:** Mindestens eine Skala  $\geq$  oder  $<$  dem individuellem Cut-Off?

- Ja (→ Einschluss)  Nein

**ANHANG C: AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG  
STUDIENANTEILNAHME, BIOPROBENENTNAHME, MRT**



**Projektleiter FOR 2107:  
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9, 48149 Münster

Tel: 0251-83-56601

**Probanden-Aufklärung für ein Forschungsvorhaben mit  
neuropsychologischen und MRT-Untersuchungen**

zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch den Arzt oder Psychologen für die Studie:

**„Neurobiologie affektiver Störungen:  
Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und -funktion“**

**Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,**

wir möchten Sie bitten, an o.g. Studie teilzunehmen. In diesem Informationsblatt geben wir Ihnen im Folgenden Hintergrundinformationen zur Studie, beschreiben die geplanten Untersuchungen, klären über mögliche Risiken auf, beschreiben den Umgang mit sog. „Zufallsbefunden“, konkretisieren den Umgang mit den erhobenen Daten und nennen abschließend Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie. Über die Sammlung von Biomaterialien in einer Biodatenbank werden sie gesondert aufgeklärt und erhalten eine gesonderte Einwilligungserklärung.

**1. Inhalt und Zweck der Studie:**

Der Hintergrund der Untersuchung sind die zunehmenden Befunde von speziellen Varianten im Erbgut (Kandidatengene), sowie bestimmten Umwelteinflüssen, welche die Auftretenswahrscheinlichkeit von psychischen Störungen modulieren können.

Schon seit längerer Zeit weiß man, dass das Auftreten von Depressionen oder Bipolarer Störung in bedeutsamer aber nicht vollständiger Weise durch das Erbgut mitbestimmt wird. Zusätzlich sind einige Umweltfaktoren wie etwa erhöhter Stress in der Kindheit, bekannt, die das Risiko zu erkranken erhöhen können. Die Schwierigkeit dieser Ergebnisse liegt darin, dass einerseits nicht alle Patienten mit diesen Erkrankungen jene Genvarianten haben oder Umwelteinflüsse erlebten und andererseits die Mehrzahl der Träger dieser Varianten oder Umwelteinflüsse psychisch gesund sind. Wir erklären dies durch ein hochkomplexes Wechselspiel von ganz verschiedenen Kandidatengen und Umweltfaktoren.

Diese Untersuchung findet statt im Rahmen einer von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Studie zur Untersuchung von Effekten genetischer Risikovarianten und verschiedener Umweltfaktoren auf Hirnfunktionen sowie die Hirnstruktur. Zusätzlich soll untersucht werden, wie sich die o.g. Faktoren auf eine Reihe von sog. Biomarkern auswirken. Zu diesen Biomarkern gehören z.B. verschiedene Hormone, Proteine, Immunfaktoren im Blut und Gehirnparameter, aber auch die Frage, inwieweit sich das Vorliegen oder die Abwesenheit von bestimmten Umweltfaktoren auf die Genexpression (also wie häufig ein Gen „abgelesen“ wird) und andere Faktoren auswirkt. Im Rahmen dieser Studie findet neben mehreren Verhaltenstests auch eine Untersuchung im Kernspintomographen (MRT) statt. Wir möchten damit untersuchen, welchen Einfluss Genvarianten und Umweltfaktoren, die sich als bedeutsam für psychische Erkrankungen erwiesen haben, auf Erleben und Verhalten haben und wie sie zur Entstehung von psychischen Erkrankungen beitragen können. Ziel der Studie ist es, ein besseres Verständnis über die Entstehung und den Verlauf von affektiven Störungen (Depression und Bipolare Störung) zu erhalten, das sich auf Erleben und Verhalten, Hirnmarker sowie weitere Biomarker stützt. Dabei ist es wichtig, auch zu untersuchen, wie sich diese Parameter im zeitlichen Verlauf verändern. Aus diesem Grund erklären Sie sich bereit, an einer weiteren Untersuchung mit denselben Untersuchungsmethoden in 2 Jahren erneut teilzunehmen, für die wir Sie kontaktieren werden. Die Untersuchungen nach 2 Jahren sind identisch mit denen für die aktuelle Teilnahme. Die Einwilligung zu dieser Studie zu diesem Zeitpunkt setzt jedoch nicht automatisch voraus, dass Sie auch zu einem späteren Zeitpunkt erneut teilnehmen müssen. Für

die Teilnahme an der Studie zahlen wir Ihnen eine Aufwandsentschädigung von 70 Euro.

## **2. Betroffener Personenkreis**

Für das Studienvorhaben werden insbesondere Patienten gesucht, die entweder aktuell oder in der Vergangenheit an einer psychischen Störung (d.h. Depression, Bipolare Störung, Schizophrenie) erkrankt sind bzw. waren. Außerdem werden gesunde Kontrollprobanden (mit und ohne genetischem bzw. umweltbedingtem Risiko für eine psychische Erkrankung) als Vergleichsgruppe eingeschlossen. Im Rahmen der Studie werden auch anonymisierte Informationen zu Verwandten (z.B. psychische Erkrankungen im Familienkreis) erfragt.

## **3. Zu erhebende Daten**

- a) *Wiederholte Untersuchungen zu neuropsychologischen Variablen, Persönlichkeitsfaktoren sowie relevanten Umwelteinflüssen*
- b) *Klinisches Interview*
- c) *Wiederholte Untersuchungen im Kernspintomographen*

a) *Neuropsychologische Untersuchung, Persönlichkeit und Umwelteinflüsse* Es findet eine neuropsychologische Testung statt, bei der u.a. Gedächtnisfunktionen, Sprachfertigkeiten und Aufmerksamkeit untersucht werden. Diese Untersuchungen werden insgesamt ca. 50 Minuten dauern. Zusätzlich erhalten Sie einige Fragebögen zum Ausfüllen, die Ihr generelles Erleben und Verhalten erfassen. Z.B. wird erfragt, ob Sie generell eher ängstlich, fröhlich, offen im Kontakt mit Mitmenschen etc. sind. Diese Untersuchung wird ebenfalls ca. 30 Minuten dauern. Weiterhin erhalten Sie Fragebögen, mit denen wichtige Umwelteinflüsse wie etwa traumatische Erlebnisse in Ihrer Kindheit und sonstige wichtige Lebensereignisse erfragt werden. Die Bearbeitung dieser Fragebögen dauert ebenfalls ca. 30 Minuten. Die Untersuchung der zeitlich veränderbaren Variablen wird in zwei Jahren wiederholt.

### *b) Klinisches Interview*

Im Rahmen der Studie sollen Sie ein Interview führen, wobei wir mit Ihnen anhand einer Reihe von Fragen Ihre aktuelle Krankheitsgeschichte sowie Ihre derzeitigen Symptome abklären werden. Dazu gehört neben den bisherigen stationären Aufenthalten und

Behandlungen auch, wie sich Ihre derzeitige Symptomatik darstellt und in welchen Bereichen (z.B. Stimmung, Antrieb, Schlaf etc.) Sie derzeit besondere Probleme haben. Dieses Interview wird ca. 1 Stunde lang dauern. Das Interview wird in zwei Jahren wiederholt.

### c) Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lassen sich Aussagen über die Struktur und die Durchblutung des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Diese Sauerstoffgehaltsveränderungen ergeben spezifische Muster, je nachdem, welche Sinnesreize oder Vorstellungen die Versuchsperson während der Messung innerlich verarbeitet. Auf diese Weise können unterschiedliche Funktionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Man spricht hier von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Um bei den Messungen verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist Ihre Kooperationsbereitschaft erforderlich. Sie liegen während der Untersuchung auf einem Tisch, der Sie mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineinführt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen, ähnlich einem Helm, um Ihren Kopf gelegt. Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen, die von elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrühren. Um die Geräusche zu dämpfen, tragen Sie einen Kopfhörer. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen Sie einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können.

*Mögliche Gefahren:* Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie basiert auf mehr als 25 Jahren Erfahrung und wird täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch metallische Gegenständen oder Stoffe mit magnetischen Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden. Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher,

Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper haben.

Risiken unabhängig von den Genannten sind bislang nicht bekannt. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen MRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten.

Wir möchten Sie allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

Die Untersuchung im Kernspintomographen gliedert sich in mehrere Teile, die einzelnen Aufgaben werden Ihnen vorher ausführlich erklärt:

1. In den ersten 17 Minuten werden strukturelle Messungen durchgeführt. Dabei ist keine Aufgabe zu bearbeiten – bitte bleiben Sie einfach ruhig liegen. Wenn Sie möchten, können Sie in dieser Zeit Bilder auf dem Monitor betrachten oder Radio hören. Sie können Ihre Augen geöffnet oder geschlossen halten.
2. Wir zeigen Ihnen nacheinander eine Reihe von jeweils drei Gesichtern. Diese können einen neutralen, ängstlichen, fröhlichen oder traurigen Ausdruck haben. Ihre Aufgabe besteht darin, durch einen Tastendruck eines von zwei Gesichtern einem dritten zuzuordnen, das mit diesem identisch ist. Diese Aufgabe dauert ca. 6 Minuten.
3. In der darauf folgenden Bewertungsaufgabe werden Ihnen für kurze Zeit Gesichter gezeigt. Zwischen den – oberflächlich betrachtet – neutralen Gesichtern bestehen sehr feine Ausdrucksunterschiede. Achten Sie genau auf den Gesichtsausdruck. Ihre Aufgabe ist es, so schnell wie möglich zu entscheiden, ob und wie stark ein Gesicht ein positives oder negatives Gefühl ausdrückt. Diese Aufgabe dauert ca. 6 Minuten.
4. Die dritte Aufgabe umfasst 30 Gesichter sowie 30 verpixelte Gesichter. Ihre Aufgabe besteht darin, sich die Gesichter zu merken und das Geschlecht der dargestellten Person durch Tastendruck zu bestimmen. Diese Aufgabe dauert ca. 5 Minuten.
5. Anschließend wird Ihr Gehirn in Ruhe untersucht. Dabei müssen Sie keine Aufgabe bearbeiten, sondern mit geschlossenen Augen ruhig liegen. Diese Messung dauert ca. 5 Minuten.

Insgesamt wird diese Untersuchung im Kernspintomographen ca. 40 Minuten dauern.

#### **4. Umgang mit Zufallsbefunden**

Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen, würde Sie der Versuchsleiter persönlich darüber informieren und Ihnen eine fachärztlich neuroradiologische Diagnostik empfehlen. Weiterhin dienen alle durchgeführten Tests und Fragebögen nicht der Diagnostik von psychischen oder somatischen Störungen oder anderen medizinischen Abklärungen. Trotzdem kann es sein, dass die Auswertung einzelner Verfahren Ergebnisse liefert, die für Ihre Gesundheit von erheblicher Bedeutung sind. In diesem Fall wird ein Studienarzt mit Ihnen das weitere Vorgehen besprechen. Falls Sie über einen Zufallsbefund nicht informiert werden wollen, stellt dies ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

#### **5. Lagerung und Pseudonymisierung von Daten**

Ihre personenbezogenen Daten werden maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung und setzt vor Teilnahme an der Studie Ihre freiwillige Einwilligung voraus. Die Zuordnung Ihrer Daten zu Ihrer Person ist nur am Studienzentrum in Münster durch den Studienleiter möglich. Ihre Daten sind zu jeder Zeit pseudonymisiert, d.h. alle Arbeiten an Ihren Daten erfolgen ausschließlich über einen Code. Nur der Studienleiter kann diesen Ihrer Person zuordnen. Pseudonymisierte Studiendaten werden in einer Datenbank des Koordinierungszentrums für Klinische Studien an der Philipps-Universität Marburg gespeichert.

#### **6. Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen**

Wie oben ausgeführt, dient unsere Studie letztlich der Erforschung der Ursachen und Verlauf sowie der Verbesserung von Diagnostik und Therapie seelischer Erkrankungen. Um diese Forschung effizient zu gestalten, ist eine enge Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Arbeitsgruppen in Marburg, anderen nationalen und internationalen Forschergruppen von essentieller Bedeutung. Dies bedeutet, dass hierfür Information über klinische und MRT-Daten einer möglichst

großen Anzahl international forschender Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt werden müssen. Dies geschieht immer gemäß den gesetzlichen Datenschutzrichtlinien und unter Wahrung der Pseudonymisierung. Darüber hinaus möchten wir Daten in pseudonymisierter Form in internationale Datenbanken einbringen. Der Zugang zu diesen Datenbanken ist reglementiert, d.h. die Daten werden nur ausgewählten Wissenschaftlern auf Antrag zeitlich limitiert zur Verfügung gestellt. Die Datenweitergabe wird durch spezielle Gremien streng kontrolliert.

## **7. Konkrete Dauer der Speicherung**

Personenbezogene Daten werden über einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt um eine erneute Kontaktaufnahme zu Studienzwecken gewährleisten zu können. Nach Ablauf dieser Frist werden die erhobenen Daten ausschließlich in anonymisierter Form weiterverwendet.

## **8. Ausschlusskriterien**

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch, „Spirale“) im oder am Körper haben. Frauen, die schwanger sind, werden nicht als Probandinnen zugelassen. Weitere Ausschlusskriterien für die Untersuchung sind akute oder chronische neurologische, internistische oder sonstige Erkrankungen. Probanden, die nicht über mögliche Zufallsbefunde informiert werden wollen, können ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

## **9. Rechtsgrundlagen**

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der genannten personenbezogenen Daten bildet die Einwilligung gemäß Art. 6 (1) Buchstabe a EU-DSGVO im zweiten Teil dieses Dokumentes.

## **10. Widerruf seitens des Betroffenen**

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, Sie können zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen Ihre datenschutzrechtliche Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung nicht berührt. Richten Sie den Widerruf an den Verantwortlichen. Nach Eingang des Widerrufs ist Ihre Teilnahme an der Studie beendet und alle

personenbezogenen Daten werden gelöscht. Daten, die im Rahmen von Forschung bereits in Analysten, Statistiken, etc. eingeflossen sind, können i.d.R. nicht rückwirkend herausgenommen werden.

## **11. Weitere Rechte der Betroffenen**

Gemäß Art. 13 II b der Datenschutzgrundverordnung haben Sie das Recht auf

Auskunft (Art 15 DSGVO und §34 BDSG)  
Widerspruch (Art. 21 DSGVO und §36 BDSG)  
Datenübertragbarkeit (Art 20 DSGVO)  
Löschung (Art 17 DSGVO und §35 BDSG)  
Einschränkung der Verarbeitung (Art 18 DSGVO)  
Berichtigung (Art 16 DSGVO)

Möchten Sie eins dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des UKM. Weiterhin haben Sie das Recht, Beschwerde bei der Aufsichtsbehörde einzulegen:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit  
Nordrhein-Westfalen  
Postfach 20 04 44  
40102 Düsseldorf  
Tel.:0211/38424-0

## **12. Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten**

Universitätsklinikum Münster  
Datenschutzbeauftragter UKM  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
48149 Münster  
Telefon: 0049 (0)251 - 83- 49694  
E-Mail: datenschutz@ukmuenster.de

**Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.**

**Projektleiter FOR 2107:**  
**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski**  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9, 48149 Münster  
Tel: 0251-83-56601

**Einwilligungserklärung für Probanden zur Teilnahme an dem  
Forschungsvorhaben „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine  
translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“**

**Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, die  
Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und  
zu unterschreiben.**

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau.....  
über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung  
aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe  
die Probanden-Aufklärung gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe  
verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit  
gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich  
hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie  
handelt. Eine individuelle Befundung der erhobenen Daten im Sinne einer klinisch  
orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in  
den MR-Bildern Signalauffälligkeiten oder in weiteren Daten Auffälligkeiten entdeckt  
werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt,  
dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung  
Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche Diagnostik  
empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden. Ich willige ein, dass meine Daten und Materialien in pseudonymisierter Form an nationale und internationale Datenbanken und Kooperationspartner zu wissenschaftlichen Zwecken übergeben werden können. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass ich zur möglichen Teilnahme an der gleichen Forschungsstudie zu einem späteren Zeitpunkt kontaktiert werde. Mir wurde versichert, dass eine kommerzielle Verwendung der Daten nicht stattfinden wird.

Ich habe eine Kopie der Probanden-Aufklärung und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Mir ist bewusst, dass ich keinen persönlichen Vorteil aus diesem Forschungsprojekt haben werde und dass mir die Ergebnisse nicht mitgeteilt werden. Nur dann, wenn durch die Auswertung einzelner Tests oder Fragebögen wider Erwarten medizinische Erkenntnisse gewonnen werden, die für die Erhaltung oder Wiederherstellung meiner eigenen Gesundheit von erheblicher Bedeutung sind, wird mein Studienarzt darüber informiert, damit er mit mir das weitere Vorgehen besprechen kann.

**Ich willige hiermit ein, als Probandin/Proband an dem Forschungsvorhaben  
„Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf  
Hirnstruktur und –funktion“ teilzunehmen.**

VON DER PROBANDIN / VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name: .....

Geburtsdatum: .....

Datum: .....

Uhrzeit: .....

Ort: .....

Unterschrift: .....

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: .....

Uhrzeit: .....

Ort: .....

Untersucher: .....

**Ich willige hiermit ein, als Probandin/Proband an dem Forschungsvorhaben  
„Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf  
Hirnstruktur und –funktion“ teilzunehmen.**

VON DER PROBANDIN / VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name: .....

Geburtsdatum: .....

Datum: .....

Uhrzeit: .....

Ort: .....

Unterschrift: .....

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: .....

Uhrzeit: .....

Ort: .....

Untersucher: .....

**Projektleiter FOR 2107:**  
**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannowski**  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9, 48149 Münster  
Tel: 0251-83-56601

## **Probanden-Aufklärung**

### **bzgl. der Sammlung von Biomaterialien in einer Biobank**

zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch den Arzt oder Psychologen für die Studie:  
„Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“

#### **Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,**

wir möchten Sie bitten, an o.g. Studie teilzunehmen. In einer gesonderten Aufklärung mit der Überschrift „Probanden-Aufklärung für ein Forschungsvorhaben mit neuropsychologischen und MRT-Untersuchungen“ wurden Sie bereits ausführlich über die Hintergründe der Studie „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“ informiert und sind nun als Proband\* (\*Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein) an der Studie beteiligt. Bei der Biobank handelt es sich um eine Sammlung von menschlichen Biomaterialien wie z.B. Blut, verknüpft mit ausgewählten medizinischen Daten.

Die Untersuchung von menschlichen Biomaterialien und die Analyse der daraus gewonnenen oder zu gewinnenden Daten sind zu einem wichtigen Instrument medizinischer Forschung geworden. Deshalb fragen wir unsere Probanden und daher auch Sie, ob Sie bereit sind, uns bestimmte Körpermaterialien für die Forschung zur Verfügung zu stellen. Ihre Teilnahme ist völlig freiwillig. Soweit Sie sich nicht beteiligen möchten oder Ihre Zustimmung später widerrufen möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Im Folgenden informieren wir Sie über die Ziele der Biobank, die Verfahrensweisen und die Maßnahmen zum Schutz Ihrer personenbezogenen Daten, damit Sie sich auf dieser Grundlage Ihre eigene Meinung bilden und eine Entscheidung treffen können.

Sollte Ihnen etwas unklar sein, fragen Sie bitte Ihren behandelnden Arzt bzw. Ihren Studienarzt, bevor Sie Ihre Zustimmung erteilen. Sie können sich wegen Rückfragen auch zu einem späteren Zeitpunkt an die Studienleitung Prof. Dr. Dannlowski in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Münster, wenden.

### **1. Ziele der Biobank**

Die Untersuchung von menschlichen Biomaterialien und die Analyse der daraus gewonnenen oder zu gewinnenden Daten sind zu einem wichtigen Instrument medizinischer Erkenntnisgewinnung geworden. Die Biobank dient der Förderung medizinischer Forschung. In der Biobank werden Biomaterialien und ausgewählte Daten langfristig aufbewahrt und für die Wissenschaft zur Verfügung gestellt, um die Vorbeugung, Erkennung und Behandlung von affektiven Störungen, d.h. Depressionen und bipolaren Störungen, zu verbessern. In dieser Biobank werden Körpermaterialien der Studienprobanden sowie Probanddaten gesammelt und so aufbereitet und gelagert, dass Sie für Laboranalysen eingesetzt werden können, mit denen wir Wechselwirkungen zwischen genetisch festgelegten Merkmalen und Einflüssen aus der Umwelt untersuchen und besser verstehen können. Diese Untersuchungen können uns helfen, die Ursachen von Depressionen und manisch-depressiven Störungen zu bestimmen. Diese Biobank ist Teil einer Studie zur Entstehungsgeschichte von Psychosen, die in der Göttinger Universitätsmedizin durchgeführt wird (Klinische Forschergruppe 241, Prof. Dr. Schulze). Vom Vergleich der Laboranalysen beider Studien erhoffen wir uns neue Erkenntnisse zu gemeinsamen und speziellen Risikofaktoren und Krankheitswegen beider Erkrankungstypen. Damit kann die Biobank dazu beitragen, neue Wege der Verhinderung wie auch der Behandlung dieser psychischen Erkrankungen zu finden.

### **2. Um welche Art von Biomaterialien und Daten handelt es sich?**

Bei dem von Ihnen erbetenen Biomaterial handelt es sich um Körperflüssigkeiten (Blut, Urin, Speichel), eine Haar- und eine Stuhlprobe sowie Wattebauschabstrich der Mundhöhle, die Ihnen anlässlich Ihrer derzeitigen Studienteilnahme zusätzlich entnommen werden sollen.

- Die *Blutentnahme* (ca. 70 ml), um die wir Sie bitten, wird über eine kleine Kanüle aus Metall erfolgen, wie sie auch im Krankenhausalltag oder beim Hausarzt durchgeführt wird.
- Des Weiteren bitten wir Sie um einen *Mundhöhlenabstrich*, der mit Hilfe eines sterilen Wattetupfers an der Wangeninnenseite abgenommen wird.
- Außerdem bitten wir Sie um *Spontanurin* (Mittelstrahl, ca. 20 ml) und *Stuhl* (ca. 5 g). Zur Gewinnung der Proben erhalten Sie vom Studienpersonal entsprechende sterile Sammelgefäße, die eine einfache Gewinnung der Materialien ermöglichen.
- Ebenfalls bitten wir Sie um eine *Speichelprobe*. Die Speichelprobe gewinnen wir mittels einer Salivette. Dabei handelt es sich um einen Kaugummi ähnlichen sterilen Kunststoffpfropfen, den Sie ca. 2 min kauen und anschließend in ein kleines Plastikbehältnis spucken.
- Ebenso erbitten wir eine *Haarprobe*. Hierzu schneidet Ihnen das Studienpersonal bei 20-50 Haaren etwa 2 cm lange Stückchen aus dem hinteren Haupthaar ab.

Die Daten, die von Ihnen im Rahmen dieser Biobank gesammelt werden, umfassen Daten, die sich auf die von Ihnen gewonnen Proben beziehen und die ausschließlich pseudonymisiert in der Biodatenbank vorliegen. Somit ist es den Mitarbeitern der Biobank nicht möglich genetische Marker wie Risikogene und krankheitsrelevante Daten wie Entzündungsmarker zusammenzuführen und unabhängig zu nutzen. Da die Biobank die Proben ausschließlich pseudonymisiert erhält und verarbeitet, liegen der Biobank auch keine identifizierenden Informationen zu Ihrer Person vor.

Im Rahmen der Studie sind weitere Folgeuntersuchungen geplant, zu denen Sie in entsprechenden Zeitintervallen eingeladen werden. Auch an diesen zukünftigen Folgeuntersuchungen möchten wir Sie bitten, uns die oben genannten Körpermaterialien zur Verfügung zu stellen.

### **3. Wie werden die Biomaterialien und Daten verwendet?**

Die von Ihnen zur Verfügung gestellten Biomaterialien und Daten werden ausschließlich für die Erforschung psychiatrischer Erkrankungen verwendet. Die genauen Fragestellungen können jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht alle konkret benannt werden. An Ihren Biomaterialien werden möglicherweise auch genetische Untersuchungen, also Untersuchungen der Erbsubstanz, durchgeführt, und zwar unter Umständen auch eine Untersuchung Ihres gesamten Genoms. Die Biomaterialien und Daten sollen für 10 Jahre aufbewahrt und für die medizinische Forschung bereitgestellt werden. Aus logistischen Gründen ist es der Biobank nicht möglich, individuelle

Eingrenzungen (z.B. Ausschluss bestimmter Forschung, Ausschluss der Weitergabe der Materialien an Dritte) vorzunehmen. Wenn Sie mit der beschriebenen Art und Dauer der Nutzung nicht in vollem Umfang einverstanden sind, werden Ihre Biomaterialien und Daten nicht für die Biobank verwendet.

#### **4. Welche Risiken sind mit Ihrer Spende verbunden?**

##### **a. Gesundheitliche Risiken:**

Wir möchten Ihnen 70 ml Blut abnehmen (das entspricht etwa 10 Esslöffeln). Ihre Bereitschaft, Blut für die Biobank zu spenden, ist für Sie nur mit den geringen Risiken einer normalen Blutentnahme verbunden. Die Blutentnahme wird über eine kleine Kanüle aus Metall erfolgen, wie sie auch im Krankenhausalltag oder beim Hausarzt durchgeführt wird. Es handelt sich hierbei um einen in der Medizin täglich praktizierten Routineeingriff, der mit sehr geringen Risiken verbunden ist. Dieses besteht im Einzelnen aus einem Blutungsrisiko und einem Infektionsrisiko. Da die Kanüle nur wenige Sekunden in der Vene liegt, ist das Infektionsrisiko außerordentlich gering. Auch das Blutungsrisiko ist bei der Punktion einer Vene extrem gering, so wie bei einer Blutentnahme. Wegen des geringen Blutdrucks einer Vene besteht hier lediglich das Risiko ungefährlicher Einblutungen (Bluterguss). Für die Entnahme der weiteren Körpermaterialien ergeben sich für keine Risiken. **b. Weitere Risiken:**

Die im Rahmen der Biobank aus Ihren Proben erhaltenen Daten werden an die Studienleitung zur Auswertung weitergeleitet. Wie bei jeder Erhebung, Speicherung und Übermittlung von Daten aus Biomaterialien im Rahmen von Forschungsprojekten können trotz mehrfacher Pseudonymisierung Vertraulichkeitsrisiken entstehen (z.B. die Möglichkeit, Sie zu identifizieren), insbesondere im Hinblick auf die Information zu Ihrer Erbsubstanz. Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können, insbesondere auch dann, wenn Sie selbst (z.B. zur Ahnenforschung) genetische Daten im Internet veröffentlichen. Das Studienteam versichert Ihnen, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Proben und Daten nur an Projekte weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können (siehe Punkt 8: „Wer hat Zugang zu Ihren Biomaterialien und Daten?“).

#### **5. Welcher Nutzen ergibt sich für Sie persönlich?**

Persönlich können Sie für Ihre Gesundheit keinen unmittelbaren Vorteil oder Nutzen aus der Spende Ihrer Proben und Daten erwarten. Die Ergebnisse sind ausschließlich zu Forschungszwecken bestimmt.

## **6. Welcher Nutzen ergibt sich für unsere Gesellschaft?**

Alle derzeit durchgeführten wie auch künftige medizinisch-wissenschaftliche Forschungsvorhaben zielen auf eine Verbesserung unseres Verständnisses für die Krankheitsentstehung und die Diagnosestellung und auf dieser Basis auf die Neuentwicklung von verbesserten Behandlungsansätzen.

## **7. Welche Voraussetzungen gelten für die Nutzung Ihrer Biomaterialien und Daten?**

- a.** Voraussetzung für die Gewinnung und Nutzung Ihrer Biomaterialien samt den zugehörigen personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken ist Ihre schriftliche Einwilligung. Ihre Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit widerrufen werden (siehe auch Punkt 12 „Was beinhaltet Ihr Widerrufsrecht?“).
- b.** Ihre Biomaterialien und Daten werden in der Biobank unter standardisierten Qualitäts- und Sicherheitsbedingungen aufbewahrt. Sie werden nach dem Stand der Technik vor unbefugtem Zugriff gesichert.
- c.** Voraussetzung für die Verwendung der Biomaterialien und Daten für ein konkretes medizinisches Forschungsprojekt ist, dass das Forschungsvorhaben durch eine Ethikkommission bewertet wurde. Die Ethikkommission hat die ethischen und rechtlichen Aspekte des Forschungsprojekts geprüft und für gut befunden.
- d.** Mit der Überlassung der Biomaterialien an die Biobank bleiben Sie als Spender Eigentümer, ermächtigen aber die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Münster, Ihre Daten zu nutzen. Dabei haben Sie das Recht, fehlerhaft gespeicherte oder bearbeitete Daten jederzeit zu berichtigen.

## **8. Wer hat Zugang zu Ihren Biomaterialien und Daten und wie werden sie geschützt?**

- a.** Alle unmittelbar Ihre Person identifizierenden Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift etc.) werden unverzüglich nach ihrer Gewinnung durch einen Code ersetzt (pseudonymisiert, verschlüsselt). Danach wird der Datensatz nochmals neu kodiert und gespeichert. Diese doppelte Kodierung schließt eine Identifizierung Ihrer Person durch Unbefugte nach heutiger Kenntnis weitestgehend aus. Erst in dieser Form werden die Biomaterialien und Daten für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt.

- b.** Die Sie unmittelbar identifizierenden Daten werden völlig getrennt von den Biomaterialien und medizinischen Daten gespeichert. Ein Zugriff auf sie erfolgt nur, um entweder weitere oder fehlende medizinische Daten aus Ihren Krankenunterlagen zu ergänzen oder erneut mit Ihnen in Kontakt zu treten (siehe Punkt 10).
- c.** Die doppelt verschlüsselten Biomaterialien und medizinischen Daten können auf Antrag für medizinische Forschungszwecke nach zuvor festgelegten Kriterien an andere Universitäten und Forschungsinstitute, ggf. auch im Ausland weitergegeben werden. Dabei werden die Daten unter Umständen auch mit medizinischen Datensätzen in anderen Datenbanken verknüpft, sofern die gesetzlichen Voraussetzungen hierfür erfüllt sind.
- d.** Biomaterialien und Daten, die an Dritte weitergegeben wurden, dürfen nur für den beantragten Forschungszweck verwendet und vom Empfänger nicht zu anderen Zwecken weitergegeben werden. Nicht verbrauchtes Material wird an die Biobank zurückgegeben oder vernichtet.
- e.** Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen erfolgen ausschließlich anonymisiert, also in einer Form, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulässt.

#### **9. Erlangen Sie einen finanziellen Vorteil aus der Nutzung Ihrer Biomaterialien und Daten?**

Für die Überlassung Ihrer Biomaterialien und Daten erhalten Sie kein Entgelt. Für die Bereitstellung der Proben und Daten kann die Biobank von den Nutzern eine Aufwandsentschädigung erheben.

#### **10. Erfolgt eine erneute Kontaktaufnahme mit Ihnen?**

Ziel der Studie ist es, ein besseres Verständnis über die Entstehung und den Verlauf von affektiven Störungen (Depression und Bipolare Störung) zu erhalten, das sich auf Erleben und Verhalten, Hirnmarker sowie weitere Biomarker stützt. Dabei ist es wichtig, auch zu untersuchen, wie sich diese Parameter im zeitlichen Verlauf verändern. Aus diesem Grund erklären Sie sich bereit, an einer weiteren Untersuchung mit denselben Untersuchungsmethoden in 2 Jahren erneut teilzunehmen, für die wir Sie kontaktieren werden.

Eine erneute Kontaktaufnahme und Rückmeldung kann außerdem erfolgen, wenn eine Information für Ihre Gesundheit aus unserer Sicht von erheblicher Bedeutung ist. Dies ist dann der Fall, wenn der Ausbruch einer (ggf. lebensbedrohlichen) Krankheit vermieden oder eine bisher möglicherweise nicht erkannte Krankheit behandelt werden

kann. Unter Umständen müssen Sie die Information dann allerdings bei anderen Stellen (z.B. vor Abschluss einer Versicherung) offenbaren.

### **11. Rechtsgrundlagen**

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der genannten personenbezogenen Daten bildet die Einwilligung gemäß Art. 6 (1) Buchstabe a EU-DSGVO im zweiten Teil dieses Dokumentes.

### **12. Was beinhaltet Ihr Widerrufsrecht?**

Sie können Ihre Einwilligung zur Verwendung Ihrer Biomaterialien und Daten jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Sie widerrufen. Richten Sie den Widerruf an den Verantwortlichen. Im Falle eines Widerrufs können Sie entscheiden, ob Ihre Biomaterialien vernichtet und die dazu gehörenden Daten gelöscht werden sollen oder ob sie in anonymisierter Form für weitere Forschungsvorhaben verwendet werden dürfen. Sobald der Bezug der Biomaterialien und der übrigen Daten zu Ihrer Person gelöscht wurde, ist eine Vernichtung jedoch nicht mehr möglich. Zudem können Daten aus bereits durchgeführten Analysen nicht mehr entfernt werden.

### **13. Weitere Rechte der Betroffenen**

Gemäß Art. 13 II b der Datenschutzgrundverordnung haben Sie das Recht auf

- Auskunft (Art 15 DSGVO und §34 BDSG)
- Widerspruch (Art. 21 DSGVO und §36 BDSG)
- Datenübertragbarkeit (Art 20 DSGVO)
- Löschung (Art 17 DSGVO und §35 BDSG)
- Einschränkung der Verarbeitung (Art 18 DSGVO)
- Berichtigung (Art 16 DSGVO)

Möchten Sie eins dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des UKM. Weiterhin haben Sie das Recht, Beschwerde bei der Aufsichtsbehörde einzulegen:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit  
Nordrhein-Westfalen  
Postfach 20 04 44  
40102 Düsseldorf  
Tel.:0211/3842  
4-0

### **14. Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten**

Universitätsklinikum Münster

Datenschutzbeauftragter UKM  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
48149 Münster  
Telefon: 0049 (0)251 - 83- 49694  
E-Mail: datenschutz@ukmuenster.de

**Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen  
Untersuchungsleiter beantwortet.**

**Projektleiter FOR 2107:**  
**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski**  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9, 48149 Münster  
Tel: 0251-83-56601

## **Einwilligungserklärung für Probanden**

### **bzgl. der Sammlung von Biomaterialien in einer Biobank**

**im Forschungsvorhaben „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale  
Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“**

**Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, diese  
Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und  
zu unterschreiben.**

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher,  
Herrn/Frau..... über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite  
der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung  
genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probanden-Aufklärung gelesen. Ich  
fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der  
Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die  
alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu  
entscheiden.

Ich erkläre mich bereit, an einer weiteren Untersuchung mit denselben  
Untersuchungsmethoden in zwei Jahren erneut teilzunehmen, für die ich von  
Ihnen kontaktiert werde.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine  
Forschungsstudie handelt. Eine individuelle Befundung der Biomaterialien im  
Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Ich willige  
jedoch ein, dass eine erneute Kontaktaufnahme und Rückmeldung erfolgen kann,  
wenn eine Information für meine Gesundheit aus unserer Sicht von erheblicher

Bedeutung ist. Dies ist dann der Fall, wenn der Ausbruch einer (ggf. lebensbedrohlichen) Krankheit vermieden oder eine bisher möglicherweise nicht erkannte Krankheit behandelt werden kann. Mir ist bewusst, dass die Situation eintreten kann, dass ich diese Information dann bei anderen Stellen (z.B. vor Abschluss einer Versicherung) offenbaren muss.

**Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.**

#### **Datenschutzerklärung:**

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster wie in der Information beschrieben

- personenbezogene Daten von mir erhebt und speichert,
- ggf. weitere Angaben über meine Gesundheit aus meinen Krankenunterlagen entnimmt,
- und die Daten gemeinsam mit meinen Biomaterialien pseudonymisiert (das heißt verschlüsselt) an die Biobank für medizinische Forschungsvorhaben zur Verfügung stellt.

Die Biomaterialien und Daten dürfen für 10 Jahre für medizinische Forschungsvorhaben verwendet werden.

Sie dürfen pseudonymisiert an Universitäten oder Forschungsinstitute, ggf. auch im Ausland, zu Zwecken medizinischer Forschung weitergegeben werden.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung gegenüber der Biobank ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen kann. Beim Widerruf werden auf mein Verlangen die verbliebenen Biomaterialien und die erhobenen Daten vernichtet bzw. gelöscht oder anonymisiert. Daten aus bereits durchgeführten Analysen können nicht mehr entfernt werden.

Eine Kopie der Probanden-Aufklärung und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster.

**VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:**

Name: .....

Geburtsdatum: .....

Datum: .....

Uhrzeit: .....

Ort: .....

Unterschrift:.....

**VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:**

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: .....

Uhrzeit: .....

Ort: .....

Untersucher:.....

Eine Kopie der Probanden-Aufklärung und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Das Original verbleibt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster.

VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name: .....

Geburtsdatum: .....

Datum: .....

Uhrzeit: .....

Ort: .....

Unterschrift:.....

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: .....

Uhrzeit: .....

Ort: .....

Untersucher:.....



WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER



Institut für Klinische Radiologie / Universitätsklinikum Münster  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel / 48129 Münster

Hausadresse: Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster

Vermittlung: (0251) 83-0 • Durchwahl: (0251) 83-47 302 • Fax: (0251) 83-47 312 • Homepage: [www.radiologie-ms.de](http://www.radiologie-ms.de)

## Merkblatt für Teilnehmer an einer MR-Untersuchung zu wissenschaftlichen Zwecken

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband!

Wir möchten Sie bitten, an einer Untersuchung teilzunehmen, bei der das Gehirn mittels MR-Bildgebung dargestellt wird. Während der Untersuchung werden Ihnen gegebenenfalls weitere Aufgaben gestellt. Die Messung im MR-Tomographen dauert etwa 30 bis 45 Minuten.

Wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, werden Sie in einem Magnetresonanztomographen (auch Kernspintomograph genannt) des Instituts für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla untersucht. Vor Beginn einer Messung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die geplante Untersuchung informiert.

Für die MR-Messung müssen Sie sich auf eine Liege legen, der Kopf wird in eine Spule gelegt. Mit der Liege werden Sie langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben. Dort befinden Sie sich während der gesamten MR-Messung. Sie erfolgt in einem starken Magnetfeld; während der Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder und Magnetfeldgradienten eingeschaltet. Dies bemerken Sie an klopfenden Geräuschen. Während der Untersuchung sollten Sie möglichst ruhig liegen, besonders wenn Sie im Rahmen einer funktionellen Magnetresonanztomographie Aufgaben gestellt bekommen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf mit Polstern fixiert. Während der Messung können Sie sich über eine Klingel (Druckball) und eine Sprechanlage gegebenenfalls mit uns verständigen. Sie können jederzeit aus dem MR-Magneten hinausgefahren werden, wenn Sie dies wünschen.

Vor der Untersuchung müssen Sie alle metallenen Gegenstände ablegen, die Sie sicher in einem Schließfach aufbewahren können.

Ionisierende Strahlen (Röntgenstrahlen oder radioaktive Strahlen) werden im MR-Gerät nicht verwendet. Schädliche Wirkungen der bei der MR-Tomographie verwendeten Magnetfelder auf Körpergewebe sind bei richtiger Durchführung ausgeschlossen. Die Wirkung dieser Felder auf andere Materialien - vor allem aus Metall - können aber erhebliche Gefahren hervorrufen. Daher müssen Sie vor dem Betreten des Messraumes alle Metallgegenstände ablegen und den Mitarbeitern, die die Messung durchführen, vollständig Auskunft geben über mögliche Einschränkungen der Untersuchungsfähigkeit (z.B. falls Implantate vorhanden sind). Sie werden nach möglichen Untersuchungshindernissen gefragt werden. Insbesondere im Untersuchungsraum müssen Sie den Anweisungen der Mitarbeiter genau folgen.

Die bei dieser Messung durchgeführte Bildgebung stellt keine umfassende diagnostische

Untersuchung dar. Sollten sich Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen des Gehirns ergeben, werden wir Sie informieren. Sie haben die Möglichkeit, diese Befunde mit einem Arzt zu besprechen und sich bezüglich weiterer Untersuchungen beraten zu lassen. Sie haben jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme abzulehnen oder abubrechen. Die ärztliche Schweigepflicht wird gewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

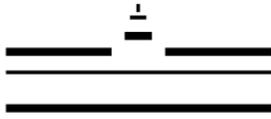
Bei Fragen oder Unklarheiten fragen Sie bitte nach !

Folgende Punkte müssen besonders beachtet werden:

- Elektronisch gesteuerte Geräte wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Insulinpumpen oder Hörhilfen können in ihrer Funktion gestört werden, daher dürfen Sie den Untersuchungsraum nicht mit derartigen Geräten betreten.
- Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Münzen, Schlüssel, Messer, Haarspangen) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen im oder am Magneten erheblich verletzen. Diese Gegenstände dürfen nicht in den Untersuchungsraum gebracht werden.
- Metallische Implantate können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte können sie ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen. Auch in nichtmagnetischen Implantaten wie Clips, Stents, künstliche Herzklappen können - insbesondere bei der in diesem Gerät verwendeten hohen Feldstärke - unter Umständen Erwärmungen durch elektrische Induktion auftreten. Über alle bekannten oder möglichen Implantate muss der Arzt oder die Ärztin vor der Untersuchung informiert werden.
- Bei der Messung kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern oder Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des Körpers führen. Diese Erwärmung ist aber durch technische Sicherheitsmaßnahmen auf ungefährliche Beträge begrenzt.
- In lang gestreckten metallischen Leitern (Kabel, Drähte, Elektroden), aber auch in Karbonfasern können durch die Hochfrequenz sehr hohe Spannungen induziert werden. Daher dürfen keine derartigen Leiter in das MR-Gerät gebracht werden.
- Kreditkarten oder andere kodierte Karten mit Magnetstreifen oder Chips werden im Magnetfeld gelöscht und sollen daher ebenfalls nicht in den Untersuchungsraum gebracht werden.
- Das Schalten der Gradienten kann Geräusche mit Lautstärken bis zu 100 dB erzeugen. Deshalb müssen bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutz-Ohrstopfen getragen werden, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Gehörschädigung ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen dürfen Sie den MR-Untersuchungsraum nicht betreten, wenn Sie

- Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Hilfsmittel sind
- Ferromagnetische Implantate im Körper haben (auch Metallsplitter durch Unfälle)
- metallische Implantate im Kopfbereich haben (dies gilt unter Umständen auch bei Zahnersatz)
- Implantierte oder extrakorporale Elektroden oder andere Drähte tragen (Sonden, Stimulatorelektroden, EKG-Elektroden und Anschlusskabel bei Langzeit-EKG, auch wenn sie nicht angeschlossen sind)



WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER



Institut für Klinische Radiologie Universitätsklinikum Münster  
Direktor: UnivProf. Dr. med. W. Heindel 48129 Münster

## Fragebogen für Teilnehmer/innen an Messungen mit der Magnetresonanztomographie (MR-Tomographie)

Name

.....  
Vorname.....  
Geburtsdatum.....  
Straße.....  
Wohnort.....  
Telefon.....

Körpergewicht.....  
Körpergröße.....

### Beantworten Sie bitte folgende Fragen (Zutreffendes ankreuzen):

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Geräte wie Hörhilfen, Neurostimulatoren oder Insulinpumpen?

Ja  Nein

Sind Sie bereits einmal am Herzen oder am Kopf operiert worden?

Ja  Nein

Befinden sich metallische Objekte in Ihrem Körper (beispielsweise Gefäßclips, Gelenkprothesen, Metallstifte, Zahnschrauben, Piercings, mechanische Verhütungsmittel, Metallsplitter)? Tragen Sie eine Tätowierung oder "Permanent Make-up"?

Ja  Nein

Wenn ja, bitte angeben:

Sind Sie in einem Metall verarbeitenden Beruf tätig oder tätig gewesen, oder besteht die Möglichkeit, dass Sie einmal von Metallsplittern im Auge getroffen worden sind?

Sind Sie schon einmal durch Metallteile am Auge verletzt worden (auch geringfügige Verletzungen)?

Ja  Nein

Leiden Sie unter Platzangst?

Ja  Nein

Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?

Ja  Nein

Sie müssen alle metallenen und magnetischen Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes ablegen. Sie werden in einem Fach für Sie aufbewahrt.



## ANHANG D: ETHIKVOTEN



medizinische  
fakultät  
Westfälische  
Wilhelms-Universität Münster

## ETHIK KOMMISSION

der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster - Gartenstraße 210 - 214 - 48147 Münster

Herrn  
Prof. Dr. med. Dr. phil Udo Dannlowski  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Philipps-Universität Marburg  
Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35039 Marburg

Gartenstraße 210 – 214  
48147 Münster, Germany  
Tel.: +49 (0)251 929 2460  
Fax: +49 (0)251 929 2478  
E-Mail: [ethik-kommission@aekw.de](mailto:ethik-kommission@aekw.de)  
[www.ethik-kommission.uni-muenster.de](http://www.ethik-kommission.uni-muenster.de)

1. August 2014

**Unser Aktenzeichen:** 2014-422-b-S (bitte immer angeben!)  
**Prüfplancode:** DFG Gesch.z. DA 1151/5-1  
**Sponsor / Finanzierung:** DFG Rahmenprogramm FOR 2107  
**Titel des Forschungsvorhabens:**  
„Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und -funktion“

### Votum

Sehr geehrter Herr Prof. Dannlowski,

für das oben genannte Forschungsvorhaben, welches bereits von einer anderen Ethik-Kommission positiv bewertet wurde, haben Sie mit Schreiben vom 26.07.2014 die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Probanden für WP1 sollen auch in Münster am Universitätsklinikum rekrutiert werden. Das Biomaterial wird in die Biobank in Göttingen überführt.

Die Ethik-Kommission hat die in Anlage 1 näher bezeichneten Unterlagen geprüft.

Danach schließt sich unsere Ethik-Kommission dem Erstvotum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (AZ:07/2014) an.

**Somit bestehen seitens der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster grundsätzlich weder ethische noch juristische Bedenken gegen Ihre Beteiligung / die Beteiligung des Universitätsklinikums Münster an der oben genannten Studie.**

Sie sind damit Ihrer Berufspflicht nach § 15 Abs. 1 der Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe nachgekommen.

Wesentliche Änderungen des Studiendesigns (Amendments) und Meldungen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sollten uns – möglichst koordiniert durch den Projektleiter / die Studienzentrale / den Sponsor - mit entsprechender Stellungnahme der erstvotierenden Ethik-Kommission zugeleitet werden.

Stellvertreter: H.-W. Pöbbe (Vorsitzender), H. Pfeiffer (stellv. Vorsitzender),  
F.-U. Mitzel, T. Gröbelsitzel, R. Rapp-Engels, M. Frosing, B. Hübner-Reich, J. Rüter, H. Schulze-Möcking, H.-G. Stenweger, D. Vogl, H. Quirke

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die auf 50 % der Regelgebühr ermäßigten Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

#### Allgemeine Hinweise

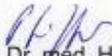
Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Ethik-Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben keine Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Mit freundlichen Grüßen

  
Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer  
Stellv. Vorsitzende der Ethik-Kommission

Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn  
Prof. Dr. Tilo Kircher  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
GmbH  
Standort Marburg  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Rudolf-Bultmann-Str. 8  
D-35033 Marburg

Fachbereich Medizin  
Dekanat/Ethikkommission  
**Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)**

Tel.: 06421 596 6487  
Fax: 06421 596 6585  
Sek.: D. Raiss/M. Backes  
E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de  
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360  
35032 Marburg  
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm  
Az.: Studie 07/2014

Marburg, den 07.02.2014

**Studie: DFG-Forscherguppe 2107 „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“.**

- WP1 – Analyse der Neurobiologie im Verlauf affektiver Störungen – die Marburg Affective Disorder Cohort Study (MACS), Prof. Udo Dannlowski, Prof. Carsten Konrad, Prof. Tilo Kircher
- WP3 – microRNAs als Regulatoren der Neuroplastizität bei affektiven Störungen, Prof. Gerhard Schratt
- WP4 – Zellulärer Stress und mitochondriale Funktionsstörungen bei affektiven Erkrankungen, Prof. Carsten Culmsee
- WP5 – Integrierte Analyse genetischer, epigenetischer und umweltbedingter Vulnerabilitätsfaktoren in affektiven Störungen, Prof. Marcella Rietschel, PD Axel Krug, Dr. Stephanie Witt, Prof. Markus Nöthen
- WP6 – Methodische Aspekte longitudinaler MRT Studien: Reliabilität, Qualitätssicherung statistische Genetik und Genetische Epidemiologie, Prof. Andreas Jansen, PD Astrid Dempfle
- CP1 – Zentralprojekt Biomaterialbank (BMB), PD Ina Pfefferle, Prof. Harald Renz, Prof. Dr. Thomas Schulze

**Eingereichte Unterlagen:**

1. Ihr Anschreiben vom 07.01.2014,
2. Ihre Stellungnahme vom 04.02.2014 zum Ethikkommissionsgutachten vom 24.01.2014,
3. Ethikantrag FOR 2107 – Version 2 vom 04.02.2014,
4. Studienprotokoll und Ablaufplan,
5. Detailinformationen zur Biomaterialienbank MACS/CP1 als Teil der Biobank Göttingen KFO241
6. Datenschutzrechtliche Stellungnahme zum Datenschutzkonzept für die Klinische Forschergruppe 241 Universitätsmedizin Göttingen vom 04.02.2014,
7. Probandeninformation und Einwilligung - Neuropsychologie und MRT - Version 2, 04.02.14,
8. Patienteninformation und Einwilligung – Neuropsychologie und MRT – Version 2, 04.02.14,
9. Probandeninformation und Einwilligung Reliabilitätsuntersuchung – Version 2, 04.02.14,
10. Forschergruppenantrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft zum Thema „Neurobiology of affective disorders: A translational perspective on brain structure and function“,
11. Ethikvoten der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg zu entsprechenden Vorstudien,
12. Votum der Ethikkommission der Med. Fakultät Universitätsmedizin Göttingen vom 31.07.2013 zur Forschergruppe KFO241 „Genome-wide dissection of genotype-phenotype relationships in the longitudinal course of psychosis“,
13. Ethikvoten der Universitäten München, Bochum, Tübingen, Ulm und Graz zur Biomaterialiensammlung im Rahmen der klinischen Forschergruppe 241 der Universitätsmedizin Göttingen,
14. CRF der Biomaterialbank Universitätsmedizin Göttingen (elektronische Eingabemaske),
15. Arbeitsanweisung Blutabnahme in Göttingen SOPBL-02, Version 02 v. 30.05.2012,
16. Datenschutzkonzept für die klinische Forschergruppe 241, Universitätsmedizin Göttingen vom 18.07.2012,
17. Benutzerhandbuch STARLIMS Klinische Forschergruppe 241 vom 15.05.2012,

**Sekretariat : Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr  
Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr**

**Kommissionsmitglieder:**  Prof. Dr. med. R. Berger,  Prof. Dr. jur. G. Freund,  Prof. Dr. Dr. H. Brettel,  Prof. Dr. med. J.-C. Krieg,  Prof. Dr. med. Czubayko,  Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender),  PD Dr. C. Seifart,  Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender),  Prof. Dr. med. R. Maier,  Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff,  Dipl. Math. B. Greene  Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld,  Prof. Dr. med. A. Neubauer,  PD Dr. B. Tackenberg,  Bettina Nieth,  Dr. Thomas Neubert,  cand. med. Christian Kreisel,  cand. med. Martin Fries

18. Patienteninformation und Einwilligung – Biobank – Version 3, 07.02.2014,
19. Probandeninformation und Einwilligung – Biobank – Version 3, 07.02.2014,
20. Rekrutierungsflyer zur Studie.

Sehr geehrter Herr Professor Kircher,

vielen Dank für Ihre ausführliche Stellungnahme sowie die Nachreichung fehlender Unterlagen und entsprechenden Modifikationen und Korrekturen in den eingesandten Unterlagen entsprechend unserem Gutachten vom 24.01.2014. Damit sind alle Auflagen erfüllt. Es bestehen nunmehr keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

***positiven Ethikkommissionsvotum***

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen  
für die Ethik-Kommission des  
Fachbereichs Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter  
(Vorsitzender Ethikkommission)