

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Neurofilament Light Chain als blutbasierter Biomarker zur
Stratifizierung bei der Alzheimer-Krankheit**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ott, Julia Maren

2025

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Synofzik

2. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Laske

Tag der Disputation: 15.12.2025

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Die Alzheimer-Krankheit	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Pathophysiologie	2
1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild	3
1.1.5 Stadien des Alzheimerkontinuums	4
1.1.6 Therapie	7
1.1.7 Diagnostik	9
1.1.8 Biomarker der Alzheimer-Krankheit	11
1.2 Neurofilament Light Chain	14
1.3 Fragestellung	17
2 Material und Methoden	18
2.1 DELCODE-Kohorte	18
2.2 Materialien	22
2.3 Durchführung der Messungen	26
2.3.1 Vorbereitungen	26
2.3.2 Simoa® HD-1 Analyzer	28
2.4 Qualitätskriterien	31
2.5 Statistische Auswertung	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Kontrolle der Qualitätskriterien	33
3.1.1 Nachweisgrenze (LoD)	33
3.1.2 Untere Bestimmungsgrenze (LLoQ)	33
3.1.3 Interne Kontrolle 1	33
3.1.4 Interne Kontrolle 2	35

3.1.5	Kit Kontrolle C1.....	36
3.1.6	Kit Kontrolle C2.....	37
3.1.7	Korrelation zwischen Liquor- und Plasma-NfL-Konzentrationen.....	38
3.2	Baseline Daten	40
3.2.1	Auswertung der demographischen Daten, testpsychologischen Ergebnisse und laborchemischen Befunde nach Primärdiagnose	40
3.2.2	Auswertung der Plasma-NfL-Konzentrationen nach Primärdiagnose ...	47
3.2.3	Auswertung der demographischen Daten, testpsychologischen Ergebnisse und laborchemischen Befunde nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status.....	49
3.2.4	Auswertung der Plasma-NfL-Konzentrationen nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status.....	57
3.3	Longitudinale Daten.....	60
3.3.1	Entwicklung der Plasma-NfL-Werte aufgeschlüsselt nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status im Liquor	60
4	Diskussion.....	62
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse und inhaltliche Diskussion	62
4.1.1	Demographische und testpsychologische Charakteristika.....	63
4.1.2	Liquorbasierte Biomarker der Diagnosegruppen.....	65
4.1.3	Plasma-NfL bei SCD-Patienten	67
4.1.4	Zusammenhang zwischen Amyloid- β -Status und NfL-Konzentration ..	68
4.1.5	Plasma-NfL im longitudinalen Verlauf.....	71
4.2	Methodische Diskussion	73
4.3	Ausblick.....	75
5	Zusammenfassung	76
6	Literaturverzeichnis	78
7	Erklärung zum Eigenanteil	86
8	Publikationsverzeichnis	87
9	Danksagung.....	88
10	Anhang	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über die Stadien des Alzheimerkontinuums.	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Freisetzung von NfL	14
Abbildung 3: Flussdiagramm: Übersicht über ein- und ausgeschlossene Proben	20
Abbildung 4: Flussdiagramm: Ein- und ausgeschlossene Baseline-Datensätze.....	21
Abbildung 5: Der Simoa® HD-1 Analyzer	28
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Simoa®-Technologie	30
Abbildung 7: NfL-Konzentration der internen Kontrolle 1	34
Abbildung 8: NfL-Konzentration der internen Kontrolle 2	35
Abbildung 9: NfL-Konzentration der Kit Kontrolle C1.....	36
Abbildung 10: NfL-Konzentration der Kit Kontrolle C2.....	37
Abbildung 11: Korrelation der CSF-NfL- mit der Plasma-NfL-Konzentration	39
Abbildung 12: Violinplots: Plasma-NfL-Konzentration nach Primärdiagnose.....	48
Abbildung 13: Violinplots: Plasma-NfL-Konzentration nach Primärdiagnose und Amyloidstatus	58
Abbildung 14: Modellschätzung der NfL-Konzentration im Zeitverlauf	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten Materialien.....	22
Tabelle 2: Patientencharakteristika nach Primärdiagnose	40
Tabelle 3: Dunn-Tests: Alter und Primärdiagnose.....	42
Tabelle 4: Dunn-Tests: Bildungsjahre und Primärdiagnose	43
Tabelle 5: Dunn-Tests: MMSE-Score und Primärdiagnose	43
Tabelle 6: Dunn-Tests: CDR-Score und Primärdiagnose.....	43
Tabelle 7: Dunn-Tests: PACC-5-Score und Primärdiagnose	44
Tabelle 8: Dunn-Tests: CSF Amyloid- β -42 und Primärdiagnose.....	45
Tabelle 9: Dunn-Tests: CSF Amyloid- β -42/Amyloid- β -40 Ratio und Primärdiagnose	45
Tabelle 10: Dunn-Tests: CSF Gesamt-Tau und Primärdiagnose	46
Tabelle 11: Dunn-Tests: CSF Phospho-Tau-181 und Primärdiagnose	46
Tabelle 12: Dunn-Tests: CSF Amyloid- β -42/Phospho-Tau-181 Ratio und Primärdiagnose.....	47
Tabelle 13: Dunn-Tests: Plasma-NfL-Konzentration und Primärdiagnose.....	49
Tabelle 14: Patientencharakteristika nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status	50
Tabelle 15: Dunn-Tests: Alter, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status	52
Tabelle 16: Dunn-Tests: Bildungsjahre, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status.....	53
Tabelle 17: Dunn-Tests: MMSE-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status	53
Tabelle 18: Dunn-Tests: CDR-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status	54
Tabelle 19: Dunn-Tests: PACC-5-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status	55
Tabelle 20: Dunn-Tests: CSF Gesamt-Tau, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status....	56
Tabelle 21: Dunn-Tests: CSF Phospho-Tau-181, Primärdiagnose und Amyloid- β - Status	56
Tabelle 22: Dunn-Tests: Plasma-NfL-Konzentration, Primärdiagnose und Amyloid- β - Status	59

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer's Disease, Alzheimer-Krankheit
A β	Amyloid- β
AEB	Average Enzymes per Bead, Anzahl an Enzymmolekülen pro Mikrosphäre
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid Precursor Protein, Amyloid-Vorläuferprotein
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CSF	Cerebrospinal Fluid, Liquor cerebrospinalis
CU	Cognitively Unimpaired, kognitiv unbeeinträchtigte Personen
CV	Coefficient of Variation, Variationskoeffizient
DELCODE	DZNE – Longitudinale Studie zu Kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
ECL	Elektrochemilumineszenz
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10

IQR	Interquartilsabstand
LLoQ	Lower Limit of Quantification, untere Bestimmungsgrenze
LME-Modell	Linear Mixed Effects-Modell
LoD	Limit of Detection, Nachweisgrenze
MCI	Mild Cognitive Impairment, leichte kognitive Beeinträchtigung
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
NfL	Neurofilament Light Chain
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PACC-5	Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite-5
PET	Positronenemissionstomographie
PSEN	Presenilin
RGP	Resorufin- β -D-Galactopyranosid
SBG	Streptavidin- β -Galactosidase
SCD	Subjective Cognitive Decline, subjektive kognitive Beeinträchtigung
SD	Standardabweichung
Simoa®	Single Molecule Array
SOP	Standard Operating Procedure, standardisiertes Vorgehensprotokoll
T	Tau
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Die Alzheimer-Krankheit

Am 03. November 1906 präsentierte Alois Alzheimer auf der „37. Versammlung südwestdeutscher Irrenärzte“ in Tübingen den Patientenfall der Auguste Deter (1850-1906) und legte damit den Grundstein für die Erforschung der später nach ihm benannten Alzheimer-Krankheit (Cipriani et al., 2011).

Die Patientin Auguste Deter war im Alter von 51 Jahren durch fortschreitende Persönlichkeitsveränderungen, Verwirrtheit und Vergesslichkeit aufgefallen, was Alzheimers Interesse an dem Fall geweckt und ihn zu seinen Forschungen veranlasst hatte. Basierend auf den postmortalen Untersuchungen am Gehirn der Auguste Deter publizierte Alzheimer im Jahr 1907 die Schrift „Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde“, in welcher er bereits damals die wesentlichen Pathologika der Erkrankung beschrieb: Taufibrillen und Amyloidplaques (Cipriani et al., 2011).

Er hatte damit eine Krankheit entdeckt, die nun, etwas mehr als 100 Jahre später, in einer demographisch immer älter werdenden Gesellschaft weltweit Millionen von Menschen betrifft und eine zunehmende medizinische, ökonomische und gesellschaftliche Herausforderung darstellt (Cipriani et al., 2011).

1.1.1 Epidemiologie

Auf Grundlage aktueller Daten wird davon ausgegangen, dass sich die Prävalenz von Demenzerkrankungen bis zum Jahr 2050 weltweit etwa verdreifachen und innerhalb Europas verdoppeln wird (Scheltens et al., 2021). Im Jahr 2019 wurden ca. 57,4 Millionen Demenzerkrankte gezählt. Für das Jahr 2050 wird eine Zahl von 152,8 Millionen Fällen prognostiziert (Collaborators, 2022).

Die Alzheimer-Krankheit ist unter allen Demenzen mit ca. 70 % die häufigste Form und ihre Inzidenz nimmt mit dem Alter exponentiell zu. Vor allem Personen in der siebten und achten Lebensdekade sind davon betroffen (Reitz & Mayeux, 2014).

1.1.2 Ätiologie

Unterschieden werden auf Basis des Erkrankungsalters eine Frühform (early onset AD, Erkrankungsalter < 65 Jahre) und eine Spätform der Alzheimererkrankung (late onset AD, Erkrankungsalter \geq 65 Jahre).

Bei der Frühform, die lediglich ein bis fünf Prozent der Fälle ausmacht, ist ein rascherer Krankheitsprogress typisch und sie kann in einigen Fällen auf Mutationen in den Genen Presenilin-1 (PSEN1), Presenilin-2 (PSEN2) oder Amyloid-Precursor-Protein (APP, Amyloid-Vorläufer-Protein), zurückgeführt werden, deren Vererbung zumeist einem autosomal-dominanten Erbgang folgt.

Bei der Spätform hingegen kann lediglich von familiärer Häufung, nicht jedoch von einem eindeutig identifizierbaren Erbgang gesprochen werden. So zeigte sich, dass erstgradige Verwandte dieser Patienten¹ ein doppelt so hohes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer Alzheimererkrankung aufweisen wie Patienten ohne erkrankte Verwandte ersten Grades (Reitz & Mayeux, 2014).

Daneben bestehen weitere Risikofaktoren, die das Entstehen einer Alzheimererkrankung begünstigen, darunter genetische Faktoren, Umweltfaktoren und Lebensstilfaktoren. Der wichtigste Risikofaktor neben dem Alter ist das Apolipoprotein ϵ 4-Allel. Es konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer Genkopie mit einem circa dreifach erhöhten Risiko einhergeht, an Alzheimer zu erkranken, zwei Kopien sogar mit einem etwa zwölfmal erhöhten Risiko (Verghese et al., 2011).

Unabhängig hiervon zeigt sich außerdem eine höhere Prävalenz der Alzheimer-Krankheit bei Frauen als bei Männern, insbesondere bei über 80-Jährigen. (Scheltens et al., 2021).

1.1.3 Pathophysiologie

Als die beiden wesentlichen histopathologischen Korrelate der Alzheimererkrankung, die bereits durch Alois Alzheimer entdeckt und beschrieben worden sind, sind die sich intrazellulär akkumulierenden Tau-fibrillen und die extrazellulären Amyloidablagerungen zu nennen (Monteiro et al., 2023).

¹ Das generische Maskulinum (z. B. „der Patient...“) steht in dieser Arbeit stellvertretend für die weibliche und die männliche Form, sofern das Geschlecht für eine bestimmte Aussage nicht explizit relevant ist. Dies soll Verständlichkeit und Lesbarkeit verbessern und bedeutet keinerlei Diskriminierungsabsicht.

Bei Tau (T) handelt es sich um ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein, das bei der Stabilität von Neuronen und der Funktionalität des Zytoskeletts eine wichtige Rolle spielt. Bei der Alzheimererkrankung kommt es durch eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins zur intrazellulären Fibrillenbildung und konsekutiv zum Funktionsverlust des Proteins (Ballard et al., 2011). Die Alzheimererkrankung wird daher auch zu den Tauopathien gezählt, wobei nicht abschließend geklärt ist, ob es sich hierbei um Ursache oder Folge der Erkrankung handelt.

Bei Amyloid- β (A β) handelt es sich um ein Peptid, das durch enzymatische Spaltung aus dem Amyloid-Vorläuferprotein hervorgeht. Hauptsächlich entstehen durch die Spaltung die beiden Isoformen Amyloid- β -42 und Amyloid- β -40 (Twarowski & Herbet, 2023). Im Gehirn von Alzheimerpatienten kann die extrazelluläre Akkumulation und Ablagerung von Amyloidplaques nachgewiesen werden.

Aktuelle Studien legen darüber hinaus nahe, dass inflammatorische Vorgänge, oxidativer Stress, die Akkumulation von Metallionen und eine mitochondriale Fehlfunktion eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen und Ansätze für potenzielle Therapien darstellen könnten. In Folge all dieser genannten Prozesse kommt es zum Untergang von Neuronen, zum Verlust von weißer Substanz und Synapsen und somit zur Atrophie des Gehirns (Reitz & Mayeux, 2014).

Trotz stetiger neuer Erkenntnisse im Bereich der Alzheimerforschung sind die genauen Pathomechanismen jedoch bis heute unbekannt (Monteiro et al., 2023).

1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Demenz nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 (ICD-10) wie folgt:

„Demenz (ICD-10-Code: F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben.“

Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Demenz vom Alzheimerstyp, Gefäßkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.“

(Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2016).

Bei der Demenz vom Alzheimerstyp treten typischerweise zunächst Gedächtnisstörungen auf. Depression oder Apathie können aber ebenso Erstsymptome sein. Im Verlauf entwickeln sich häufig Kommunikations- und Orientierungsschwierigkeiten, Verwirrung, Verhaltens- und Persönlichkeitsänderungen und in der letzten Erkrankungsphase Sprech-, Schluck- und Gehschwierigkeiten ("2022 Alzheimer's disease facts and figures," 2022).

Da Sozialverhalten und Persönlichkeit vergleichsweise lange unbeeinträchtigt bleiben, ist die eigentliche Schwere der Krankheit auf den ersten Blick oftmals nicht zu erkennen und Defizite können häufig lange verschleiert werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass es zu pathologischen Veränderungen des Gehirns bereits circa zwei Jahrzehnte vor Symptombeginn kommt (Villemagne et al., 2013). Hinsichtlich der Prognose finden sich Daten, dass die durchschnittliche Überlebenszeit bei über 65-jährigen Patienten nach Diagnosestellung etwa vier bis acht Jahre beträgt (Tom et al., 2015).

1.1.5 Stadien des Alzheimerkontinuums

Es gibt verschiedene Ansätze zur Einteilung der Stadien einer Alzheimer-Krankheit, die je nach Anwendungsbereich (Klinik vs. Forschung) unterschiedliche Schwerpunkte setzen und Kriterien berücksichtigen. Die vorliegende Studie basiert auf dem vorgeschlagenen Modell des National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) aus dem Jahr 2018. Es ist an dieser Stelle zu betonen, dass diese Einteilung in erster Linie für Forschungszwecke und nicht für die klinische Routinediagnostik entwickelt wurde und in letzterer auch noch keine Anwendung findet. Man unterscheidet nach dem NIA-AA sechs verschiedene Stadien, denen die in vivo gemessenen Biomarker der Tau- und Amyloidpathologien zugrunde liegen.

Die Arbeitsgruppe versteht die Erkrankung hierbei als kontinuierlichen Prozess, woraus sich der Begriff des Alzheimerkontinuums ableitet. Auf dem sogenannten Alzheimerkontinuum befinden sich Patienten, die nachweislich eine Amyloidpathologie aufweisen, sowohl mit als auch ohne Taupathologie. Die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit kann allerdings nur dann gestellt werden kann, wenn sowohl Amyloid- als auch Taupathologie nachgewiesen sind (Jack et al., 2018).

Nach klinischen Gesichtspunkten lassen sich innerhalb dieses Alzheimerkontinuums folgende Stadien definieren, wobei jeweils das Vorliegen einer Amyloidpathologie Voraussetzung ist (siehe **Abbildung 1**):

Im Stadium 1 befinden sich Personen ohne klinische Symptomatik eines kognitiven Defizits (Cognitively Unimpaired, CU).

Stadium 2 beschreibt Personen mit subjektiven Symptomen kognitiver Beeinträchtigung (Subjective Cognitive Decline, SCD), bei denen sich jedoch in objektiven neuropsychologischen Testungen (noch) keine Defizite objektivieren lassen.

Stadium 3 umfasst Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI). Diese Patienten zeigen bereits erste, nachweisbare Demenzsymptome in Form von Merkfähigkeits-, Sprach- oder Denkstörungen, die allerdings noch zu keinem alltagsrelevanten Defizit führen.

Die Stadien 4 bis 6 beschreiben Alzheimer-Stadien unterschiedlicher Ausprägung (leicht, moderat und schwer), wobei das Definitionskriterium eine Beeinträchtigung der alltäglichen Funktionen ist (Jack et al., 2018).

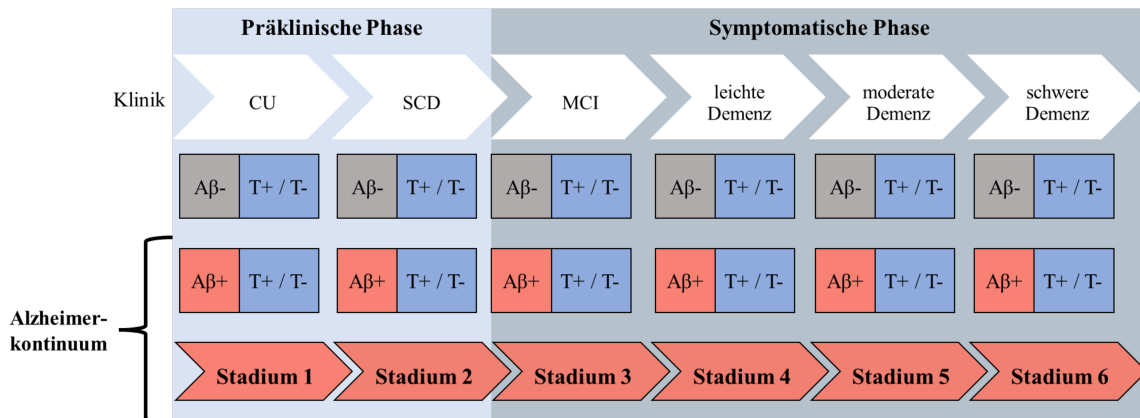


Abbildung 1: Überblick über die Stadien des Alzheimerkontinuums.

Die oberste Achse bildet die klinischen Stadien ab (CU = Cognitively Unimpaired, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment). Die Kästchen beziehen sich auf das Vorhandensein der Amyloid (A)- bzw. Tauopathologie (T). Auf dem Alzheimerkontinuum (Stadium 1 bis Stadium 6) befinden sich nach NIA-AA lediglich Patienten mit nachgewiesener Amyloidpathologie (Aβ+). (Modifiziert nach Jack et al., 2018).

Im klinischen Alltag werden derzeit nur die Stadien CU, MCI und Demenz unterschieden. Bei der vorgeschlagenen Einteilung des NIA-AA wird das Übergangsstadium (Stadium 2) eingeführt, das auf anamnestischen Angaben des Patienten zu subjektiven kognitiven Einschränkungen basiert und sich zwischen dem asymptomatischen Stadium 1 (CU) und Stadium 3 befindet, das durch objektivierbare leichte kognitive Beeinträchtigungen (MCI) gekennzeichnet ist.

Stadium 2 ist aus wissenschaftlicher Sicht besonders interessant, da angenommen wird, dass es hier bereits zu neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn kommt, ohne dass objektivierbare kognitive Defizite vorliegen. Man geht davon aus, dass bei dieser Patientengruppe ein relevantes Risiko besteht, im weiteren Verlauf kognitive Einschränkungen und demenzielle Symptome zu entwickeln. Eine multizentrische Studie konnte so beispielsweise zeigen, dass das Risiko der Entwicklung einer Demenz für SCD-Patienten bei 17,7 % liegt (Slot et al., 2019).

Eine weitere Längsschnittstudie hat untersucht, wie sich die kognitiven Fähigkeiten von SCD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Alter von über 75 Jahren im zeitlichen Verlauf entwickeln. Hier konnte gezeigt werden, dass die Leistung von SCD-Patienten in neuropsychologischen Testungen über die Jahre hinweg schneller abnahm als die der gesunden Kontrollprobanden (Koppara et al., 2015).

Das SCD-Stadium tritt im Durchschnitt circa 10 Jahre vor Erfüllung der Demenzkriterien auf (Verlinden et al., 2016). Dieses Zeitfenster könnte perspektivisch die Möglichkeit für therapeutische Interventionen bieten, bevor eine klinisch manifeste Neurodegeneration eingetreten ist (Leuzy et al., 2022).

Diese Erkenntnisse stützen die These des NIA-AA, dass es sich bei Stadium 2 um ein eigenständiges präklinisches Stadium auf dem Alzheimerkontinuum handelt und zeigen gleichzeitig die Notwendigkeit auf, diese Patientengruppe insbesondere auf Biomarkerebene und im longitudinalen Verlauf weiter zu erforschen, um Risikokonstellationen für eine Progression zur Demenz zu identifizieren (Jessen et al., 2020).

1.1.6 Therapie

Kurative Therapien der Alzheimer-Krankheit stehen zum aktuellen Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Jedoch gibt es symptomatische und supportive Therapieansätze sowie wirksame präventive Maßnahmen, die in der Therapie von Alzheimererkrankten Anwendung finden (Passeri et al., 2022).

Es besteht die Möglichkeit einer symptomkontrollierenden, medikamentösen Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern wie Donepezil, Galantamin und Rivastigmin im leichten bis mittleren Stadium der Erkrankung. Acetylcholin spielt eine zentrale Rolle bei der Informationsübermittlung zwischen Neuronen. Die biochemische Rationale für den Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern ist die Degeneration cholinergner Neuronen, insbesondere im Nucleus basalis Meynert, wodurch es zu einer reduzierten Acetylcholinfreisetzung in den synaptischen Spalt kommt. Der Acetylcholinspiegel kann medikamentös angehoben werden, indem der Abbau von Acetylcholin gehemmt wird (Hampel et al., 2019).

Eine weitere zugelassene Therapieoption stellt der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist Memantin dar. Dieser kommt vor allem im mittleren bis schweren Stadium der Alzheimererkrankung zum Einsatz. Memantin wirkt durch eine nicht-kompetitive Blockade des NMDA-Rezeptors, wodurch die übermäßige glutamaterge Aktivität reduziert wird. Glutamat ist ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter im Gehirn und spielt eine zentrale Rolle bei der synaptischen Kommunikation, insbesondere bei Lern- und Gedächtnisprozessen. Bei Alzheimerpatienten sind oft die Glutamatspiegel erhöht, was zu einer Überstimulation der NMDA-Rezeptoren führt. Diese exzitatorische Überlastung kann zu einer Anhäufung von Calciumionen in den Neuronen führen, was als Exzitotoxizität bezeichnet wird und wesentlich zur Neurodegeneration beiträgt. Memantin verhindert diese exzitotoxische Wirkung, indem es die überschüssige Aktivität an den NMDA-Rezeptoren blockiert, ohne die normale Funktion dieser Rezeptoren, die für die synaptische Plastizität und das Lernen notwendig sind, vollständig zu inhibieren (Reisberg et al., 2003).

Auch eine Kombination der beiden Wirkstoffgruppen findet klinische Anwendung und in einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie aus Memantin und Donepezil im Vergleich zur Monotherapie zu besseren Ergebnissen bei Kognition und Alltagsbewältigung sowie neuropsychiatrischen Symptomen führt (Guo et al., 2020). Ziel der genannten medikamentösen Therapien ist vor allem die Verzögerung des Symptomprogresses, sodass eine frühzeitige Diagnostik und ein frühzeitiger Einsatz der medikamentösen Therapieoptionen entscheidend für den klinischen Erfolg sind (Passeri et al., 2022).

In den USA sind von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) außerdem drei monoklonale Anti-Amyloid-Antikörper zugelassen, die als den Krankheitsverlauf-modifizierende Therapeutika eingestuft werden (Cummings et al., 2024). Aducanumab, Lecanemab und Donanemab wirken über den Abbau von β -Amyloid-Plaques. Angenommen wird, dass dies über eine Mikroglia-Aktivierung mit konsekutiver Phagozytose der Plaques erfolgt (Bard et al., 2000). Hierdurch konnte eine in der Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET) sichtbare Reduktion von β -Amyloid-Plaques nachgewiesen werden mit dem klinischen Effekt einer moderaten Verzögerung des Krankheitsprogresses (Cummings et al., 2024).

Die Zulassung von Aducanumab erfolgte im Juni 2021, Lecanemab ist seit Januar 2023 und Donanemab seit Juli 2024 in den Vereinigten Staaten von Amerika durch die FDA zugelassen. Durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) besteht für Aducanumab und Donanemab in Europa zum aktuellen Zeitpunkt keine Zulassung. Im November 2024 sprach sich die EMA für die Zulassung von Lecanemab aus, eine Entscheidung steht jedoch noch aus, sodass derzeit noch keines der Medikamente auf dem europäischen Markt ist (Bobbins et al., 2025).

1.1.7 Diagnostik

Im vergangenen Jahrhundert war der einzige Weg, die Diagnose einer Alzheimererkrankung zu stellen, klinisch, anhand von typischen Symptomen und testpsychologischen Ergebnissen. Bei der Diagnose der Alzheimererkrankung handelte es sich dann um eine Ausschlussdiagnose. Die finale Diagnosesicherung konnte erst postmortal durch neuropathologische Verfahren erfolgen (Hampel et al., 2023).

In den 2000er Jahren wurden diagnostische Verfahren zur Bestimmung von Biomarkern im Liquor (CSF, Cerebrospinal Fluid) sowie bildgebende Verfahren wie beispielsweise die PET oder Magnetresonanztomographie (MRT) eingeführt, die die histopathologischen Korrelate der Alzheimererkrankung nachweisen können. Hierbei sind letztere jedoch sehr kostspielig und ersteres stellt eine invasive Methode dar, die eine Lumbalpunktion zur Gewinnung von Liquor erfordert (Simren et al., 2021). Traditionell empfohlen wird bei Diagnose einer Demenzerkrankung zumindest einmalig eine Bildgebung wie eine konventionelle MRT durchzuführen, um Differenzialdiagnosen kognitiver Beeinträchtigungen, wie etwa Blutungen oder Raumforderungen auszuschließen. Konventionelle bildgebende Verfahren können bereits erste diagnostische Hinweise auf eine demenzielle Erkrankung liefern, etwa durch die Darstellung einer Temporallappenatrophie oder vaskulärer Veränderungen. Darüber hinaus stellen PET-Bildgebungen wichtige diagnostische Verfahren dar. Bei der 18F-Fluorodesoxyglukose (FDG)-PET wird die Stoffwechselaktivität von Zellen visualisiert, wobei Alzheimerpatienten hypometabolische Muster im tempoparietalen und im posterioren cingulären Bereich aufweisen können. Eine weitere bildgebende Methode in der klinischen Diagnostik ist die PET mit Amyloid- β -Liganden (Amyloid-PET), die eine hohe Genauigkeit bei der Darstellung von kortikalen Amyloidablagerungen zeigt.

Die Amyloid-PET hat jedoch eher eine ausschließende als eine bestätigende diagnostische Funktion. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit, Tauablagerungen mittels Tau-PET zu visualisieren, was hilfreich bei der Differenzialdiagnostik unterschiedlicher Demenzformen sein kann (Scheltens et al., 2021).

Die bildgebenden und invasiven diagnostischen Verfahren kommen aus Gründen der Verfügbarkeit oder Kosten vielerorts in der klinischen Praxis weiterhin nicht zum Einsatz und es erfolgt lediglich eine Ausschlussdiagnostik mittels körperlicher und neurologischer Untersuchung, Routine-Blutdiagnostik und neuropsychologischer Testung. Die in den USA bereits zugelassenen monoklonalen Anti-Amyloid-Antikörper, die den Krankheitsverlauf bei der Alzheimer-Krankheit modifizieren können, stellen einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung dar. Hierfür ist allerdings mehr denn je eine frühzeitige und akkurate Diagnosestellung entscheidend. Dies macht es erforderlich, dass neue diagnostische Methoden entwickelt werden, die einfach und schnell anzuwenden, kostengünstig, breit verfügbar und wenig invasiv sind. An dieser Stelle kommen blutbasierte Biomarker ins Spiel (Hampel et al., 2023), die in Kapitel 1.1.8 gesondert behandelt werden.

In den Gedächtnisambulanzen kommt derzeit als Basisdiagnostik weiterhin eine Vielzahl an unterschiedlichen neuropsychologischen Testverfahren zur Diagnostik demenzieller Erkrankungen zum Einsatz. Darunter sind kurze Screening-Verfahren, die in wenigen Minuten einen ersten Eindruck der kognitiven Fähigkeiten eines Patienten vermitteln und ausführliche Testbatterien, die differenzierter Stärken und Schwächen der Patienten in unterschiedlichen kognitiven Bereichen aufdecken können (Schild et al., 2023). Im Folgenden werden die Instrumente beschrieben, die auch in der vorliegenden Studie zum Einsatz kamen.

Die Mini-Mental State Examination (MMSE) ist ein kurzes Screening-Verfahren, das in zehn Minuten Bearbeitungszeit unterschiedliche kognitive Fähigkeiten wie Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Rechnen und Sprache untersucht. Es kann ein Maximalwert von 30 Punkten erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl bessere kognitive Funktionen widerspiegelt. Menschen ohne kognitive Einschränkungen sollten

alle Aufgaben fehlerfrei lösen können. Die MMSE differenziert also besser im unteren Leistungsbereich (Folstein et al., 1975).

Das Clinical Dementia Rating – sum of boxes (CDR) besteht aus den Skalen Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösefähigkeit, Engagement bei Gemeinschaftsaktivitäten, Haus und Hobbies und Körperpflege. In jeder Skala wird ein Punktwert von 0 bis 3 vergeben, woraus schließlich ein Summenwert gebildet wird. Höhere Werte sprechen dabei für größere Einschränkungen.

Das CDR liefert eine gute Differenzierung zwischen Leistungen in frühen Stadien der Demenz (O'Bryant et al., 2010).

Die Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5 (PACC-5) setzt sich aus Aufgaben der Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975), der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (Wechsler, 1981), der Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler, 1987), dem Free and Cued Selective Reminding Test (Grober et al., 2000) und einer Aufgabe zur Aufzählung von Wörtern, die einer Kategorie (zum Beispiel Tiere) angehören, zusammen. Dadurch werden das Gedächtnis, die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die semantische Wortflüssigkeit der Patienten getestet. Höhere Werte in der PACC-5 spiegeln bessere kognitive Leistungsfähigkeit wider. Die PACC-5 ist ein sensibles Instrument, das bereits bei frühen Demenzstadien differenzierte Ergebnisse liefert (Papp et al., 2017).

Bei der CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) handelt es sich um ein sehr ausführliches neuropsychologisches Testverfahren, das verschiedene kognitive Teilbereiche abbildet, darunter Sprache, Gedächtnis, räumliches Denken, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit (Morris et al., 1989).

1.1.8 Biomarker der Alzheimer-Krankheit

Biomarker sind messbare biologische Parameter, die in der Medizin auf verschiedene Art und Weise eingesetzt werden, unter anderem zu diagnostischen Zwecken, zur Verlaufsbeurteilung bei Krankheiten, zur Prädiktion (beispielsweise eines Krankheitsverlaufs), zur Prognoseeinschätzung oder zur Beurteilung eines

Therapieansprechens (Aronson & Ferner, 2017). Ein idealer Biomarker sollte einfach und schnell zu messen, zuverlässig und reproduzierbar sowie spezifisch für einen bestimmten biologischen Prozess sein.

Im Rahmen der Alzheimer-Krankheit finden Biomarker aktuell vor allem zu diagnostischen und differenzialdiagnostischen Zwecken Anwendung. Die bislang in der klinischen Praxis eingesetzten Biomarker sind liquor- beziehungsweise bildgebungsbasiert und konzentrierten sich auf den Nachweis von β -Amyloid und Tauprotein. Als liquorbasierte Biomarker haben sich zum einen Amyloid- β -42 bzw. die Ratio von Amyloid- β -42 zu Amyloid- β -40 etabliert, die die Amyloidablagerungen bei Alzheimerpatienten quantifizieren. Die Liquor-Spiegel von Amyloid- β -42 sowie die Ratio Amyloid- β -42/Amyloid- β -40 sind bei Betroffenen geringer als bei Gesunden (Jack et al., 2018). Zum anderen findet auch die Bestimmung von Tau Anwendung. Als Ausdruck der Tauopathie sind im Liquor von Alzheimerpatienten sowohl das Gesamt-Tau-Protein als auch das phosphorylierte Tau erhöht messbar. Diese Veränderungen können auch mittels spezieller bildgebender Verfahren, zum Beispiel der PET, erfasst werden, wie bereits im Kapitel 1.1.7 beschrieben (Leuzy et al., 2022). Darüber erfolgt häufig auch die Messung von Neurofilament Light Chain (NfL) im Liquor, als Parameter für unspezifische Neurodegeneration (siehe hierzu auch Kapitel 1.2).

Nachteile und Limitationen dieser diagnostischen Verfahren stellen vor allem die hohen Kosten der bildgebenden Verfahren bzw. die Invasivität bei Gewinnung von Liquor durch eine Lumbalpunktion dar (Leuzy et al., 2022).

Blut ist im Vergleich zu Liquor oder einer PET-Bildgebung leichter zugänglich und kann risikoarm und kostengünstig gewonnen werden, sodass aktuell der Fokus auf der Erforschung blutbasierter Biomarker liegt. Es ist jedoch erst seit wenigen Jahren dank technischer Innovationen möglich, im zentralen Nervensystem entstehende Biomarker mit der nötigen Sensitivität und Präzision auch im Blut zu messen, da sie dort in deutlich geringerer Konzentration anfallen als im Liquor. Vielversprechende und in klinischen Studien untersuchte blutbasierte Biomarker sind die Amyloid- β -42/ Amyloid- β -40 Ratio sowie verschiedene Isoformen des phosphorylierten Taus, die jeweils gute Korrelationen mit den Liquorkonzentrationen aufweisen. Darüber hinaus werden auch Neurofilament

Light Chain und das Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in der aktuellen Literatur als geeignete Marker diskutiert (Arslan et al., 2024).

Bereits seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass die Amyloid- β -42-Konzentration im Liquor von Alzheimerpatienten reduziert ist (Hempel et al., 2023). Es konnte gezeigt werden, dass die Ratio von Amyloid- β -42/40 im Liquor besser mit der Amyloidpathologie in der PET-Bildgebung korreliert als CSF-Amyloid- β -42 allein (Lewczuk et al., 2017). Dieses Ergebnis konnte zwischenzeitlich auch für das Plasma von Alzheimerpatienten reproduziert werden (Schindler et al., 2019).

Ebenfalls bereits seit den 1990er Jahren bekannt ist, dass sowohl die Konzentrationen des Gesamt-Tauproteins als auch die des phosphorylierten Tauproteins im Liquor von Alzheimerpatienten erhöht sind (Blennow et al., 1995). Hierbei ist das an Stelle 181-phosphorylierte Tauprotein spezifisch für die Alzheimererkrankung, wohingegen das Gesamt-Tau-Protein unspezifisch ist und auch bei anderen Demenzen erhöht nachgewiesen werden kann (Hempel et al., 2004). Auch an anderen Stellen phosphorylierte Tauproteine, wie p-Tau-217, p-Tau-231 und p-Tau-205 können erhöht im Liquor von Alzheimerpatienten gemessen werden. Diese Erkenntnisse konnten ebenfalls bereits für Plasma bestätigt werden (Leuzy et al., 2022).

1.2 Neurofilament Light Chain

Neurofilamente bilden einen Teil des Zytoskeletts von Neuronen und werden aufgrund ihres Durchmessers von ca. 10 Nanometern zu den Intermediärfilamenten gezählt. Man unterscheidet anhand des Gewichts zwischen Neurofilament Heavy Chain, Neurofilament Medium Chain und Neurofilament Light Chain (NfL) (Khalil et al., 2018). NfL findet als Biomarker in der Neurologie Anwendung, da er bei axonaler Schädigung freigesetzt wird und, gemessen in Liquor oder Blutbahn, das Ausmaß axonalen Schadens quantitativ abbilden kann (siehe **Abbildung 2**). Er ist somit nicht spezifisch für die Alzheimererkrankung, sondern zeigt sich bei etlichen neurologischen Krankheitsbildern erhöht, die zu einer Schädigung bzw. Degeneration der Axone des Nervensystems führen, so zum Beispiel auch bei anderen Demenzformen oder Motoneuronerkrankungen (Thebault et al., 2020).

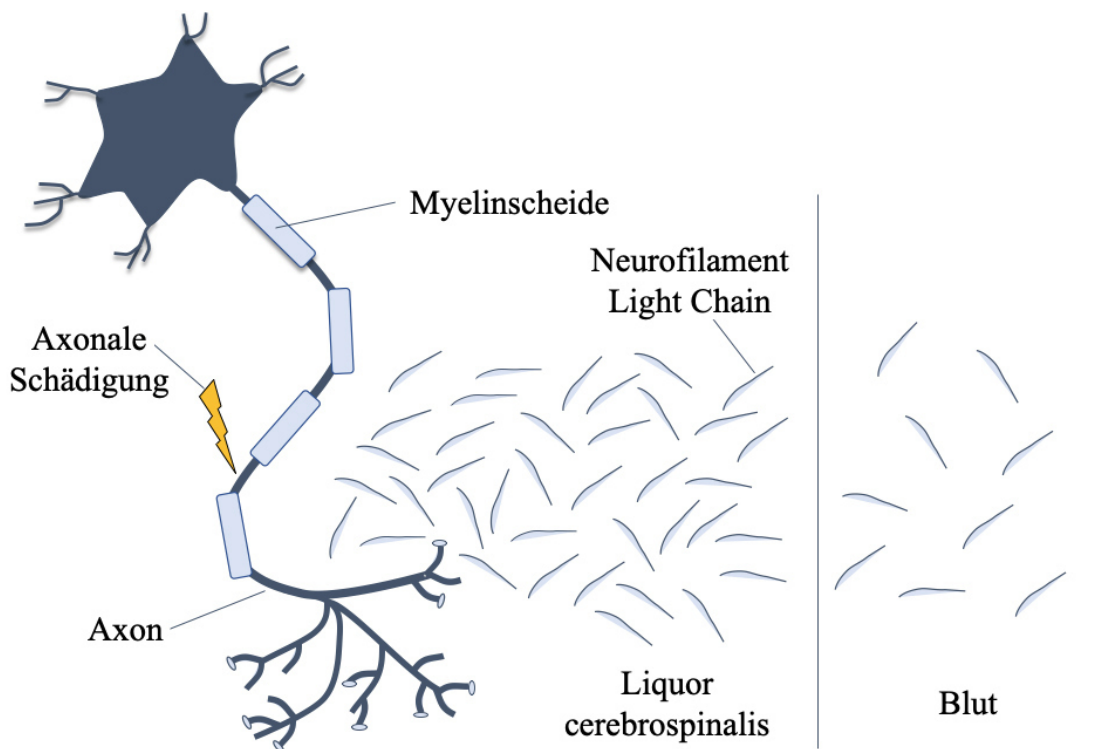


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Freisetzung von NfL

Nach axonaler Schädigung kommt es zur Freisetzung des Zytoskelett-Bestandteils Neurofilament Light Chain in den Liquor und, in geringerer Konzentration, auch in die Blutbahn. (Modifiziert nach (Khalil et al., 2018).)

Initial war die Messung von NfL aufgrund limitierter Sensitivität der zur Verfügung stehenden Verfahren nur im Liquor möglich, da es dort in höheren Konzentrationen anfällt als im Blut. Seit ultrasensitive digitale Immunoassay Technologien zum Einsatz kommen, ist es möglich, NfL auch aus Blutserum oder Blutplasma zu bestimmen (Thebault et al., 2020).

Doch für die Anwendung in der klinischen Praxis ist relevant, wie stark NfL im Blut mit NfL im Liquor korreliert. Eine Metaanalyse von Alagaratnam und Kollegen aus dem Jahr 2021 beschäftigte sich mit dieser Frage. Dabei flossen Daten aus 36 Studien in die Untersuchung ein. Es ergab sich ein gepoolter Korrelationskoeffizient von 0,72, was einer moderaten Korrelation entspricht (Alagaratnam et al., 2021).

Für die Messung von NfL im Blut stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Kuhle und Kollegen haben 2016 drei verschiedene Verfahren für die Messung von NfL in Liquor- und Blutproben miteinander verglichen: Das konventionelle ELISA-Verfahren (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), eine Elektrochemilumineszenz-basierte Methode (ECL Assay) und das vergleichsweise neue Simoa®-Verfahren (Single Molecule Array). Die Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass das Simoa®-Verfahren für die Messung von NfL im Blut sensitiver war als die beiden anderen Verfahren (Kuhle et al., 2016).

NfL hat sich in den letzten Jahren als wichtiger Neurodegenerationsmarker etabliert, der sowohl in der Primärdiagnostik als auch bei der Verlaufskontrolle und der Prognoseeinschätzung verschiedener neurologischer Erkrankungen als vielversprechend angesehen wird und teilweise bereits Einzug in die klinische Praxis gefunden hat (Khalil et al., 2018). So dient Liquor-NfL im klinischen Alltag bereits als Routine-Marker bei der Erstdiagnose einer amyotrophen Lateralsklerose. Außerdem gibt es Handlungsempfehlungen zum routinemäßigen Einsatz von Liquor- und Serum-NfL bei der Diagnostik und zum Therapiemonitoring bei Multipler Sklerose (Freedman et al., 2024). Ein weiteres Beispiel dafür, dass auch blutbasiertes NfL in der Praxis Anwendung findet, ist die Zulassung des Medikaments Tofersen in den USA im Jahr 2023 zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose, bei der die Senkung der NfL-Plasmaspiegel als Surrogatmarker diente (Mullard, 2023).

Bornhorst und Kollegen haben 2022 eine Kohorte an 422 kognitiv unbeeinträchtigten Personen untersucht und altersadjustierte Referenzbereiche für normale Plasma-NfL-Werte extrahiert. Kognitiv unbeeinträchtigte Personen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr wiesen eine Plasma-NfL-Konzentration $\leq 28,0$ pg/ml auf, Personen zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr eine Konzentration von $\leq 37,9$ pg/ml und Personen über dem 80. Lebensjahr eine Konzentration von $\leq 51,2$ pg/ml. Es sind jeweils 97,5 %-Perzentilen angegeben. In der longitudinalen Betrachtung konnte ein mit zunehmendem Alter physiologischer NfL-Anstieg von 3,1 % jährlich gezeigt werden. Das Geschlecht hatte hierauf keinen signifikanten Einfluss (Bornhorst et al., 2022).

Ein langfristiges Ziel sollte es sein, die Früherkennung der Alzheimererkrankung, zum Beispiel mit Hilfe von blutbasierten Biomarkern wie NfL, zu verbessern, um eine Behandlung bereits im klinisch inapparenten Stadium zu ermöglichen und so einer irreversiblen Neurodegeneration vorzubeugen. Hierfür sind zuverlässige blutbasierte Marker vonnöten, die eine sich entwickelnde Alzheimer-Krankheit bereits im präklinischen Stadium identifizieren können.

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf das präklinische Stadium 2 der Alzheimererkrankung. Dieses Stadium umfasst Patienten mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen (SCD), bei denen in neuropsychologischen Testungen keine Defizite objektivierbar sind. Aufgrund des frühen Krankheitszeitpunkts bietet es großes Potenzial für zukünftige frühtherapeutische und krankheitsmodifizierende Interventionen. Als zweites Stadium des Alzheimerkontinuums nach NIA-AA (Jack et al., 2018) ist es derzeit noch Gegenstand der Forschung und in der klinischen Praxis nicht etabliert. Insbesondere im Bereich der Biomarker fehlt es noch an ausreichender Evidenz. Um ein umfassenderes Verständnis dieser Patientengruppe zu gewinnen und eine Abgrenzung zu Stadium 1 und Stadium 3 zu ermöglichen, sind weiterführende Untersuchungen, insbesondere auf Biomarkerebene, erforderlich – sowohl im Querschnitt zur Charakterisierung der Gruppe als auch longitudinal zur Ermittlung von Risikokonstellationen für die Entwicklung einer klinischen manifesten Demenz.

Hieraus ergeben sich folgende Fragestellungen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen:

1. Wie unterscheiden sich SCD-Patienten in demographischen und testpsychologischen Aspekten von Patienten anderer Diagnosegruppen, insbesondere verglichen mit den Gruppen CU und MCI?
2. Welche Unterschiede zeigen sich im Hinblick auf bereits etablierte liquorbasierte Biomarker zwischen den Diagnosegruppen, insbesondere bei Betrachtung der Gruppen SCD vs. CU und SCD vs. MCI?
3. Ist die Plasma-NfL-Konzentration bei Patienten der Gruppe SCD im Vergleich zu kognitiv unbeeinträchtigten Patienten bereits erhöht? Eignet sich Plasma-NfL folglich als Früherkennungsmarker einer sich entwickelnden Alzheimererkrankung?
4. Hat der Amyloid- β -Status einen Einfluss auf die Plasma-NfL-Konzentration und die Leistung in neuropsychologischen Testungen in den unterschiedlichen Diagnosegruppen, insbesondere bei SCD-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen und mit MCI-Patienten?
5. Wie verhält sich die Plasma-NfL-Konzentration im longitudinalen Verlauf, über mehrere Jahre hinweg betrachtet, in den unterschiedlichen Diagnosegruppen?

2 Material und Methoden

2.1 DELCODE-Kohorte

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Plasma- und Liquorproben wurden vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn zur Messung zur Verfügung gestellt. Alle Proben und die angegebenen klinischen Daten wurden im Rahmen der longitudinalen multizentrischen DZNE-Studie „DELCODE“ (DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study) erhoben. An der Studie nahmen insgesamt zehn Kliniken in Deutschland teil, die jeweils an eine DZNE-Stelle angebunden sind.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren genehmigt. Alle Studienteilnehmer haben vor Studieneinschluss ihre Einwilligung erteilt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und des Universitätsklinikums Tübingen (665/2021BO2) erteilte die Genehmigung für diese Arbeit.

In die hier vorliegende Studie wurden kumulativ 1067 Personen aus der DELCODE-Kohorte in unterschiedlichen Stadien des Alzheimerkontinuums, gesunde Kontrollprobanden sowie erstgradige Angehörige von Alzheimerpatienten eingeschlossen.

Alle Teilnehmer wurden vor Einschluss in die DELCODE-Studie in der Gedächtnisambulanz eines teilnehmenden Zentrums untersucht. Hierbei wurden Vordiagnosen erhoben und neuropsychologische Testungen durchgeführt. Außerdem erfolgten eine psychiatrische und neurologische Untersuchung, eine laborchemische Diagnostik und eine MRT-Bildgebung. Allgemeine Einschlusskriterien für alle Studienteilnehmer waren ein Alter von mindestens 60 Jahren, fließende Deutschkenntnisse und das Vorhandensein einer Einwilligungsfähigkeit.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert: Eine gegenwärtig höhergradige depressive Episode, andere psychiatrische Diagnosen, ein Schlaganfall in der Vorgeschichte, andere neurodegenerative Erkrankungen, vaskuläre Demenzen, maligne Grunderkrankungen und Veränderungen im Vitamin B12-Haushalt. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die anticholinerg wirkende, sedierende oder antidemenzielle

Medikamente einnahmen (Jessen et al., 2018). Der Studieneinschluss erfolgte zwischen April 2014 und August 2018 (Jessen et al., 2023).

Zum Zeitpunkt der ersten Visite („Baseline-Visite“) wurde durch die jeweilige Gedächtnisambulanz eine Primärdiagnose gestellt. Die Diagnosestellung erfolgte nach klinischer Einschätzung und auf Grundlage der CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease) und der Mini-Mental State Examination (Jessen et al., 2018).

Die Patienten wurden in folgende Gruppen eingeteilt: Die Gruppe SCD umfasst Patienten, die subjektiv einen anhaltenden Rückgang ihrer kognitiven Funktionen berichtet hatten, jedoch in der CERAD-Testung besser als – 1,5 Standardabweichungen unter der alters-, geschlechts- und bildungsadjustierten Normalleistung in allen Untertests abschnitten (Jessen et al., 2018). In die Gruppe MCI wurden Patienten eingeschlossen, die alters-, geschlechts- und bildungsadjustiert im Untertest „Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen“ schlechter als – 1,5 Standardabweichungen abschnitten (Jessen et al., 2018). Die Gruppe AD umfasst Patienten mit leichter Alzheimerdemenz, definiert nach NIA-AA, die jedoch in der MMSE mindestens 18 von 30 Punkten erzielten (Jessen et al., 2018).

Des Weiteren wurden gesunde Kontrollprobanden (CU) durch Werbeanzeigen rekrutiert, die explizit subjektiv keine relevanten kognitiven Einschränkungen empfanden und zudem, wie die Gruppe SCD, keine objektivierbaren Defizite in der CERAD-Testung aufwiesen (Jessen et al., 2023). Die außerdem für DELCODE rekrutierte Gruppe der Verwandten von AD-Patienten wurde von der statistischen Auswertung in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen, da sie für die hier adressierten Fragestellungen keine Relevanz besitzt. Darüber hinaus erhielten Patienten an neun der Standorte MR-Bildgebungen des Gehirns. Hierbei wurde unter anderem das Hippocampus-Volumen bestimmt. Eine Auswertung dieser Daten erfolgte ebenfalls innerhalb der Arbeitsgruppe und wurde gesondert veröffentlicht (Mengel et al., 2025).

Die longitudinale Datenerhebung erfolgte in Form von jährlichen Follow up-Terminen zur Blutentnahme sowie teilweise zur erneuten MR-Bildgebung nach demselben Protokoll wie die Baseline-Visiten (Jessen et al., 2023).

Zum Zweck der Qualitätssicherung erhielten alle involvierten Mitarbeiter ein Training und die Datenerhebung erfolgte nach standardisiertem Vorgehensprotokoll (SOP). Folgendes Flussdiagramm zeigt einen Gesamtüberblick über die Proben, die vom DZNE in Bonn für Messungen zur Verfügung gestellt wurden (siehe **Abbildung 3**). Laut Inventarliste wurden 3522 Proben von 1067 Patienten versandt.

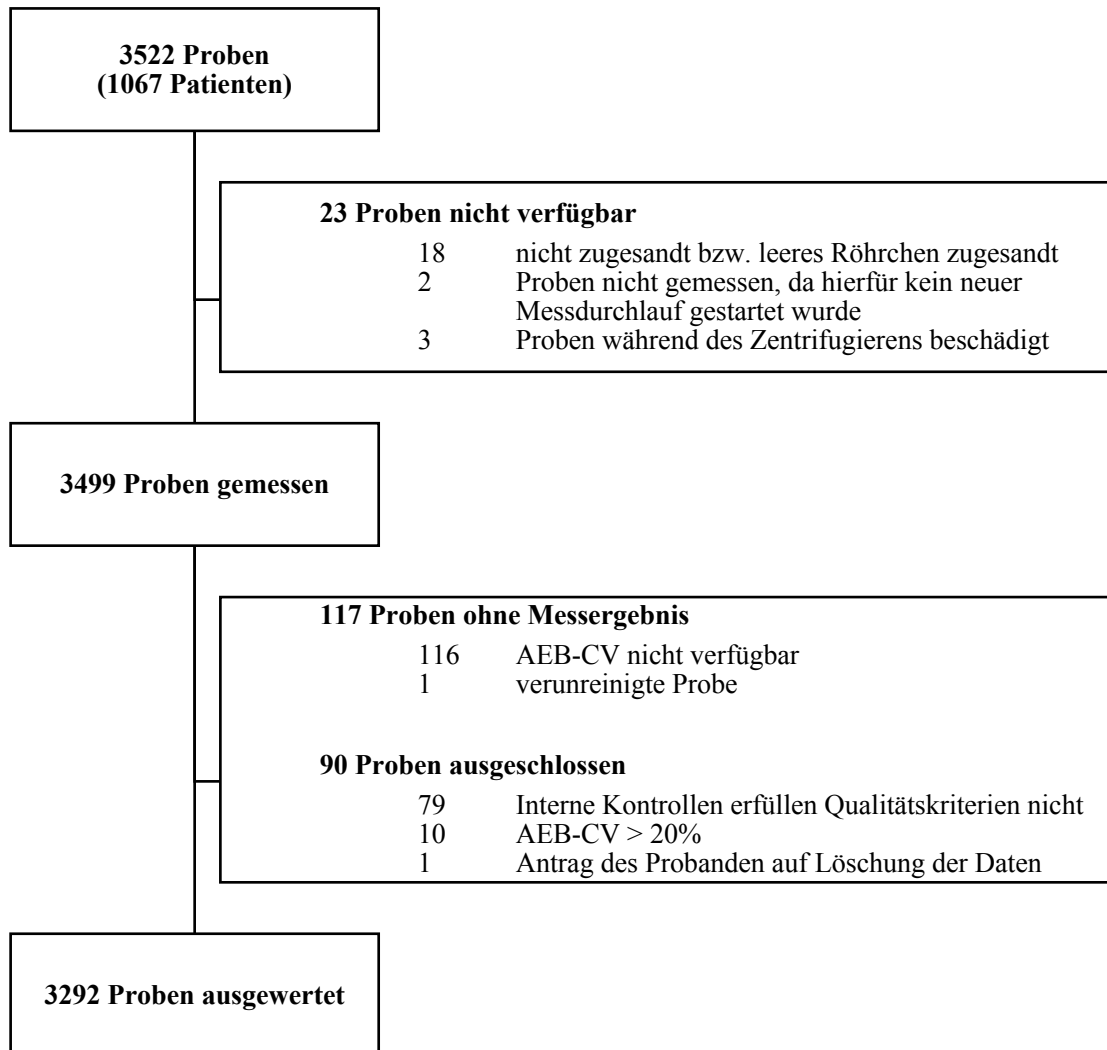


Abbildung 3: Flussdiagramm: Übersicht über ein- und ausgeschlossene Proben

Anmerkung: Der AEB-CV (AEB = Anzahl an Enzymen pro Bead, CV = Variationskoeffizient) stellte ein Qualitätskriterium der Messungen dar. Konnte dieser bei der Messung nicht bestimmt werden, oder lag er bei über 20 %, führte dies zum Ausschluss des Ergebnisses.

Die folgende Abbildung beschreibt die Auswahl der erhaltenen Baseline-Datensätze (siehe **Abbildung 4**). Hiervon lagen laut Inventarliste initial 1066 vor. 140 wurden ausgeschlossen. 81 aufgrund der klinischen Angabe, dass es sich hierbei um Verwandte 1. Grades von Alzheimererkrankten handelt, die in unsere Studie keinen Eingang fanden, da sie für die untersuchten Fragestellungen keine Relevanz besitzen.

Bei 55 Datensätzen stand kein Baseline-NfL-Messergebnis zur Verfügung. 4 Datensätze erfüllten die Qualitätskriterien nicht, sodass letztlich 926 Baselinedatensätze ausgewertet werden konnten. Hiervon standen bei 440 Patienten ergänzend Liquordaten zur Verfügung.

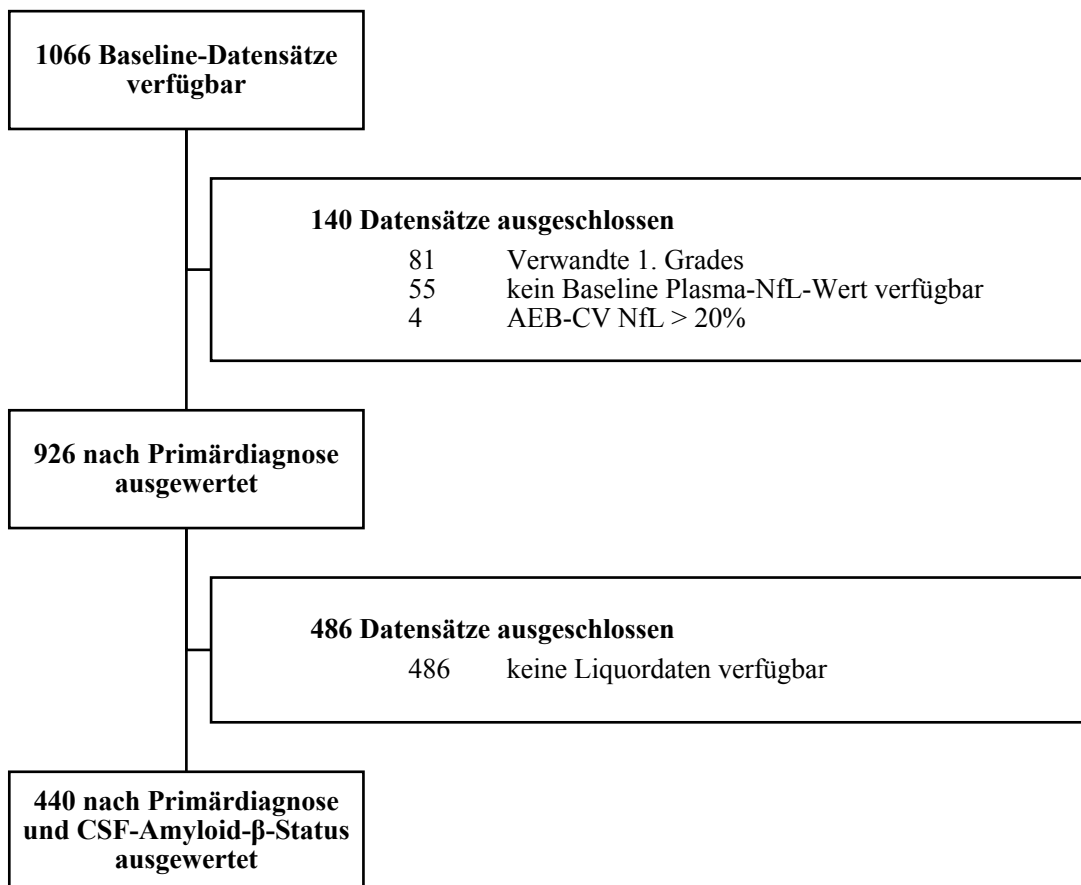


Abbildung 4: Flussdiagramm: Ein- und ausgeschlossene Baseline-Datensätze

Anmerkung: Der AEB-CV (AEB = Anzahl an Enzymen pro Bead, CV = Variationskoeffizient) stellte ein Qualitätskriterium der Messungen dar. Konnte dieser bei der Messung nicht bestimmt werden, oder lag er bei über 20 %, führte dies zum Ausschluss des Ergebnisses. Verwandte 1. Grades von Alzheimerpatienten wurden ausgeschlossen, da sie für die Fragestellungen nicht relevant waren.

2.2 Materialien

In der folgenden **Tabelle 1** sind alle verwendeten Geräte, Softwares und (Verbrauchs-) Materialien aufgelistet.

Tabelle 1

Übersicht über die verwendeten Materialien

Gerät	Name	Hersteller	Produktnummer
Simoa® HD-1-Analyzer	Simoa® HD-1-Analyzer	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	2710000064
Wasserfiltergerät MilliQ	Milli-Q Reference A+	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	Z00QSVCWW
Gefrierschrank, -80°C	HERAfreeze HFU 586 Basic	Heraeus, Hanau, Deutschland	51019576
Gefrierschrank, -80°C	New Brunswick Innova U725-G	eppendorf, Hamburg, Deutschland	U9440-0005 (Luftkühlung), U9440-0004 (Wasserkühlung)
Pipette 1000	Research plus	eppendorf, Hamburg, Deutschland	3123000063
Pipette 20	Research plus	eppendorf, Hamburg, Deutschland	3123000039
Pipette 200	Research plus	eppendorf, Hamburg, Deutschland	3123000055
Rack Scanner	FluidX Impression Whole Rack Scanner	Brooks Life Sciences, Chelmsford, Massachusetts, USA	20-2102-A
Zentrifuge	Centrifuge 5424 R	eppendorf, Hamburg, Deutschland	5404000210
Vortex-Schüttler	Vortex-Genie 2	Scientific Industries SI TM, Bohemia, New York, USA	15547335
Shaker/ Schüttler	ThermoMixer C	eppendorf, Hamburg, Deutschland	460-0223
Mikrozentrifuge	MiniStar silverline	VWR International, Radnor, Pennsylvania, USA	521-2846
Software	Version	Hersteller	

Microsoft Excel für Mac	Version 16. 16. 27 (201012)	Microsoft, Redmond, Washington, USA	
Software Statistik	R Core Team, 2023, Version 4.3.1		
	GraphPad Prism, Version 10.1.2	GraphPad Software, LLC, LaJolla, Kalifornien, USA	
	Stata, Version 17.0	StataCorp LLC, College Station, Texas, USA	
Software Simoa®	Version 1.5.1606.30001; Version 1.5.1809.12001	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	
Decodier-Software Plate Position	FluidX IntelliCode TM	Brooks Life Sciences, Chelmsford, USA	
Verbrauchsmaterial	Name	Hersteller	Produktnummer
Discs, Pipettenspitzen, Küvetten, 96-Well-Platten Simoa®	Disc Kit for Simoa® HD-1/X	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	103347
Filterspitzen Pipetten 0-200 µl	Filter tip PP, premium surface, 0-200 µl, 96 pcs/rack, transparent, molded rings, np premium	nerbe plus, Winsen/Luhe, Deutschland	06-662-5300
Filterspitzen Pipetten 100-1000 µl	Filter tip PP, premium surface, 100-1.000 µl, 96 pcs/rack, transparent, moulded rings, np pcr	nerbe plus, Winsen/Luhe, Deutschland	06-693-5300
Röhrchen 0.5 ml	Protein LoBind Tube 0.5 mL	eppendorf, Hamburg, Deutschland	0030108094
Folie für die Platten	x-pierce film non-sterile	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland	Z722502
Gestell Life Sciences + 0,5 ml Röhrchen mit Schraubverschluss	0.48 ml Tri-Coded Tube, 96-format, Internal Thread; capped, racked (66-51015)	Azenta Life Sciences, Berlin, Deutschland	67-0753-11

Gestell Thermo Fisher Scientific Matrix + 1ml Röhren mit Schraubverschluss		Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts	10089692
Trockeneis			
Puffer, Lösungen/ Herstellerkits	Name	Hersteller	Produktnummer
Waschpuffer 1	System Buffer 1	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	100486
Waschpuffer 2	System Buffer 2	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	100487
Kit (Beads, Detektor, Verdünnungslösung, Resorufin- β -D-Galactopyranosid (RGP), Streptavidin- β -Galactosidase (SBG), Kalibratoren)	NF-light Advantage Kit - Lot 502554	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	103186
	Bead reagent - Lot 026804 Detector reagent - Lot 026904 SBG reagent - Lot 026908 Sample diluent - Lot 026905 Calibrators - Lot 027308 RGP reagent - N/A		Bead reagent – Part number 102246 Detector reagent - Part number 102248 SBG reagent – Part number 102250 Sample diluent – Part number 102252 Calibrators – Part number 102255 RGP reagent – Part number 103159
Kit (Beads, Detektor, Verdünnungslösung, Resorufin- β -D-Galactopyranosid (RGP), Streptavidin- β -Galactosidase (SBG), Kalibratoren)	NF-light Advantage Kit - Lot 502057	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	103186
	Bead reagent - Lot 927001 Detector reagent - Lot 926801 SBG reagent - Lot		Bead reagent – Part number 102246 Detector reagent - Part number 102248 SBG reagent –

	926608 Sample diluent - Lot 926609 Calibrators - Lot 927405 RGP reagent - N/A		Part number 102250 Sample diluent – Part number 102252 Calibrators – Part number 102255 RGP reagent – Part number 103159
Chemikalien	Name	Hersteller	Produktnummer
Peressigsäure	Wofasteril classic	Kesla Pharma Wolfen GmbH, Bitterfeld-Wolfen, Deutschland	20003
Simoa® Öl	Simoa® Sealing Oil for HD-1/HD-X	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	100206
Proben	Name	Hersteller	Produktnummer
Interne Kontrollen		Hertie Institute für Klinische Hirnforschung Tübingen	
DELCODE Proben (Anzahl)	3419 gemessene Serumproben, 50 gemessene Liquorproben		
Kit Kontrollen von Quanterix	Control 1 + 2 – Lot 027309	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	Control 1 Part number 102256 Control 2 Part number 102257
Kit Kontrollen von Quanterix	Control 1 + 2 – Lot 927502	Quanterix Corp., Billerica, Massachusetts, USA	Control 1 Part number 102256 Control 2 Part number 102257

2.3 Durchführung der Messungen

2.3.1 Vorbereitungen

Die zu messenden Proben wurden auf Trockeneis vom DZNE in Bonn an das Hertie-Institut für Hirnforschung in Tübingen versandt. Um sicherzustellen, dass die Proben nicht auftauen, wurden diese umgehend nach dem Erhalt in Gefrierschränke mit -80 °C im Hertie-Institut oder im DZNE-Gebäude gelagert. Bei der weiteren Verarbeitung der Proben wurde bis zur Messung stets auf eine konsistente Kühlkette unter Zuhilfenahme von Trockeneis bei Transportvorgängen geachtet.

Die beiden internen Kontrollen wurden vor Beginn der Messungen an einem Tag entnommen und ebenfalls nach Kennzeichnung in einem Gefrierschrank mit -80 °C gelagert. Auch hier wurde auf eine konsistente Wahrung der Kühlkette bis zur Messung geachtet. Ebenso wurde mit den Kalibratoren (A - H) verfahren.

Die Lagerung der Messkits erfolgte, den Empfehlungen des Herstellers entsprechend, in einem Kühlraum bei 4 °C .

Die zu messenden Proben wurden mit einer zugehörigen Excel-Tabelle versandt, sodass die eindeutige Zuordnung einer jeden Probe zu einem Patienten möglich war. Zudem enthielt jedes Probenbehältnis einen Barcode, der bei Auslesung die Proben-ID lieferte. Einige der Probenbehältnisse enthielten zudem einen Aufdruck der Proben-ID. Die Patienten wurden im Voraus durch Nummern pseudonymisiert. Klinische Angaben, wie etwa Geschlecht, Alter oder die Zuordnung zu einer Diagnosegruppe, waren zum Zeitpunkt der Messungen noch nicht vom DZNE übermittelt, wodurch eine Verblindung bei den Messungen gewährleistet war.

Für die jeweiligen Messtage wurden mit Hilfe von Excel Layouts erstellt, die das Ziel hatten, effizient so viele Proben wie möglich an einem Tag zu messen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Proben eines einzelnen Patienten nicht auf unterschiedliche Messtage verteilt wurden.

Orientierend an den erstellten Layouts erfolgte die Reorganisation der Proben in eigene Boxen. Im Anschluss daran wurde die richtige Anordnung der Proben stets durch einen Barcode-Scan beziehungsweise einen optischen Abgleich der aufgedruckten Proben-IDs

überprüft. Die Prüfung erfolgte für jede Probe einzeln, sodass die richtige Position aller Proben sichergestellt und eine falsche Zuordnung ausgeschlossen werden kann.

Für die Messung im Simoa® HD-1 Analyzer war es zunächst notwendig, die Proben in LoBind Eppendorf-Behältnisse zu pipettieren. Um auch hier eine eindeutige Zuordnung der Proben zu gewährleisten, erfolgte eine Beschriftung aller Eppendorf-Behältnisse mit der Proben-ID mittels Etikettiergerät sowie eine händische Beschriftung der Position, an der sich die Probe befinden soll (zum Beispiel Position D5).

Zu Beginn eines jeden Messtages am Simoa® HD-1 Analyzer wurden zunächst nach Angaben des Herstellers alle notwendigen Vorbereitungen am Gerät getroffen, sodass dessen einwandfreie Funktionsfähigkeit gewährleistet werden konnte. Die Vorbereitungen umfassten das Auffüllen des H₂O-Tanks und der Waschpuffer sowie das Entleeren des Abfallbehältnisses. Des Weiteren wurden die notwendigen Systemressourcen (Küvetten, Disketten und Pipettenspitzen) aufgefüllt.

Anschließend war es erforderlich, am Gerät ein „Start of the day“-Programm durchzuführen. Erst im Anschluss daran und nach Sicherstellung der Betriebsbereitschaft des Simoa® HD-1 Analyzers wurde mit dem Auftauen der an diesem Tag zu messenden Proben begonnen. Diese benötigten etwa 90 Minuten bei Raumtemperatur, bis sie messbereit waren.

Die aufgetauten Proben wurden anschließend in die zuvor beschrifteten LoBind 0,5 Eppendorf-Behältnisse pipettiert, mittels Vortex gemischt und schließlich bei 14.000 g für vier Minuten bei 18 °C zentrifugiert.

Der Überstand wurde anschließend in die Messplatte pipettiert (jeweils 120 µl). Gelegentlich aufgetretene Bläschen wurden mit sauberen Pipettenspitzen entfernt und die Messplatte zum Schutz vor Kontaminationen mit einer Folie abgedeckt. In der Zwischenzeit wurden außerdem die Kalibratoren und die Kits aufgetaut.

Anschließend wurde der Simoa® HD-1 Analyzer beladen und die Messung gestartet.

2.3.2 Simoa® HD-1 Analyzer

Für die dieser Arbeit zugrundeliegenden Messungen kam der Simoa® HD-1 Analyzer der Firma Quanterix zum Einsatz (siehe **Abbildung 5**).

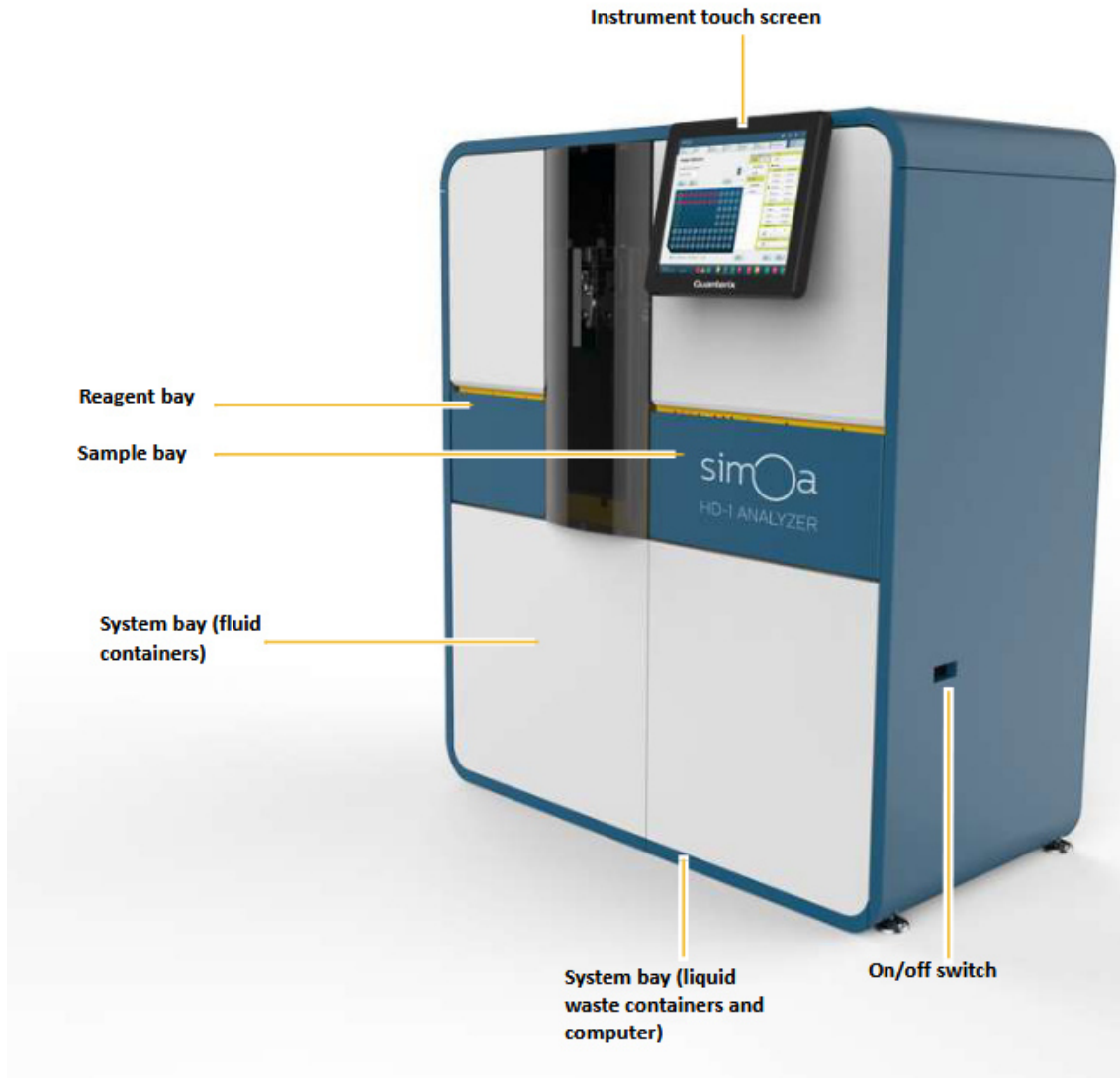


Abbildung 5: Der Simoa® HD-1 Analyzer

Der Abdruck dieser Abbildung aus dem Gerätehandbuch erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Quanterix (Quanterix™, 2018). Die Beschriftungen lauten übersetzt: On/off switch = Ein-/Ausschalter, System bay (liquid waste containers and computer) = Systemfach (Flüssigabfallbehälter und Computer), System bay (fluid containers) = Systemfach (Flüssigkeitsbehälter), Sample bay = Probenfach, Reagent bay = Reagenzienfach, Instrument touch screen = Geräte-Touchscreen.

Das Gerät erfordert eine Temperatur von 18-32 °C und eine Luftfeuchtigkeit im Bereich von 30-80 % (Wilson et al., 2016). Dies wurde durch eine im Messraum installierte Klimaanlage sichergestellt.

Um Biomarker wie NfL auch zuverlässig in sehr geringen Konzentrationen, wie sie im Blutplasma vorliegen, messen zu können, bedarf es sehr sensitiver Methoden. Auf Grundlage der Ergebnisse von Kuhle und Kollegen, die drei verschiedene Verfahren für die Messung von NfL in Liquor- und Blutproben miteinander verglichen haben (ELISA, ECL Assay, und das Simoa®-Verfahren), kam in der vorliegenden Studie das Simoa®-Verfahren zur Anwendung, da dies für die Messung von NfL im Blut sensitiver war als die beiden anderen Verfahren (Kuhle et al., 2016).

Die Simoa®-Technologie basiert auf der Single Molecule Array Methode. Hierbei werden die zu messenden Zielstrukturen mit paramagnetischen Mikropartikeln (Beads) verbunden (siehe **Abbildung 6**). Letztere sind mit Antikörpern beschichtet, die an die Zielstruktur binden. Im nächsten Schritt wird ein zweiter Antikörper hinzugefügt. Dieser bindet ebenfalls an die Zielstruktur und es bildet sich ein Immunkomplex. Letzterer Antikörper wurde zuvor mit einem Enzym konjugiert, welches eine chemische Reaktion katalysiert und ein Fluoreszenzsignal erzeugt.

Im Weiteren werden die Beads dann in kleine Reaktionsgefäße auf einer Platte, sogenannte Wells, übertragen. Ein Well kann jeweils nur einen Bead aufnehmen. So kann das Signal von jedem einzelnen Molekül detektiert werden. Die enzymatische Reaktion führt zu einem Fluoreszenzsignal in den jeweiligen Wells. Diese Signale werden im Anschluss mit einer Kamera erfasst. Die Zählung der aktiven und inaktiven Wells führt zu einem digitalen Signal, das das Vorhandensein oder Fehlen einzelner Moleküle darstellt. Jedes Einzelsignal ist somit auf ein einzelnes Molekül zurückzuführen. Hierdurch gelingt eine sehr exakte Quantifizierung der Zielstruktur.

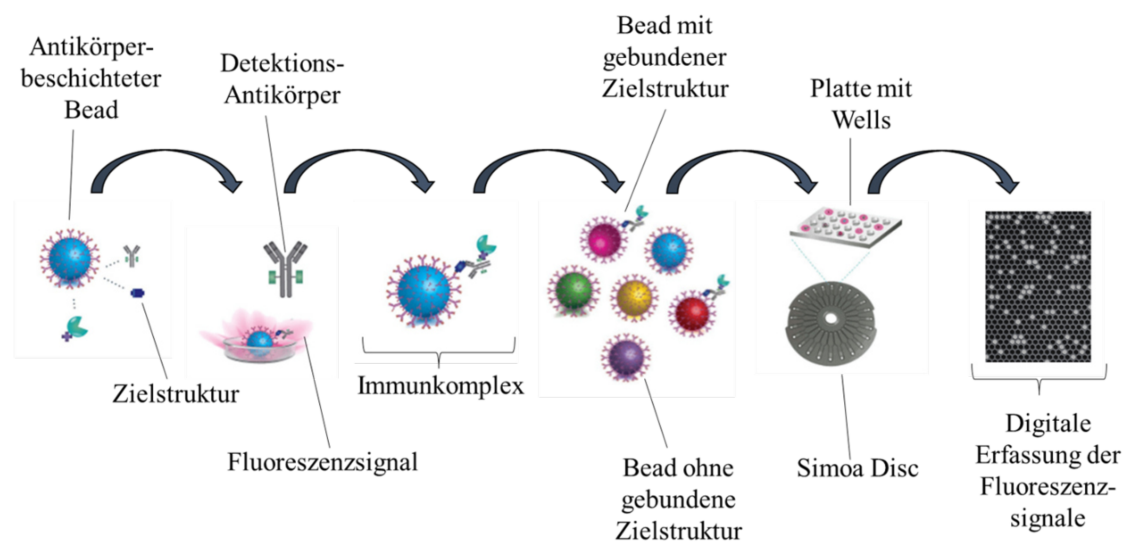


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Simoa®-Technologie

Anmerkung: Der Abdruck dieser modifizierten Abbildungen von der [Quanterix-Homepage](#) erfolgt mit freundlicher Genehmigung von [Quanterix](#) (Quanterix™, o. D.).

Beim Simoa® HD-1 Analyzer handelt es sich um ein vollautomatisiertes Instrument, dessen Software die fluoreszierenden Signale selbstständig analysieren und in der Folge die Konzentration der Zielstrukturen berechnen kann (Wilson et al., 2016).

Der entscheidende Vorteil dieser Technologie ist die sehr hohe Sensitivität, sodass sehr niedrige Konzentrationen im pg/ml-Bereich, wie im Falle dieser Studie erforderlich, exakt bestimmt werden können.

2.4 Qualitätskriterien

Im Folgenden werden die Kriterien erläutert, nach denen die Qualität und Validität der Ergebnisse eines Messtages beurteilt wurde.

Der Simoa® HD-1 Analyzer ermittelt für jede Position auf dem Well die Anzahl an Enzymen pro Bead (AEB-Wert) durch jeweils zwei Einzelmessungen. Hieraus werden Mittelwert (Mean-AEB), Standardabweichung (SD-AEB) und der Variationskoeffizient (CV-AEB) berechnet. Letzterer diente als erstes Qualitätskriterium. Lag der AEB-CV für eine gemessene Probe bei größer 20 %, so wurde diese Probe von der Auswertung ausgenommen. Lag der AEB-CV eines Kalibrators bei größer 20 %, so wurde eine neue Kalibratorenkurve unter Ausschluss dieses Wertes erstellt.

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) ergibt sich für jeden Messtag aus der Messung des Kalibrators A (Nullwertkalibrator). Von diesem wurden jeweils sechs Replikate gemessen, woraus sich wiederum Mean-AEB und SD-AEB berechnen lassen. Der LoD entspricht der Summe aus Mean-AEB und neun Standardabweichungen.

Die untere Bestimmungsgrenze (Lower Limit of Quantification, LLoQ) entspricht der Konzentration des Kalibrators mit der niedrigsten Konzentration, dessen AEB-Wert über der Nachweisgrenze lag.

Um die Validität der Ergebnisse eines Messtages sicherzustellen, wurden interne Kontrollen verwendet, von denen jeweils eine Probe zu Beginn und eine Probe am Ende eines Messtages gemessen wurde. Diese Proben wurden jeweils zu einem Zeitpunkt gewonnen und sie haben daher den Anspruch, bei jeder Messung stets die gleiche NFL-Konzentration zu liefern.

Dieser Wert spiegelt die Konsistenz der Messungen der Enzyme pro Bead wider. Ein niedriger und stabiler Wert über mehrere Messungen hinweg spricht für verlässliche Ergebnisse. Als Cut-off-Wert wurde ein Intra-Run-CV von 20 % festgelegt. Bei darüber liegenden Werten wird davon ausgegangen, dass die Messergebnisse eines gesamten Messtages nicht valide sind.

Zudem erfolgte die Messung der mitgelieferten Kontrollen (Kit Kontrollen) C1 und C2. Letztere wurden jeweils nur zu Beginn eines Messtages gemessen und haben ebenfalls den Anspruch, bei jeder Messung dieselben Werte zu liefern.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Qualitätskriterien, der Baseline-Daten sowie die Erstellung der Grafiken erfolgte mit der Software R (R Core Team, 2023, Version 4.3.1).

Vor der Anwendung inferenzstatistischer Testverfahren wurde die Verteilung der Variablen mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Da nahezu ausschließlich nicht normalverteilte Daten vorlagen, wurde zur Untersuchung von Gruppenunterschieden der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Falls dieser einen signifikanten Effekt zeigte, wurden post-hoc paarweise Gruppenvergleiche mithilfe von Dunn-Tests durchgeführt, wobei die p-Werte durch eine Bonferroni-Korrektur angepasst wurden.

Bei der nach Amyloid- β -Status stratifizierten Auswertung der Baseline-Daten wurden, bezugnehmend auf die Fragestellung, lediglich fünf Vergleiche betrachtet (CU A β + und CU A β -; SCD A β + und SCD A β -; MCI A β + und MCI A β -; CU A β + und SCD A β +; SCD A β + und MCI A β +) und entsprechend Bonferroni-korrigiert. Eine ausführliche Übersicht der p-Werte aller Gruppenvergleiche findet sich im Anhang (siehe **Tabellen 23-30**).

Bei nominalskalierten Daten wurden Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests gerechnet. Um Mittelwertsunterschiede zwischen lediglich zwei Variablen zu untersuchen, wurden Mann-Whitney-U-Tests gerechnet.

Zur Analyse von Korrelationen wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde für alle inferenzstatistischen Tests auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die Auswertung der longitudinalen Daten erfolgte mit Hilfe der Softwares GraphPad Prism (Version 10.1.2) und Stata (Version 17.0) durch Dr. David Mengel. Es wurden Linear Mixed Effects (LME)-Modelle verwendet, um die zeitlichen Verläufe des Plasma-NfLs bei Patienten der Gruppen CU, SCD und MCI zu analysieren, wobei diese nach der Amyloid-Positivität stratifiziert wurden. Die LME-Modelle wurden für Alter und Geschlecht angepasst (Mengel et al., 2025) und zufällige Intercepts und Steigungen, die innerhalb der Versuchsperson verschachtelt sind, in die Modelle aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Kontrolle der Qualitätskriterien

Bei einem Messtag ergab sich für die interne Kontrolle 1 ein Intra-Run-CV von $> 20\%$, sodass die Ergebnisse des gesamten Messtages von allen Auswertungen ausgeschlossen wurden. Für die übrigen Messtage lag der Intra-Run-CV für alle Kontrollen unter 20% . Bei insgesamt 116 Proben konnte kein AEB-CV bestimmt werden, sodass diese von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Für 10 weitere Proben lag der AEB-CV bei über 20% , was nach den definierten Qualitätskriterien ebenfalls zum Ausschluss aus der Auswertung führte.

Nach dem 31. Messtag waren keine Messkits mehr mit der Lot-Nummer 502057 verfügbar, sodass ab dem 32. Messtag auf Messkits mit einer anderen Lot-Nummer (502554) zurückgegriffen werden musste. Der Lot-Nummer-Wechsel ist in den folgenden Abbildungen gekennzeichnet.

3.1.1 Nachweisgrenze (LoD)

Für den LoD-Wert ergab sich über alle Messtage hinweg ein Mittelwert von $0,023\text{ pg/ml}$.

3.1.2 Untere Bestimmungsgrenze (LLoQ)

Der LLoQ lag an 28 Messtagen bei $0,45\text{ pg/ml}$, an 9 Messtagen bei $0,51\text{ pg/ml}$, an 3 Messtagen bei $1,31\text{ pg/ml}$ und an jeweils zwei Messtagen bei $4,22\text{ pg/ml}$ bzw. $4,39\text{ pg/ml}$. $0,45\text{ pg/ml}$ entspricht dem häufigsten Wert mit dem initial verwendeten Kit (Lot-Nummer 502057), $0,51\text{ pg/ml}$ dem Wert mit dem später verwendeten (Lot-Nummer 502554).

3.1.3 Interne Kontrolle 1

Die folgende **Abbildung 7** zeigt die mittlere NfL-Konzentration in pg/ml der internen Kontrolle 1 an allen Messtagen. Der durchschnittliche Variationskoeffizient betrug $13,45\%$ für die interne Kontrolle 1.

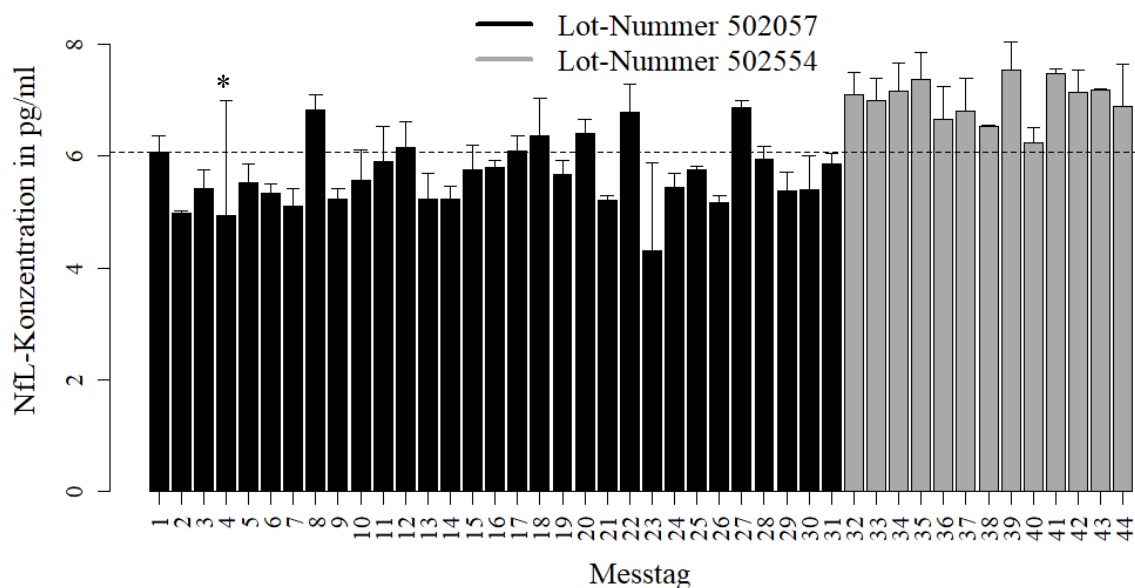


Abbildung 7: NfL-Konzentration der internen Kontrolle 1

Zwischen Messtag 31 und 32 musste auf ein Messkit mit anderer Lot-Nummer gewechselt werden. Messungen mit Messkits unterschiedlicher Lot-Nummern sind schwarz bzw. grau eingefärbt. Die gestrichelte Linie gibt den Gesamtmittelwert an ($M = 6,06$ pg/ml, $SD = 0,82$). Fehlerbalken geben die Standardabweichung an. Anmerkung: * Aufgrund nicht erfüllter Qualitätskriterien wurde dieser Messtag von den Auswertungen ausgeschlossen.

Die Abbildung zeigt, dass die durchschnittlich gemessene NfL-Konzentration zwischen den Messtagen leicht variiert; (Minimum = 4,31 pg/ml; Maximum = 7,55 pg/ml). Auffällig ist, dass die durchschnittliche NfL-Konzentration ab Wechsel des Messkits höher ist. Ein Mann-Whitney-U-Test bestätigt, dass hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten der Messkits mit unterschiedlichen Lot-Nummern gegeben ist ($U = 13$, $p < 0,001$). Die mittlere NfL-Konzentration der mit den Messkits mit Lot-Nummer 502057 gemessenen Proben beträgt $M = 5,67$ pg/ml ($SD = 0,59$). Die mittlere NfL-Konzentration der mit den Messkits mit Lot-Nummer 502554 gemessenen Proben beträgt $M = 7,01$ pg/ml ($SD = 0,38$).

3.1.4 Interne Kontrolle 2

Abbildung 8 zeigt die mittlere NfL-Konzentration in pg/ml der internen Kontrolle 2 an allen Messtagen. Der mittlere Variationskoeffizient liegt bei 12,10 % für die interne Kontrolle 2.

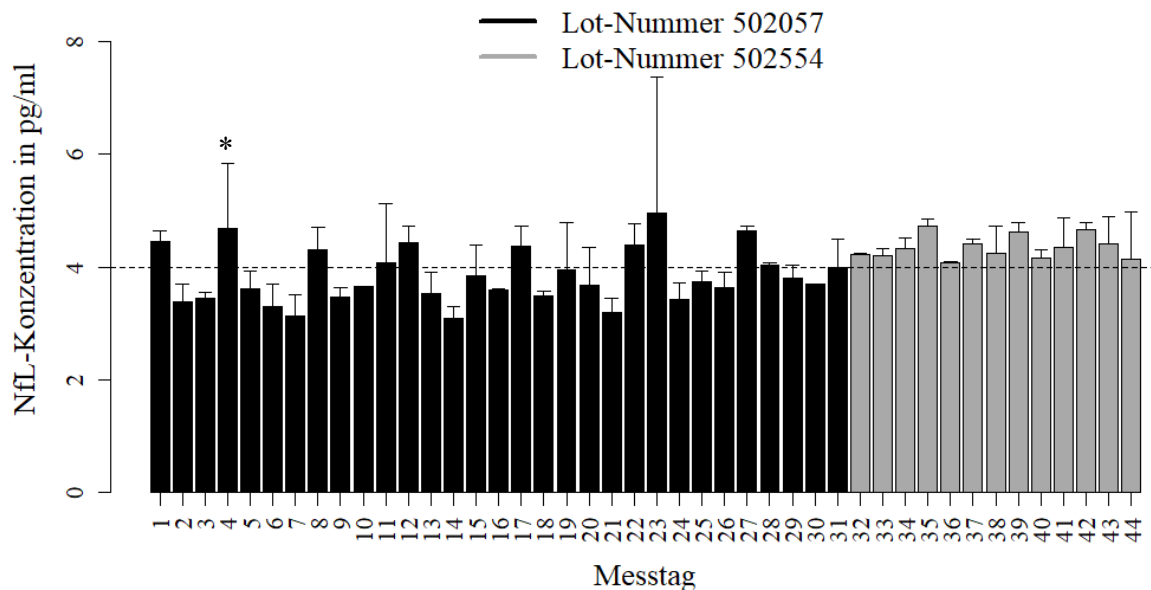


Abbildung 8: NfL-Konzentration der internen Kontrolle 2

Zwischen Messtag 31 und 32 musste auf ein Messkit mit anderer Lot-Nummer gewechselt werden. Messungen mit Messkits unterschiedlicher Lot-Nummern sind schwarz bzw. grau eingefärbt. Die gestrichelte Linie gibt den Gesamtmittelwert an ($M = 3,99$ pg/ml, $SD = 0,48$). Fehlerbalken geben die Standardabweichung an. Anmerkung: * Aufgrund nicht erfüllter Qualitätskriterien wurde dieser Messtag von den Auswertungen ausgeschlossen.

Im Vergleich zur internen Kontrolle 1 zeigt sich bei der internen Kontrolle 2 eine geringere Spannweite der NfL-Konzentrationen über die Messungen hinweg (Minimum = 3,10 pg/ml; Maximum = 4,96 pg/ml).

Auch hier unterscheidet sich die durchschnittliche NfL-Konzentration nach Kit-Wechsel mit Wechsel der Lot-Nummer ab Messtag 32. Die mittlere NfL-Konzentration der Messkits mit Lot-Nummer 502057 beträgt $M = 3,82$ pg/ml ($SD = 0,48$). Die mittlere NfL-Konzentration der Messkits mit Lot-Nummer 502554 beträgt $M = 4,35$ pg/ml ($SD = 0,21$).

Dem Mann-Whitney-U-Test zufolge liegt hier ebenfalls ein signifikanter Unterschied vor ($U = 79, p = 0,002$).

3.1.5 Kit Kontrolle C1

Abbildung 9 zeigt die mittlere NfL-Konzentration in pg/ml der Kit Kontrolle C1 an allen Messtagen. Der mittlere Variationskoeffizient lag bei 9,90 % für die Kit Kontrolle C1.

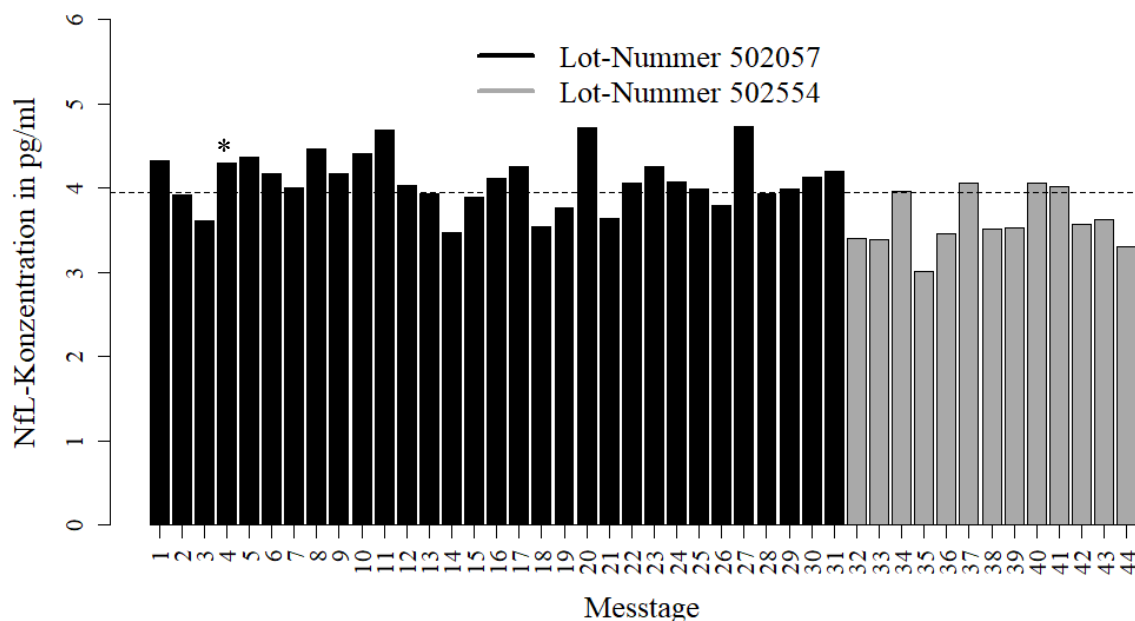


Abbildung 9: NfL-Konzentration der Kit Kontrolle C1

Zwischen Messtag 31 und 32 musste auf ein Messkit mit anderer Lot-Nummer gewechselt werden. Messungen mit Messkits unterschiedlicher Lot-Nummern sind schwarz bzw. grau eingefärbt. Die gestrichelte Linie gibt den Gesamtmittelwert an ($M = 3,95 \text{ pg/ml}$, $SD = 0,39$). Anmerkung: * Aufgrund nicht erfüllter Qualitätskriterien wurde dieser Messtag von den Auswertungen ausgeschlossen.

Auch in dieser Abbildung wird sichtbar, dass die durchschnittlich gemessene NfL-Konzentration zwischen den Messtagen leicht variiert; (Minimum = 3,01 pg/ml; Maximum = 4,73 pg/ml).

Auffällig ist hier, dass die durchschnittliche NfL-Konzentration ab Wechsel des Messkits (Lot-Nummer 502554) geringer ist. Ein Mann-Whitney-U-Test bestätigt, dass auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten der Messkits mit

unterschiedlichen Lot-Nummern gegeben ist ($U = 344$, $p < 0,001$). Die mittlere NfL-Konzentration der mit den Messkits mit Lot-Nummer 502057 gemessenen Proben beträgt $M = 4,09$ pg/ml ($SD = 0,32$). Die mittlere NfL-Konzentration der mit den Messkits mit Lot-Nummer 502554 gemessenen Proben beträgt $M = 3,61$ pg/ml ($SD = 0,33$).

3.1.6 Kit Kontrolle C2

Abbildung 10 zeigt die mittlere NfL-Konzentration in pg/ml der Kit Kontrolle C2 an allen Messtagen. Der mittlere Variationskoeffizient lag bei 4,72 % für die Kit Kontrolle C2.

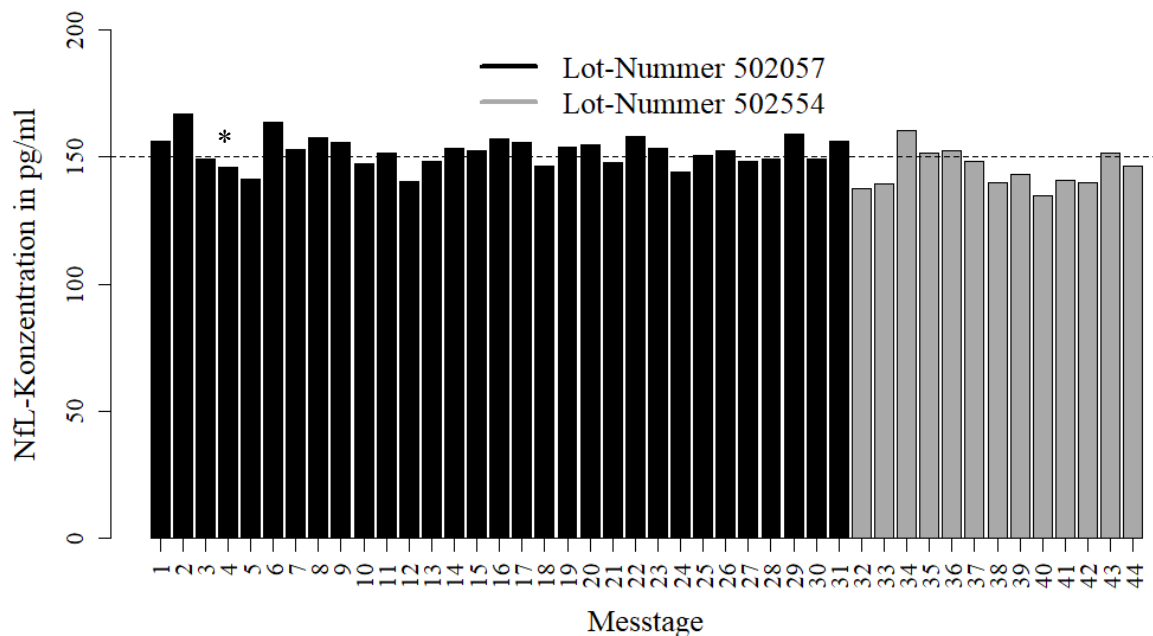


Abbildung 10: NfL-Konzentration der Kit Kontrolle C2

Zwischen Messtag 31 und 32 musste auf ein Messkit mit anderer Lot-Nummer gewechselt werden. Messungen mit Messkits unterschiedlicher Lot-Nummern sind schwarz bzw. grau eingefärbt. Die gestrichelte Linie gibt den Gesamtmittelwert an ($M = 150,19$ pg/ml, $SD = 7,09$). Anmerkung: * Aufgrund nicht erfüllter Qualitätskriterien wurde dieser Messtag von den Auswertungen ausgeschlossen.

Für Kit Kontrolle C2 zeigt sich ebenfalls eine deutliche Spannweite der gemessenen NfL-Daten über alle Messtage hinweg (Minimum = 134,91 pg/ml; Maximum = 167,18 pg/ml).

Auch hier ist die durchschnittliche NfL-Konzentration ab Wechsel des Messkits (Lot-Nummer 502554) geringer. Die mittlere NfL-Konzentration der mit den Messkits mit Lot-Nummer 502057 gemessenen Proben beträgt $M = 152,30$ pg/ml ($SD = 5,91$). Die mittlere NfL-Konzentration der mit den Messkits mit Lot-Nummer 502554 gemessenen Proben beträgt $M = 145,17$ pg/ml ($SD = 7,34$).

Ein Mann-Whitney-U-Test bestätigt, dass auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten der Messkits mit unterschiedlichen Lot-Nummern gegeben ist, ($U = 320$, $p = 0,002$).

3.1.7 Korrelation zwischen Liquor- und Plasma-NfL-Konzentrationen

Sofern verfügbar, wurden Liquorproben auf ihre NfL-Konzentration nach demselben Verfahren wie die Plasmaproben gemessen. Es standen Liquorproben von $N = 24$ Baseline-Visiten zur Verfügung, die allesamt an einem Messtag gemessen wurden. Die Qualitätskriterien waren für diese Messung erfüllt. Aufgrund von Ausschlüssen bei den korrespondierenden Plasma-NfL-Messungen waren jedoch für vier der gemessenen Liquorproben keine Plasma-NfL-Werte verfügbar, sodass in diese Auswertung lediglich $N = 20$ der gemessenen Baseline-Liquor-Proben Eingang finden konnten.

Ein Korrelationstest nach Spearman ergab, dass die Plasma-NfL-Werte signifikant mit den Liquor-NfL-Werten korrelieren, $r_s = 0,80$, $p < 0,001$. Nach Cohen ist dies als starke Korrelation zu werten (Cohen, 1988). **Abbildung 11** visualisiert die Korrelation.

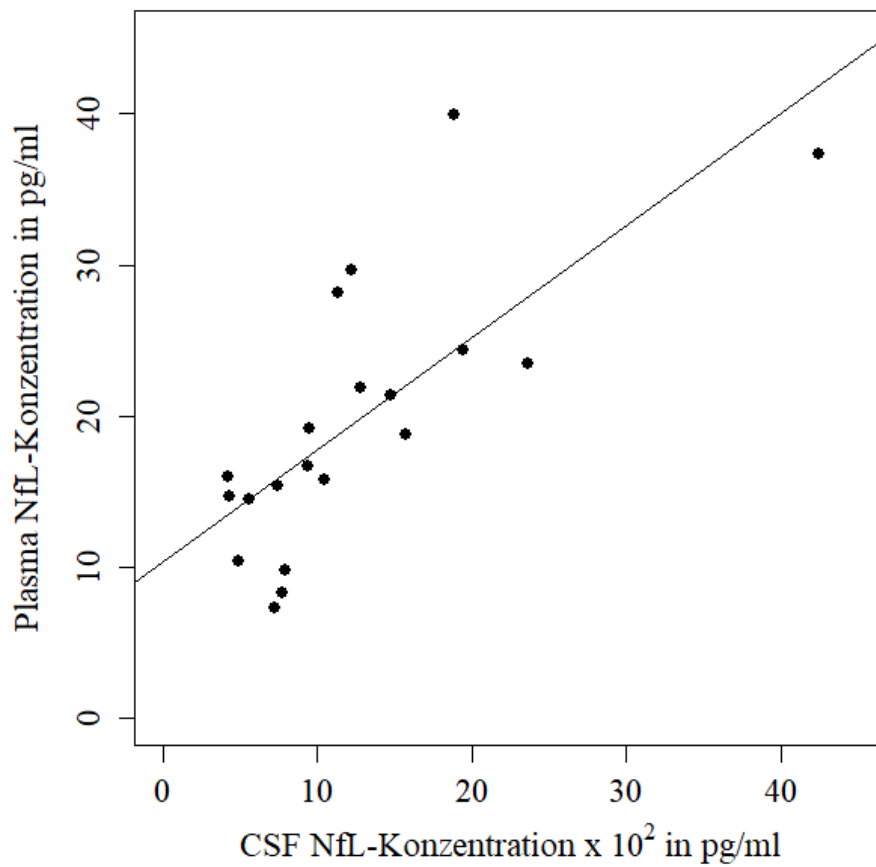


Abbildung 11: Korrelation der CSF-NfL- mit der Plasma-NfL-Konzentration

Von $N = 20$ Patienten standen CSF-Plasma-Paare zur Verfügung. Der Korrelationstest nach Spearman ergab eine starke Korrelation ($r_s = 0,80$, $p < 0,001$). CSF = Cerebrospinal Fluid (Liquor).

3.2 Baseline Daten

Im nächsten Schritt wurden die Daten von 926 Patienten bei der Baseline-Visite betrachtet. Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite wurde durch die jeweilige Gedächtnisambulanz eine Primärdiagnose (SCD, MCI oder AD) gestellt. Die Diagnosestellung erfolgte nach klinischer Einschätzung und auf Grundlage der CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease) und der Mini-Mental State Examination (Jessen et al., 2018).

3.2.1 Auswertung der demographischen Daten, testpsychologischen Ergebnisse und laborchemischen Befunde nach Primärdiagnose

Zunächst wurden die Variablen Alter, Bildungsjahre, MMSE-Score, CDR-Score, PACC-5-Score und die Liquorparameter mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Es zeigte sich keine Variable normalverteilt, sodass im Weiteren der Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte Daten verwendet wurde, um Gruppenunterschiede zu untersuchen. Es ergaben sich für alle genannten Variablen signifikante Gruppenunterschiede ($p < 0,05$). Weiter wurden dann jeweils post hoc Dunn-Tests berechnet. Bei nominalskalierten Daten wurden Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests gerechnet.

Tabelle 2 liefert einen Gesamtüberblick über die untersuchten Variablen und deren Ausprägungen, aufgeschlüsselt nach Primärdiagnose.

Tabelle 2

Überblick untersuchter Variablen aufgeschlüsselt nach Primärdiagnose. Zu beachten ist, dass nicht für alle Patienten alle Variablen zur Verfügung standen. Es sind daher in jeder Tabellenzelle N-Werte angegeben.

Primärdiagnose	CU	SCD	MCI	AD	X^2 , p -Wert
<i>N</i> gesamt	215	426	175	110	
Alter in Jahren, Median (IQR)	68,65 (7,40) <i>N</i> = 215	71,67 (9,32) <i>N</i> = 426	73,57 (8,23) <i>N</i> = 175	75,83 (9,11) <i>N</i> = 110	X^2 (3) = 89,01, $p < 0,001$

Geschlecht (männlich), N (%)	91 (42,33) N = 215	230 (53,99) N = 426	99 (56,57) N = 175	46 (41,82) N = 110	$\chi^2 (3) =$ 13,71, $p = 0,003 *$
Bildungsjahre, Median (IQR)	15 (4) N = 215	14 (5) N = 426	13 (5) N = 175	13 (3) N = 110	$\chi^2 (3) =$ 44,60, $p < 0,001$
MMSE-Score, Median (IQR)	30 (1) N = 215	30 (1) N = 426	28 (2) N = 174	23 (4) N = 110	$\chi^2 (3) =$ 382,52, $p < 0,001$
CDR-Score, Median (IQR)	0,0 (0,0) N = 214	0,0 (0,5) N = 416	1,0 (2,0) N = 172	4,5 (2,5) N = 110	$\chi^2 (3) =$ 564,10, $p < 0,001$
PACC-5-Score, Median (IQR)	0,21 (0,77) N = 215	-0,09 (0,91) N = 422	-1,37 (1,44) N = 164	-3,83 (1,90) N = 57	$\chi^2 (3) =$ 385,51, $p < 0,001$
APOE ($\epsilon 4$ positiv), N (%)	46 (21,50) N = 214	139 (32,63) N = 426	82 (47,13) N = 174	72 (65,45) N = 110	$\chi^2 (3) =$ 71,64, $p < 0,001 *$
CSF A β 42 in pg/ml, Median (IQR)	800,77 (378,08) N = 86	748,28 (461,41) N = 208	486,44 (333,89) N = 103	392,56 (190,82) N = 58	$\chi^2 (3) =$ 93,60, $p < 0,001$
CSF A β 40 in pg/ml, Median (IQR)	8707,58 (2363,93) N = 86	8300,37 (2762,33) N = 208	8078,92 (3505,16) N = 103	8527,47 (2960,03) N = 58	$\chi^2 (3) = 2,21,$ $p = 0,529$
CSF A β 42/40 Ratio, Median (IQR)	0,10 (0,03) N = 86	0,10 (0,05) N = 208	0,06 (0,06) N = 103	0,05 (0,01) N = 58	$\chi^2 (3) =$ 103,75, $p < 0,001$
CSF total-Tau in pg/ml, Median (IQR)	349,03 (159,79) N = 86	317,32 (207,25) N = 208	463,44 (339,83) N = 103	791,02 (532,28) N = 58	$\chi^2 (3) =$ 97,39, $p < 0,001$
CSF p-Tau-181 in pg/ml, Median (IQR)	48,38 (18,73) N = 86	47,07 (22,70) N = 208	64,90 (41,64) N = 103	87,88 (51,28) N = 58	$\chi^2 (3) =$ 81,39, $p < 0,001$

CSF Ratio A β 42/p-Tau-181, Median (IQR)	18,73 (7,21) <i>N</i> = 86	18,64 (12,92) <i>N</i> = 208	7,66 (12,55) <i>N</i> = 103	4,16 (2,66) <i>N</i> = 58	χ^2 (3) = 128,43, <i>p</i> < 0,001
--	----------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	---

* Anmerkung: Hier wurde ein Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest gerechnet.

Bezüglich des Patientenalters lässt sich zusammenfassen: Je weiter fortgeschritten die Primärdiagnose eines Patienten war, desto höher war sein medianes Alter (siehe **Tabelle 3**).

Tabelle 3

p-Werte der paarweisen post-hoc Dunn-Tests für die Variablen Alter und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	< 0,001		
MCI	< 0,001	0,010	
AD	< 0,001	< 0,001	0,032

Deskriptiv lässt sich bezüglich der Geschlechterverteilung festhalten, dass in den Gruppen CU und AD prozentual mehr Personen dem weiblichen Geschlecht angehörten, in den Gruppen SCD und MCI mehr dem männlichen Geschlecht.

In Bezug auf die Bildungsjahre unterschieden sich weder die Gruppen CU und SCD noch die Gruppen CU und MCI signifikant voneinander. Allerdings zeigte sich, dass Patienten der Gruppe MCI signifikant weniger Bildungsjahre vorzuweisen hatten als Patienten der Gruppe SCD. Weiterhin hatten Patienten mit AD signifikant weniger Bildungsjahre als alle anderen drei Gruppen (siehe **Tabelle 4**).

Tabelle 4

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen Bildungsjahre und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	1,000		
MCI	0,213	0,027	
AD	< 0,001	< 0,001	0,003

Bei der MMSE erzielten die Patienten durchschnittlich einen höheren Wert, je günstiger ihre Primärdiagnose war (siehe **Tabelle 5**). Hierbei ist zu beachten, dass für einen Patienten in der Gruppe MCI kein MMSE-Score zur Verfügung stand.

Tabelle 5

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen MMSE-Score und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	0,004		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Beim CDR erzielten die Patienten durchschnittlich niedrigere Werte, je günstiger ihre Primärdiagnose war (siehe **Tabelle 6**). Hier ist zu beachten, dass für 14 Patienten kein CDR-Score angegeben war (1x CU, 10x SCD, 3x MCI).

Tabelle 6

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CDR-Score und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	< 0,001		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Beim PACC-5 erzielten die Patienten durchschnittlich niedrigere Werte, je ungünstiger ihre Primärdiagnose war (siehe **Tabelle 7**). Der PACC-5-Score war für 68 Patienten nicht angegeben (4x SCD, 11x MCI, 53x AD).

Tabelle 7

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen PACC-5-Score und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	< 0,001		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Bezüglich des APOE-Status lässt sich inferenzstatistisch ein Zusammenhang zwischen APOE-ε4-Positivität und Primärdiagnose nachweisen.

Deskriptiv ist zu beobachten, dass der prozentuale Anteil an APOE-ε4-positiven Patienten bei fortgeschrittenerer Diagnose höher ist. Bei dieser Untersuchung wurde nicht zwischen Positivität eines oder beider Allele unterschieden. Des Weiteren ist zu beachten, dass für zwei Patienten kein APOE-Status zur Verfügung stand. Einer dieser Patienten wurde der Gruppe CU, einer der Gruppe MCI zugeordnet.

Im Folgenden werden Gruppenunterschiede auf Basis von erhobenen laborchemischen Liquorparametern untersucht. Hierbei gilt es zu beachten, dass Liquor nur von 455 der 926 Patienten zur Verfügung stand. Für die Gruppe CU stand von 86 Patienten Liquor zur Verfügung, für die Gruppe SCD von 208 Patienten, für die Gruppe MCI von 103 Patienten und für die Gruppe AD von 58 Patienten.

Bezüglich des Markers Amyloid-β-42 im Liquor zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen SCD und CU, jedoch zwischen allen anderen Gruppen. Je fortgeschrittener die Primärdiagnose war, desto geringer war die Amyloid-β-42-Konzentration im Liquor (siehe **Tabelle 8**).

Tabelle 8

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF Amyloid- β -42 und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	0,651		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Bezüglich des Markers Amyloid- β -40 im Liquor zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

In Bezug auf das Verhältnis von Amyloid- β -42 zu Amyloid- β -40 im Liquor zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen CU und SCD, jedoch für alle anderen Gruppen (siehe **Tabelle 9**).

Tabelle 9

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF-Amyloid- β -42/40 Ratio und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	1,000		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Bezüglich des Liquorparameters Gesamt-Tau zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen CU und SCD, wohingegen sich signifikante Unterschiede zwischen allen anderen Gruppen ergaben. Hierbei war die Gesamt-Tau-Konzentration im Liquor von AD-Patienten am höchsten (siehe **Tabelle 10**).

Tabelle 10

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF Gesamt-Tau und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	1,000		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Bezüglich des Liquorparameters Phospho-Tau-181 zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen SCD und CU, für alle anderen Gruppen zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied, wobei die Phospho-Tau-181-Konzentration bei AD-Patienten am höchsten war (siehe **Tabelle 11**).

Tabelle 11

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF ptau181 und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	1,000		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Ebenso verhält es sich bei Betrachtung des Verhältnisses von Amyloid- β -42 zu Phospho-Tau-181 im Liquor. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Gruppen CU und SCD, dahingegen aber bei allen anderen Gruppen (siehe **Tabelle 12**).

Tabelle 12

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF Ratio Amyloid- β -42/Phospho-Tau-181 und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	1,000		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

3.2.2 Auswertung der Plasma-NfL-Konzentrationen nach Primärdiagnose

Die folgende basiert auf den selbstgemessenen Plasma-NfL-Konzentrationen sowie den vom DZNE in Bonn zur Verfügung gestellten Baseline-Patienteninformationen. Die Plasma-NfL-Konzentration konnte für 925 Patienten gemessen werden. Lediglich für einen Patienten aus der Gruppe AD stand keine Plasma-NfL-Konzentration zur Verfügung.

Ein Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass signifikante Gruppenunterschiede bei der gemessenen Plasma-NfL-Konzentration vorlagen. Signifikante Unterschiede lagen zwischen allen Gruppen vor (siehe **Abbildung 12**).

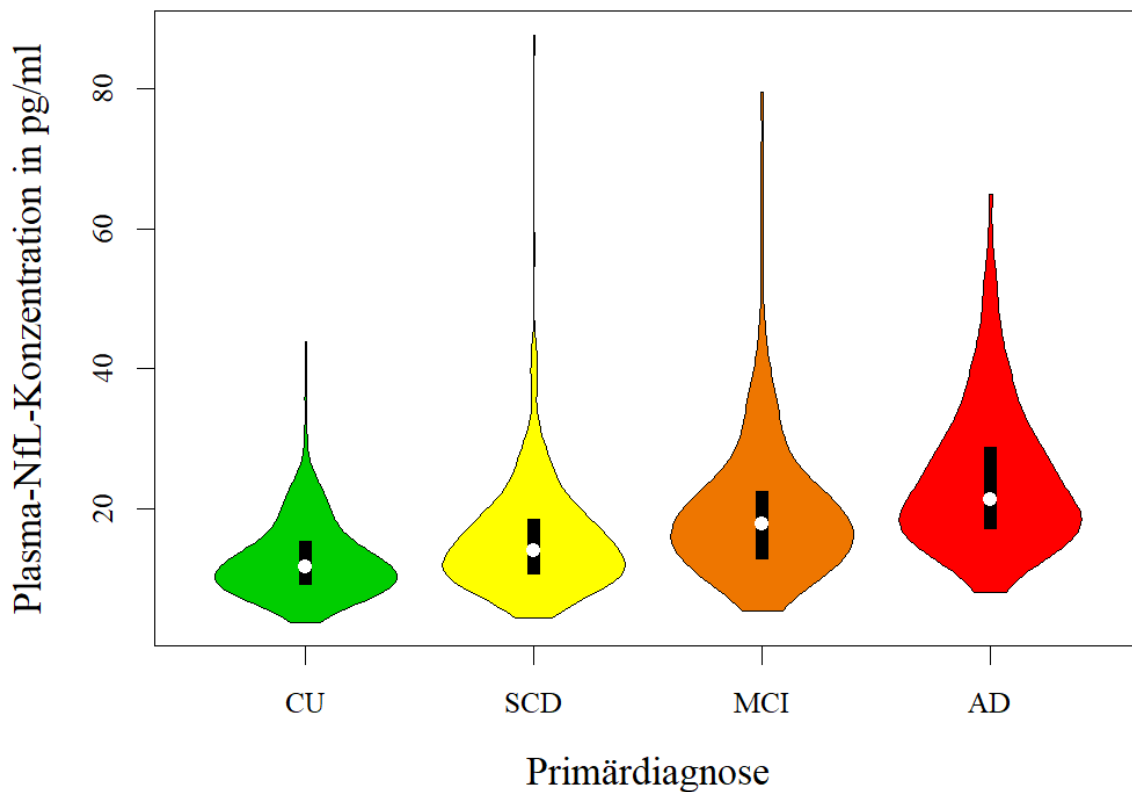


Abbildung 12: Violinplots: Plasma-NfL-Konzentration nach Primärdiagnose

X-Achse: Aufschlüsselung nach Primärdiagnose (CU = Cognitively Unimpaired, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer's Disease). Weiße Punkte repräsentieren den Median, schwarze Balken den Interquartilsabstand.

Die Medianwerte der NfL-Konzentrationen lagen bei 11,77 pg/ml (CU), 14,09 pg/ml (SCD), 17,86 pg/ml (MCI) und 21,39 pg/ml (AD).

Post hoc wurden paarweise Dunn-Tests gerechnet (siehe **Tabelle 13**). Diese zeigten, dass mit progredienter Primärdiagnose die Plasma-NfL-Konzentration ansteigt.

Tabelle 13

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen Plasma-NfL-Konzentration und Primärdiagnose

	CU	SCD	MCI
SCD	< 0,001		
MCI	< 0,001	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001

3.2.3 Auswertung der demographischen Daten, testpsychologischen Ergebnisse und laborchemischen Befunde nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

In der folgenden **Tabelle 14** erfolgte eine weitere Aufschlüsselung, nach der die Gruppen ergänzend zur Primärdiagnose nach Amyloid- β -Status im Liquor differenziert wurden. Hierbei ist zu beachten, dass nicht für alle Patienten Liquorparameter zur Verfügung standen und daher nur für 440 der 926 Patienten eine weitere Differenzierung nach Amyloid- β -Status erfolgen konnte. Als Parameter zur Gruppenzuteilung wurde hier die Ratio Amyloid- β -42/ Amyloid- β -40 gewählt und ein Cut-off-Wert von $\leq 0,08$ festgelegt. Darunter liegende Werte werden im Folgenden als auffällig bzw. Amyloid- β -positiv bezeichnet.

Tabelle 14

Überblick untersuchter Variablen aufgeschlüsselt nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status. Da nicht für alle Patienten alle Variablen verfügbar waren, sind jeweils N-Werte in den Tabellenzellen angegeben.

Primärdiagnose und Aβ-Status	CU Aβ -	CU Aβ +	SCD Aβ -	SCD Aβ +	MCI Aβ -	MCI Aβ +	AD	X², p-Wert
N gesamt	63	23	129	79	39	64	43	
Alter in Jahren, Median (IQR)	67,58 (7,02) N = 63	69,49 (6,71) N = 23	69,91 (8,84) N = 129	73,30 (6,91) N = 79	70,79 (7,29) N = 39	74,50 (5,79) N = 64	75,68 (9,22) N = 43	X ² (6) = 60,13, p < 0,001
Geschlecht (männlich), N (%)	25 (39,68) N = 63	16 (69,57) N = 23	67 (51,94) N = 129	52 (65,82) N = 79	30 (76,92) N = 39	31 (48,44) N = 64	16 (37,21) N = 43	X ² (6) = 26,02, p < 0,001*
Bildungsjahre, Median (IQR)	13 (4,5) N = 63	14 (5,0) N = 23	14 (4,0) N = 129	14 (5,0) N = 79	13 (4,0) N = 39	13 (4,0) N = 64	13 (2,0) N = 43	X ² (6) = 26,14, p < 0,001
MMSE-Score, Median (IQR)	30,0 (1) N = 63	29,0 (1) N = 23	29,0 (1) N = 129	29,0 (1) N = 79	29,0 (3) N = 39	27,5 (3) N = 64	23,0 (4) N = 43	X ² (6) = 180,96, p < 0,001
CDR-Score, Median (IQR)	0,00 (0,00) N = 63	0,00 (0,00) N = 23	0,00 (0,50) N = 128	0,50 (0,50) N = 77	1,25 (1,50) N = 38	1,50 (2,00) N = 62	4,50 (2,25) N = 43	X ² (6) = 255,02, p < 0,001
PACC-5-Score, Median (IQR)	0,23 (0,64) N = 63	-0,15 (0,69) N = 23	-0,06 (0,79) N = 127	-0,32 (0,77) N = 78	-1,27 (1,15) N = 37	-1,80 (1,41) N = 61	-3,85 (1,36) N = 23	X ² (6) = 215,74, p < 0,001
APOE (ϵ 4 positiv), N (%)	6 (9,52) N = 63	12 (52,17) N = 23	21 (16,28) N = 129	51 (64,56) N = 79	7 (18,42) N = 38	39 (60,94) N = 64	31 (72,09) N = 43	X ² (6) = 140,77, p < 0,001*

CSF A β 42 in pg/ml, Median (IQR) <i>N</i> = 63	907,84 (339,09) <i>N</i> = 63	544,27 (217,21) <i>N</i> = 23	891,59 (376,01) <i>N</i> = 129	480,15 (207,44) <i>N</i> = 79	896,10 (568,79) <i>N</i> = 39	428,99 (176,76) <i>N</i> = 64	397,71 (166,79) <i>N</i> = 43	$X^2(6) = 247,80,$ $p < 0,001$
CSF A β 40 in pg/ml, Median (IQR) <i>N</i> = 63	8924,34 (2340,15) <i>N</i> = 63	8455,98 (2581,00) <i>N</i> = 23	8293,93 (2659,76) <i>N</i> = 129	8319,81 (2952,54) <i>N</i> = 79	7941,79 (4029,93) <i>N</i> = 39	8085,98 (2867,19) <i>N</i> = 64	8953,44 (2369,61) <i>N</i> = 43	$X^2(6) = 5,18,$ $p = 0,521$
CSF A β 42/40 Ratio, Median (IQR) <i>N</i> = 63	0,10 (0,02) <i>N</i> = 63	0,07 (0,02) <i>N</i> = 23	0,11 (0,02) <i>N</i> = 129	0,06 (0,02) <i>N</i> = 79	0,11 (0,02) <i>N</i> = 39	0,05 (0,02) <i>N</i> = 64	0,05 (0,01) <i>N</i> = 43	$X^2(6) = 340,91,$ $p < 0,001$
CSF total-Tau in pg/ml, Median (IQR) <i>N</i> = 63	337,24 (172,60) <i>N</i> = 63	393,24 (250,80) <i>N</i> = 23	227,42 (112,75) <i>N</i> = 129	449,84 (261,37) <i>N</i> = 79	323,69 (236,17) <i>N</i> = 39	555,68 (422,37) <i>N</i> = 64	920,14 (352,84) <i>N</i> = 43	$X^2(6) = 194,43,$ $p < 0,001$
CSF p-Tau-181 in pg/ml, Median (IQR) <i>N</i> = 63	47,90 (19,15) <i>N</i> = 63	51,68 (26,87) <i>N</i> = 23	42,98 (17,65) <i>N</i> = 129	61,84 (28,94) <i>N</i> = 79	37,92 (26,85) <i>N</i> = 39	74,91 (34,74) <i>N</i> = 64	104,96 (39,30) <i>N</i> = 43	$X^2(6) = 187,60,$ $p < 0,001$
CSF Ratio A β 42/ p-Tau-181, Median (IQR) <i>N</i> = 63	20,11 (4,71) <i>N</i> = 63	11,28 (5,83) <i>N</i> = 23	21,37 (5,01) <i>N</i> = 129	7,92 (5,75) <i>N</i> = 79	18,95 (5,97) <i>N</i> = 39	5,23 (3,21) <i>N</i> = 64	3,56 (2,07) <i>N</i> = 43	$X^2(6) = 336,35,$ $p < 0,001$

* Anmerkung: Hier wurde ein Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest gerechnet.

Die Patienten innerhalb der Gruppe SCD bzw. MCI waren bei auffälligem A β -Status signifikant älter. Innerhalb der Gruppe CU lag kein signifikanter Altersunterschied zwischen Patienten mit auffälligem und unauffälligem A β -Status vor. Ebenso lagen keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen CU A β -positiver und SCD A β -positiver Patienten bzw. zwischen den Gruppen SCD A β -positiver und MCI A β -positiver Patienten vor (siehe **Tabelle 15**).

Tabelle 15

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen Alter, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Gruppenvergleich	p-Wert
CU Aβ – vs. CU Aβ +	1,000
SCD Aβ – vs. SCD Aβ +	< 0,001
MCI Aβ – vs. MCI Aβ +	0,008
CU Aβ + vs. SCD Aβ + (Stadium 1 vs. Stadium 2)	0,099
SCD Aβ + vs. MCI Aβ + (Stadium 2 vs. Stadium 3)	1,000

In Bezug auf die Bildungsjahre zeigen sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Primärdiagnose-Gruppen mit unterschiedlichem Amyloid- β -Status und ebenso nicht im Vergleich von Stadium 1 mit Stadium 2, jedoch aber im Vergleich der Gruppen SCD A β + und MCI A β +. So wiesen Patienten im Stadium 2 signifikant mehr Bildungsjahre auf als Patienten im Stadium 3 (siehe **Tabelle 16**).

Tabelle 16

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen Bildungsjahre, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Gruppenvergleich	p-Wert
CU Aβ – vs. CU Aβ +	1,000
SCD Aβ – vs. SCD Aβ +	1,000
MCI Aβ – vs. MCI Aβ +	0,351
CU Aβ + vs. SCD Aβ + (Stadium 1 vs. Stadium 2)	1,000
SCD Aβ + vs. MCI Aβ + (Stadium 2 vs. Stadium 3)	0,020

Bei der MMSE erzielten Patienten innerhalb der Primärdiagnose-Gruppen CU und SCD keinen signifikant unterschiedlichen Score. Auch Patienten der Gruppen CU A β -positiv und SCD A β -positiv unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Dagegen zeigten sich signifikante Unterschiede innerhalb der Primärdiagnose-Gruppe MCI und im Vergleich der Stadien 2 und 3, wobei Amyloid-positive MCI-Patienten einen signifikant geringeren MMSE-Score erzielten als Amyloid-negative MCI-Patienten und auch als Amyloid-positive SCD-Patienten (siehe **Tabelle 17**).

Tabelle 17

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen MMSE-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Gruppenvergleich	p-Wert
CU Aβ – vs. CU Aβ +	1,000
SCD Aβ – vs. SCD Aβ +	1,000
MCI Aβ – vs. MCI Aβ +	0,045
CU Aβ + vs. SCD Aβ + (Stadium 1 vs. Stadium 2)	1,000
SCD Aβ + vs. MCI Aβ + (Stadium 2 vs. Stadium 3)	< 0,001

Beim CDR erzielten die Patienten innerhalb der Primärdiagnose-Gruppen CU, SCD und MCI keinen signifikant unterschiedlichen Score. Auch Patienten der Gruppen CU A β -positiv und SCD A β -positiv unterschieden sich nicht voneinander. Allerdings erzielten A β -positive MCI-Patienten signifikant höhere Scores als A β -positive SCD-Patienten SCD (siehe **Tabelle 18**). Bei dieser Auswertung ist zu beachten, dass für 6 Patienten kein CDR-Score angegeben war (1x SCD A β -, 2x SCD A β +, 1x MCI A β -, 2x MCI A β +).

Tabelle 18

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CDR-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Gruppenvergleich	p-Wert
CU Aβ - vs. CU Aβ +	1,000
SCD Aβ - vs. SCD Aβ +	0,555
MCI Aβ - vs. MCI Aβ +	1,000
CU Aβ + vs. SCD Aβ + (Stadium 1 vs. Stadium 2)	0,112
SCD Aβ + vs. MCI Aβ + (Stadium 2 vs. Stadium 3)	< 0,001

Auch beim PACC-5 erzielten die Patienten innerhalb der Primärdiagnose-Gruppen keinen signifikant unterschiedlichen Score und auch hier unterschieden sich Patienten der Gruppen CU A β -positiv und SCD A β -positiv nicht voneinander. Allerdings schnitten Amyloid- β -positive MCI-Patienten signifikant schlechter ab als Amyloid- β -positive SCD-Patienten (siehe **Tabelle 19**).

Bei dieser Auswertung ist zu beachten, dass für 28 Patienten kein PACC-5-Score angegeben war (2x SCD A β -, 1x SCD A β +, 2x MCI A β -, 3x MCI A β +, 20x AD).

Tabelle 19

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen PACC-5-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Gruppenvergleich	p-Wert
CU A β – vs. CU A β +	0,590
SCD A β – vs. SCD A β +	0,102
MCI A β – vs. MCI A β +	0,390
CU A β + vs. SCD A β + (Stadium 1 vs. Stadium 2)	0,940
SCD A β + vs. MCI A β + (Stadium 2 vs. Stadium 3)	< 0,001

Bezüglich des APOE-Status zeigte sich Folgendes: Bei positivem Amyloid- β -Status wies prozentual ein größerer Teil der Patienten auch eine APOE- ϵ 4-Positivität auf. Dies ist bei allen Gruppen zu beobachten. Hierbei ist zu beachten, dass für einen Patienten (aus der Gruppe MCI A β -) kein APOE-Status zur Verfügung stand.

Im Folgenden werden Gruppenunterschiede auf Basis von weiteren bekannten Liquorparametern untersucht. Diese Ergebnisse wurden mit den klinischen Patientendaten zur Verfügung gestellt und nicht selbst erhoben.

Da es sich bei der Ratio Amyloid- β -42/ Amyloid- β -40 um das Kriterium handelt, auf Grundlage dessen die Gruppeneinteilung in Amyloid-positiv bzw. Amyloid-negativ erfolgte, wurden diese Parameter hier nicht gesondert untersucht.

Bezüglich des Liquorparameters Gesamt-Tau zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Primärdiagnose-Gruppe CU, jedoch ließen sich signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen SCD und MCI nachweisen, wobei jeweils die Amyloid- β -positive Gruppe eine höhere Gesamt-Tau-Konzentration im Liquor zeigte. Patienten der Gruppen CU A β -positiv und SCD A β -positiv unterschieden sich nicht signifikant voneinander, allerdings aber die Gruppen SCD A β -positiv und MCI A β -positiv, wobei die Gruppe der MCI-Patienten eine höhere Gesamt-Tau-Konzentration aufwies (siehe **Tabelle 20**).

Tabelle 20

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF-Gesamt-Tau, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Gruppenvergleich	p-Wert
CU Aβ – vs. CU Aβ +	0,421
SCD Aβ – vs. SCD Aβ +	< 0,001
MCI Aβ – vs. MCI Aβ +	< 0,001
CU Aβ + vs. SCD Aβ + (Stadium 1 vs. Stadium 2)	1,000
SCD Aβ + vs. MCI Aβ + (Stadium 2 vs. Stadium 3)	0,035

Auch bei Betrachtung des Liquorparameters Phospho-Tau-181 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppe CU, jedoch ließen sich signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen SCD und MCI nachweisen, wobei die Phospho-Tau-181-Konzentrationen jeweils bei der Amyloid- β -positiven Gruppe höher waren. Patienten der Gruppen CU A β -positiv und SCD A β -positiv unterschieden sich nicht signifikant voneinander, jedoch aber die Gruppen SCD A β -positiv und MCI A β -positiv mit höheren Phospho-Tau-181-Konzentrationen bei der Gruppe der MCI-Patienten (siehe **Tabelle 21**).

Tabelle 21

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF Phospho-Tau-181, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Gruppenvergleich	p-Wert
CU Aβ – vs. CU Aβ +	0,585
SCD Aβ – vs. SCD Aβ +	< 0,001
MCI Aβ – vs. MCI Aβ +	< 0,001
CU Aβ + vs. SCD Aβ + (Stadium 1 vs. Stadium 2)	0,800
SCD Aβ + vs. MCI Aβ + (Stadium 2 vs. Stadium 3)	0,036

3.2.4 Auswertung der Plasma-NfL-Konzentrationen nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Die folgende Auswertung basiert auf den selbstgemessenen Plasma-NfL-Konzentrationen sowie den angegebenen Patienteninformationen und dem Amyloid- β -Status (positiv bzw. negativ). Lediglich für einen Patienten aus der Gruppe AD stand keine Plasma-NfL-Konzentration zur Verfügung. Die mediane NfL-Konzentration lag für die CU-Patienten bei 10,44 pg/ml (A β -negativ) bzw. 12,52 pg/ml (A β -positiv), für die SCD-Patienten bei 11,99 pg/ml (A β -negativ) bzw. 14,62 pg/ml (A β -positiv), für MCI-Patienten bei 16,64 pg/ml (A β -negativ) bzw. 18,62 pg/ml (A β -positiv) und für AD-Patienten bei 20,59 pg/ml.

Ein Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass signifikante Gruppenunterschiede bei der gemessenen Plasma-NfL-Konzentration vorliegen (siehe **Abbildung 13**).

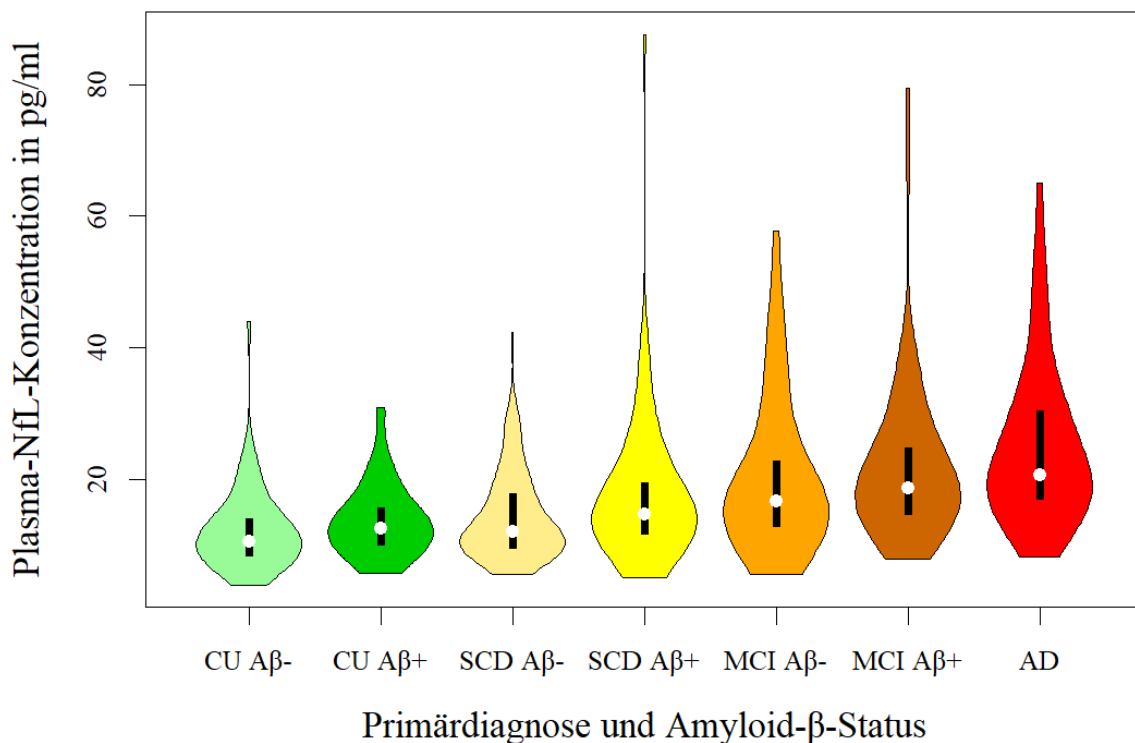


Abbildung 13: Violinplots: Plasma-NfL-Konzentration nach Primärdiagnose und Amyloidstatus

X-Achse: Aufschlüsselung nach Primärdiagnose (CU = Cognitively Unimpaired, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer's Disease) und Amyloid-β-Status (auf Grundlage der Ratio Amyloid-β-42/ Amyloid-β-40 mit Cut-off $\leq 0,08$; Amyloid-β-positiv: $\leq 0,08$; Amyloid-β-negativ: $> 0,08$). Weiße Punkte repräsentieren den Median, schwarze Balken den Interquartilsabstand.

Post hoc wurden ebenfalls paarweise Dunn-Tests gerechnet und Bonferroni-korrigiert. Diese erbrachten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen CU und MCI bei Amyloid-β-Positivität bzw. -Negativität. Auch Patienten der Gruppen CU Aβ-positiv und SCD Aβ-positiv unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Jedoch ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen SCD Aβ-positiv und MCI Aβ-positiv sowie innerhalb der Primärdiagnosegruppe der SCD-Patienten nachweisen, wobei im ersten Vergleich MCI-Aβ-positive Patienten einen signifikant höheren NfL-Wert aufwiesen als SCD-Aβ-positive, und im zweiten Vergleich SCD-Aβ-positive Patienten einen höheren Wert als SCD-Aβ-negative (siehe **Tabelle 22**).

Tabelle 22

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen Plasma-NfL-Konzentration, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

Gruppenvergleich	p-Wert
CU Aβ – vs. CU Aβ +	1,000
SCD Aβ – vs. SCD Aβ +	0,043
MCI Aβ – vs. MCI Aβ +	0,760
CU Aβ + vs. SCD Aβ + (Stadium 1 vs. Stadium 2)	0,465
SCD Aβ + vs. MCI Aβ + (Stadium 2 vs. Stadium 3)	0,013

3.3 Longitudinale Daten

3.3.1 Entwicklung der Plasma-NfL-Werte aufgeschlüsselt nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status im Liquor

Zusätzlich zur Baseline-Visite wurden die Plasma-NfL-Werte im zeitlichen Verlauf über mehrere Visiten hinweg betrachtet, wofür die teilnehmenden Patienten im jährlichen Intervall zur Visite in die jeweiligen Zentren geladen wurden. Es wurde ein Linear Mixed Effects-Modell aufgestellt, das die Plasma-NfL-Konzentration der Patienten in den Gruppen CU, SCD und MCI, stratifiziert nach Amyloid- β -Status im Zeitverlauf schätzt. Dabei wurden zusätzlich das Alter, das Geschlecht der Patienten und die Interaktion zwischen Zeit und Diagnosestadium als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Aus den Ergebnissen erfolgte eine Modellschätzung (siehe **Abbildung 14**).

Bei der Gruppe CU mit negativem Amyloid- β -Status zeigte sich ein jährlicher Anstieg der Plasma-NfL-Konzentration um 0,45 pg/ml. Bei SCD-Patienten mit negativem Amyloid- β -Status betrug der Anstieg der Plasma-NfL-Konzentration jährlich 0,89 pg/ml und bei der Gruppe der MCI-Patienten 0,98 pg/ml.

Bei Betrachtung der Amyloid-positiven Patienten zeigte sich für die Gruppe CU ein jährlicher Anstieg der Plasma-NfL-Konzentration von 1,22 pg/ml, für die Gruppe SCD 1,40 pg/ml und für die Gruppe MCI 1,54 pg/ml.

Deskriptiv zeigten sich also jeweils raschere Anstiege der Plasma-NfL-Konzentration je fortgeschrittener die Primärdiagnose war. Ebenso zeigte sich ein schnellerer Anstieg der Konzentration innerhalb der Gruppen bei positivem Amyloid- β -Status im Vergleich zu negativem Amyloid- β -Status.

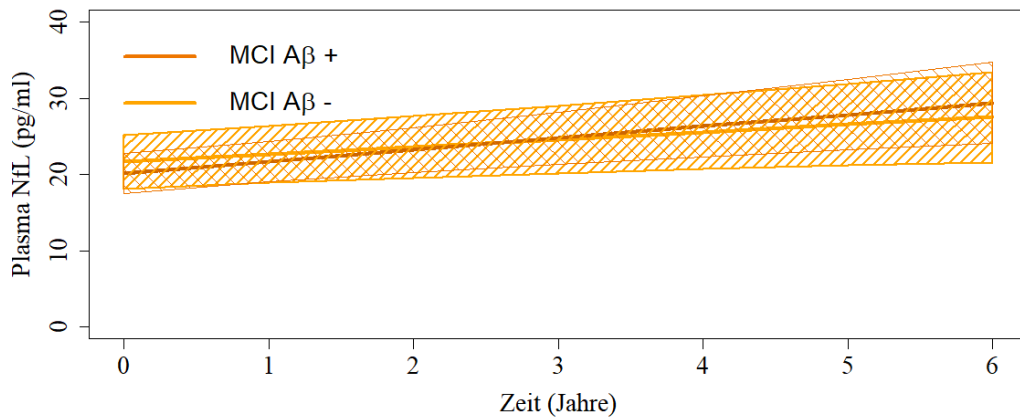
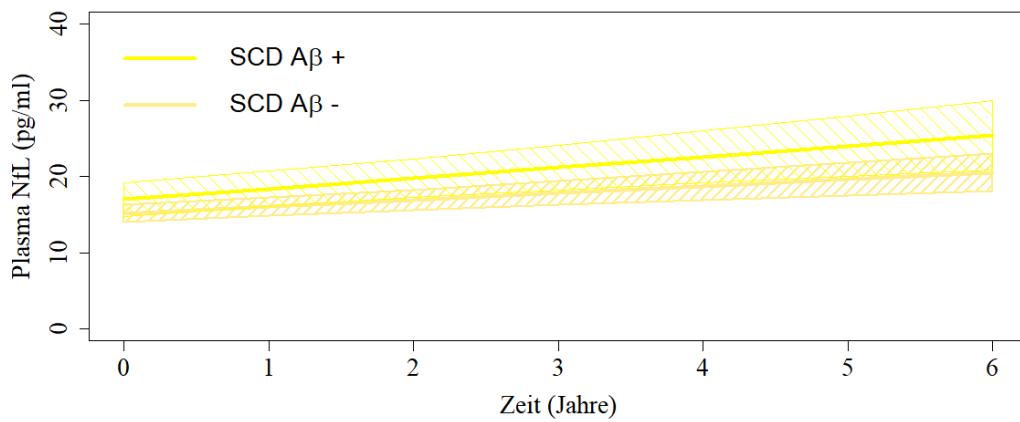
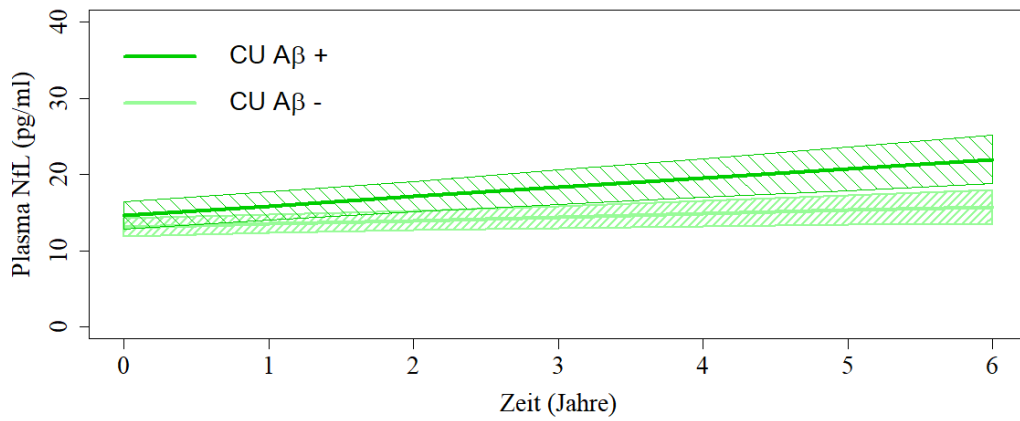


Abbildung 14: Modellschätzung der NfL-Konzentration im Zeitverlauf

Stratifizierung nach Primärdiagnose (CU = Cognitively Unimpaired, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment) und Amyloid- β -Status (auf Grundlage der Ratio Amyloid- β -42/ Amyloid- β -40 mit Cut-off $\leq 0,08$; Amyloid- β -positiv: $\leq 0,08$; Amyloid- β -negativ: $> 0,08$). Schraffierte Flächen geben 95 %-Konfidenzintervalle an.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und inhaltliche Diskussion

Ziel dieser Studie war es, insbesondere die Gruppe der SCD-Patienten näher zu erforschen, welche kein neuropsychologisch objektivierbares Defizit aufwiesen, sich jedoch aufgrund subjektiv empfundener kognitiver Beeinträchtigungen (SCD) in Gedächtnisambulanzen vorgestellt hatten. Im Forschungskontext werden Patienten mit dieser Symptomatik dem präklinischen Stadium 2 auf dem so genannten Alzheimerkontinuum zugeordnet, sofern eine Amyloidpathologie nachgewiesen werden kann. Dieses Stadium könnte ein wertvolles Zeitfenster für frühtherapeutische Interventionen bieten, sollte es sich in der klinischen Praxis etablieren und diagnostisch abgrenzbar sein (siehe Kapitel 1.1.5). Da es jedoch insbesondere im Bereich der blutbasierten Biomarker von SCD-Patienten noch wenig Evidenz gibt, lag das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Untersuchung der verschiedenen Stadien hinsichtlich ihrer NfL-Biomarker-Profile mit dem Ziel, zu überprüfen, ob die Gruppe der SCD-Patienten ein molekular eigenständiges Stadium auf dem Alzheimerkontinuum bildet, das sich insbesondere von gesunden Personen und der MCI-Gruppe abgrenzt.

Zur Untersuchung der Fragestellungen erfolgte zunächst die Charakterisierung der SCD-Patienten in demographischen und testpsychologischen Aspekten, zunächst unabhängig ihres Amyloidstatus, im Weiteren dann auch aufgeschlüsselt nach Vorhandensein einer Amyloidpathologie. Im nächsten Schritt wurden Unterschiede von bereits etablierten, liquorbasierten Biomarkern zwischen den definierten Diagnosegruppen untersucht.

Den Hauptteil dieser Arbeit stellt der Vergleich der Plasma-NfL-Konzentrationen der unterschiedlichen Patientengruppen dar, wobei diese ebenfalls zunächst aufgeschlüsselt nach klinischen Diagnosegruppen betrachtet wurden und im Weiteren eine zusätzliche Unterteilung nach Amyloidstatus vorgenommen wurde.

Im letzten Schritt wurde untersucht, wie sich die Plasma-NfL-Konzentrationen der einzelnen Gruppen im longitudinalen Verlauf, über mehrere Jahre hinweg betrachtet, verhielten.

4.1.1 Demographische und testpsychologische Charakteristika

Die erste Fragestellung zielte darauf ab, zu untersuchen, wie sich SCD-Patienten in demographischen und testpsychologischen Aspekten von Patienten anderer Diagnosegruppen, insbesondere verglichen mit CU- und MCI-Patienten unterscheiden.

Aus dieser Untersuchung lassen sich folgende Ergebnisse zusammenfassen: Das mediane Alter der Patienten war signifikant höher, je fortgeschrittener ihre Primärdiagnose war. So lag das mediane Alter eines AD-Patienten bei 75,83, das eines MCI-Patienten bei 73,57, das eines SCD-Patienten bei 71,67 und das eines CU-Patienten bei 68,65 Jahren. Alle Gruppen unterschieden sich im Hinblick auf die Variable Alter signifikant voneinander. Deskriptiv lässt sich bezüglich der Geschlechterverteilung festhalten, dass in den Gruppen CU und AD prozentual mehr Personen dem weiblichen Geschlecht angehörten (57,67 % bzw. 58,18 %), in den Gruppen SCD und MCI mehr dem männlichen Geschlecht (53,99 % bzw. 56,57 %). Bei Betrachtung des Bildungsstandes wiesen AD-Patienten signifikant weniger Bildungsjahre auf (im Median 13 Jahre) als Patienten der Gruppen CU, SCD und MCI. Außerdem zeigte sich, dass Patienten der Gruppe MCI eine signifikant kürzere Bildungsdauer hatten als Patienten der Gruppe SCD. Die anderen Gruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant voneinander.

In allen neuropsychologischen Testungen (MMSE, CDR und PACC-5) schnitten Patienten desto schlechter ab, je fortgeschrittener ihre Primärdiagnose war. Bei der MMSE beispielsweise erzielten AD-Patienten im Median 23 Punkte, MCI-Patienten 28 Punkte, SCD-Patienten und CU-Patienten 30 Punkte.

Bezüglich des APOE-Status ließ sich inferenzstatistisch ein Zusammenhang zwischen APOE- ϵ 4-Positivität und Primärdiagnose nachweisen. So war bei Patienten mit fortgeschrittener Primärdiagnose der prozentuale Anteil an APOE- ϵ 4-positiven Patienten höher, bei AD-Patienten lag dieser Anteil bei 65,45 %, bei MCI-Patienten bei 47,13 %, bei SCD-Patienten bei 32,63 % und bei CU-Patienten bei 21,50 %.

Hinsichtlich der demographischen und testpsychologischen Charakteristika lässt sich bezugnehmend auf die Eingangsfrage also zusammenfassen, dass sich für nahezu alle Variablen signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der SCD-Patienten und den anderen Gruppen zeigten. Interessanterweise ließen sich in den testpsychologischen

Untersuchungen (MMSE, CDR und PACC-5) bereits signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen CU und SCD erkennen, wenngleich die medianen Werte sich nicht oder nicht stark voneinander unterscheiden.

Der Zusammenhang zwischen höherem Alter und ungünstigerer Primärdiagnose unterstützt die Annahme, dass das fortschreitende Alter einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung der Alzheimererkrankung darstellt, wie bereits vielfach vorbeschrieben ("2022 Alzheimer's disease facts and figures," 2022; Brookmeyer et al., 2007). Hierdurch erklärt sich in Anbetracht des demographischen Wandels auch die stark steigende Prävalenz der Alzheimererkrankung. Zu berücksichtigen ist allerdings für die nachfolgende Interpretation der NfL-Messungen, dass NfL bekanntermaßen nicht nur mit fortschreitender Diagnose auf dem Alzheimerkontinuum, sondern auch physiologisch im Rahmen des Alterungsprozesses ansteigt (Bornhorst et al., 2022).

Bei den Unterschieden in Bezug auf die Bildungsjahre ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass Personen mit fortgeschrittenen Diagnosen zudem auch älter waren. Denkbar ist hier, dass jüngere Patienten aufgrund des gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Wandels in der Zeit nach dem zweiten Weltkrieg bessere Bildungschancen hatten als ältere Patienten. Ein kausaler Rückschluss auf kürzere Bildungsdauer als Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimererkrankung kann daher an dieser Stelle nicht unbedingt gezogen werden. Eine geringere Bildungsdauer wird in der Literatur jedoch, unabhängig von den vorliegenden Ergebnissen, als Risikofaktor für Alzheimer beschrieben und eine längere Bildungsdauer als protektiver Faktor. Xu und Kollegen untersuchten in einer Metaanalyse den Zusammenhang zwischen Bildungsdauer und Demenzen und konnten in einer quantitativen Analyse zeigen, dass das Demenzrisiko um 7 % pro zusätzlichem Bildungsjahr reduziert wird (Xu et al., 2016).

Ebenso gilt es als erwiesen, dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimererkrankung darstellt (Riedel et al., 2016). So finden sich auch in der untersuchten DELCODE-Kohorte prozentual mehr Frauen als Männer mit Alzheimerdiagnose.

In den neuropsychologischen Einzeltestungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen CU und SCD. Das Definitionskriterium für die Gruppenzuteilung SCD setzt eigentlich ein normales Abschneiden von maximal $-1,5$

Standardabweichungen in der CERAD-Testbatterie voraus. Die oben berichteten Tests sind Teiltests der CERAD-Testbatterie. Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass die Patienten in beiden Gruppen im Median den Maximalwert bei der MMSE und Minimalwert beim CDR erreicht haben. Diese Beobachtung ist also am ehesten auf Boden- beziehungsweise Deckeneffekte zurückzuführen. Bei der MMSE deckt sich diese Annahme mit der Literatur. Dieser Test diskriminiert besser im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium als in den frühen Stadien (Pavel et al., 2022). Der CDR-Score hat den Anspruch, gut zwischen MCI und AD zu diskriminieren (O'Bryant et al., 2010). Dieser ist somit auch nicht für eine Unterscheidung zwischen den Gruppen CU und SCD ausgelegt. Trotz statistischer Signifikanz ist hier also durchaus wahrscheinlich, dass kein klinisch relevanter Unterschied der kognitiven Fähigkeiten zwischen den Gruppen CU und SCD vorlag.

Der prozentuale Anteil an APOE- ϵ 4-positiven Alzheimerpatienten von circa 60 % deckt sich mit der Literatur (Riedel et al., 2016). Farrer und Kollegen untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse den Zusammenhang zwischen dem APOE-Genotyp und der Alzheimererkrankung und konnten zeigen, dass das Vorhandensein eines APOE- ϵ 4-Allels einen wichtigen geschlechterunabhängigen Risikofaktor der Alzheimererkrankung für alle ethnischen und Altersgruppen darstellt (Farrer et al., 1997). Interessant ist bei Betrachtung der vorliegenden Daten der höhere prozentuale Anteil an APOE- ϵ 4-positiven Patienten in der Gruppe SCD im Vergleich zur Gruppe CU (32,63 % versus 21,50 %). Dies unterstützt die Annahme, dass es sich bei der Gruppe der SCD-Patienten um eine Risikogruppe für die Entwicklung einer Alzheimererkrankung handelt und schafft eine Abgrenzung zur CU-Gruppe. Li und Kollegen konnten bereits im Rahmen einer Metaanalyse zeigen, dass APOE- ϵ 4-Positivität einen Risikofaktor für die Konversion von SCD zu Demenzerkrankungen darstellt (Li et al., 2023).

4.1.2 Liquorbasierte Biomarker der Diagnosegruppen

Die zweite Fragestellung zielte darauf ab, zu untersuchen, welche Unterschiede sich im Hinblick auf bereits etablierte liquorbasierte Biomarker zwischen den Diagnosegruppen, insbesondere bei Betrachtung der Gruppen SCD vs. CU und SCD vs. MCI zeigen.

Betrachtet man die Liquorbiomarker bzw. Biomarker-Verhältnisse Amyloid- β -42, Amyloid- β -42/ Amyloid- β -40, Gesamt-Tau, Phospho-Tau-181 und Amyloid- β -42/ Phospho-Tau-181 der Primärdiagnose-Gruppen lässt sich zusammenfassen, dass die Konzentrationen von SCD über MCI bis zu AD anstiegen und die Verhältnisse entsprechend abnahmen. Allerdings konnte jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Konzentrationen der CU-Patienten und der SCD-Patienten festgestellt werden. Zwischen SCD-Patienten und MCI-Patienten dagegen, zeigten sich jeweils signifikante Unterschiede.

Es handelt sich bei den untersuchten Biomarkern um etablierte CSF-Biomarker in der Alzheimer-Diagnostik und Differentialdiagnostik (Blennow & Zetterberg, 2018; Olsson et al., 2016). Dass CSF-Biomarker-Alterationen bei MCI-Patienten einen unabhängigen Risikofaktor für eine Progression zur Alzheimererkrankung darstellen, konnten Hansson und Kollegen bereits 2006 zeigen. Laut deren Untersuchungsergebnissen kann die Kombination aus Gesamt-Tau und Amyloid- β -42 im Liquor mit hoher Sensitivität und Spezifität eine beginnende Alzheimererkrankung bei MCI-Patienten vorhersagen. Außerdem zeigten sie auf, dass die Liquor-Konzentrationen von Gesamt-Tau, Phospho-Tau-181 sowie Amyloid- β -42 bei MCI-Patienten eine starke Assoziation mit dem späteren Entwickeln einer Alzheimererkrankung besitzen (Hansson et al., 2006).

Wojdala und Kollegen haben ebenfalls Liquorbiomarker bei gesunden Probanden sowie Patienten in verschiedenen Stadien des Alzheimerkontinuums (präklinisches Stadium, MCI und AD) untersucht. Sie konnten zeigen, dass die CSF-Biomarker eine Differenzierung zwischen gesunden Kontrollen und den Stadien MCI und AD erlaubten. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, wo keine Differenzierung zwischen CU und SCD gelang, konnten in der Untersuchung von Wojdala und Kollegen Phospho-Tau-181, Gesamt-Tau sowie die Ratio von Amyloid- β -42/40 zwischen gesunden Probanden und dem präklinischen Stadium unterscheiden (Wojdala et al., 2023).

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich zusammenfassend ableiten, dass die etablierten Liquor-Biomarker nicht ausreichend diskriminieren und es zur eindeutigen Identifizierung der SCD-Gruppe weitere Biomarker benötigt, wenn man die Diagnosegruppen lediglich auf Grundlage ihrer Klinik und ihres testpsychologischen Abschneidens definiert.

4.1.3 Plasma-NfL bei SCD-Patienten

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie lag auf dem Vergleich der Plasma-NfL-Konzentrationen zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen. Hierbei sollte der Fokus auf die Gruppe der SCD-Patienten und deren Abgrenzung zur CU-beziehungsweise MCI-Gruppe gelegt werden, um zu identifizieren, ob es sich bei SCD um ein eigenständiges, präklinisches Stadium handelt. Darüber hinaus galt es zu beantworten, ob sich Plasma-NfL im Vergleich zu anderen CSF- und Blut-Biomarkern als Biomarker eignet, eine sich entwickelnde Alzheimer-Krankheit zu detektieren und zwischen unterschiedlichen klinischen Stadien dieser zu diskriminieren.

Folgende Ergebnisse lassen sich aus dieser Untersuchung zusammenfassen:

Die gemessene Plasma-NfL-Konzentration nahm, stratifiziert nach Primärdiagnose, mit fortschreitender Diagnose von SCD über MCI bis AD stetig zu. Die Medianwerte der NfL-Konzentrationen lagen bei 11,77 pg/ml (CU), 14,09 pg/ml (SCD), 17,86 pg/ml (MCI) und 21,39 pg/ml (AD). Zwischen allen Diagnosegruppen (CU, SCD, MCI, AD) lagen signifikante Gruppenunterschiede vor. Insbesondere war die mediane NfL-Konzentration der SCD-Patienten signifikant höher als die der CU-Patienten, sodass der Biomarker Plasma-NfL in unserer Kohorte zwischen diesen beiden Gruppen diskriminieren kann. Verglichen mit den etablierten liquorbasierten Biomarkern zeigte sich nur bei der Konzentration von Plasma-NfL, nicht aber bei den CSF-Biomarkern (Amyloid- β -42, Amyloid- β -42/ Amyloid- β -40, Gesamt-Tau, Phospho-Tau-181 und Amyloid- β -42/ Phospho-Tau-181) zwischen den Gruppen SCD und CU ein signifikanter Unterschied. Durch Plasma-NfL lässt sich also der subjektive Eindruck der Patienten von kognitiver Einschränkung laborchemisch objektivieren, wohingegen dies durch die Liquordiagnostik der anderen Biomarker in der vorliegenden Studie nicht gelang. Auch die Abgrenzung zwischen der SCD- und der MCI-Gruppe gelang durch Plasma-NfL in dieser Studie.

Zusammenfassend unterstützen diese Ergebnisse einerseits die Theorie, dass die SCD-Gruppe ein eigenständiges und abgrenzbares Krankheitsstadium bildet, das sich zwischen den Gruppen CU und MCI befindet und sich sowohl in die eine als auch in die andere Richtung unter Zuhilfenahme geeigneter Biomarker abgrenzen lässt. Andererseits

bestärken diese Ergebnisse die Verwendung von NfL als blutbasierten Biomarker in der Diagnostik der präklinischen Alzheimer-Krankheit.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützend, berichteten auch Mazzeo und Kollegen einen signifikanten Unterschied der Plasma-NfL-Konzentrationen zwischen den Gruppen SCD, MCI und AD als Ergebnis ihrer Untersuchungen (Mazzeo et al., 2024). Eine gesunde Kontrollgruppe wurde in deren Studie jedoch nicht miteinbezogen. Betrachtet man die beiden für die vorliegende Fragestellung relevanten Stadien CU und SCD, vermögen viele andere Biomarker im Gegensatz zu Plasma-NfL eine Differenzierung laut Literatur nicht. Müller und Kollegen haben beispielsweise die Gesamt-Tau-Konzentrationen der DELCODE-Kohorte untersucht und konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen SCD und CU feststellen (Müller et al., 2017). Huang und Kollegen haben ebenfalls Plasma-Biomarker in unterschiedlichen Stadien des Alzheimerkontinuums untersucht (Amyloid- β -40, Amyloid- β -42, Amyloid- β -42/ Amyloid- β -40, Gesamt-Tau, Phospho-Tau-181). Dabei stellten sie ebenfalls keinen Unterschied zwischen kognitiv unbeeinträchtigten Personen und Personen mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung fest (Huang et al., 2024).

4.1.4 Zusammenhang zwischen Amyloid- β -Status und NfL-Konzentration

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob der Amyloid- β -Status einen Einfluss auf die Plasma-NfL-Konzentration und die Leistung in neuropsychologischen Testungen in den unterschiedlichen Diagnosegruppen hat. Besonderes Interesse galt hier die Amyloid- β -positiven Patienten der Gruppen CU, SCD und MCI, da diese den Stadien 1,2 und 3 des Alzheimerkontinuums nach NIA-AA entsprechen (siehe Kapitel 1.1.5).

Die Untersuchung erbrachte zusammengefasst folgende Ergebnisse:

SCD A β -positive- bzw. MCI A β -positive-Patienten waren signifikant älter als SCD A β -negative bzw. MCI A β -negative Patienten, was bei der Interpretation der NfL-Messergebnisse aufgrund des physiologischen NfL-Anstiegs mit zunehmendem Alter berücksichtigt werden muss. Die Vergleiche der Stadien 1 und 2 (CU A β + und SCD A β +) sowie der Stadien 2 und 3 (SCD A β + vs. MCI A β +) erbrachten keine signifikanten Altersunterschiede.

Die Bildungsjahre der verglichenen Gruppen unterschieden sich lediglich zwischen Stadium 2 und Stadium 3 signifikant.

Der Amyloid- β -Status hatte innerhalb der Diagnosegruppen bis auf eine Ausnahme keine Auswirkung auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen (MMSE, CDR, PACC-5). Selbiges gilt für den Vergleich der im Hinblick auf die Forschungsfrage besonders interessanten Gruppen CU A β -positiv und SCD A β -positiv. Allerdings erzielten Patienten der Gruppen SCD A β -positiv bei allen Testungen erwartungsgemäß bessere Ergebnisse als Patienten der Gruppe MCI A β -positiv. Dies deckt sich mit den Definitionskriterien der Gruppen, die vorgeben, dass SCD-Patienten kein testpsychologisch objektivierbares Defizit im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen dürfen, wohingegen dies bei MCI-Patienten der Fall sein sollte.

Visser und Kollegen untersuchten ebenfalls Patienten mit SCD und MCI und unterschieden bei der MCI-Gruppe noch zusätzlich zwischen einem nicht-amnestischen Stadium und einem amnestischen Stadium. Die weitere Einteilung in ein Biomarker-Risikoprofil erfolgte auf Basis einer Liquordiagnostik, die das Verhältnis von Amyloid- β -42 zu Gesamt-Tau bestimmte. Sie konnten zeigen, dass ein auffälliges CSF-Profil bei Patienten in den beiden MCI-Stadien mit einem schlechteren Abschneiden in der neuropsychologischen Testung, unter anderem der MMSE, assoziiert war (Visser et al., 2009). Die in der vorliegenden Studie verwendete Stratifizierung nach Amyloid- β -Status konnte diesen Effekt bei MCI-Patienten ebenfalls grenzwertig in der MMSE zeigen, nicht jedoch in den anderen neuropsychologischen Testungen.

Bei Patienten in den Gruppen SCD und MCI waren die Gesamt-Tau- und Phospho-Tau-181-Werte erhöht, wenn ein auffälliger Amyloid- β -Status vorlag. Das Vorhandensein der zweiten pathologischen Alzheimer-Komponente unterstützt erneut die Hypothese, dass neben MCI auch das Stadium SCD eine eigenständige Vorstufe der Alzheimererkrankung darstellt. Nach Jack und Kollegen sind für die finale Diagnosestellung einer Alzheimer-Krankheit der Nachweis von sowohl Amyloid- als auch Taupathologie erforderlich (Jack et al., 2018). Zwischen CU A β -positiven und SCD A β -positiven Patienten gab es in den Konzentrationen der Liquorparameter keine Unterschiede, lediglich beim Vergleich der SCD A β -positiven Patienten mit den MCI A β -positiven Patienten.

In der Plasma-NfL-Konzentration zeigte sich innerhalb der Gruppen bei zusätzlicher Stratifizierung nach Amyloid- β -Status lediglich ein signifikanter Unterschied innerhalb der SCD-Patienten, während sich CU-Patienten und MCI-Patienten innerhalb ihrer Gruppen nicht voneinander unterschieden. Die mediane NfL-Konzentration lag für die CU-Patienten bei 10,44 pg/ml (A β -negativ) bzw. 12,52 pg/ml (A β -positiv), für die SCD-Patienten bei 11,99 pg/ml (A β -negativ) bzw. 14,62 pg/ml (A β -positiv), für MCI-Patienten bei 16,64 pg/ml (A β -negativ) bzw. 18,62 pg/ml (A β -positiv) und für AD-Patienten bei 20,59 pg/ml.

Die Plasma-NfL-Werte von Amyloid- β -positiven SCD-Patienten waren im Vergleich zu Amyloid- β -positiven CU-Patienten zwar numerisch erhöht, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Diese Befunde deuten tendenziell darauf hin, dass im Stadium SCD bei Amyloid- β -positiven Patienten bereits ein gewisser Grad an axonaler Degeneration stattgefunden hat. Ein eindeutiger Beleg für diesen Zusammenhang lässt sich auf Grundlage der vorliegenden Daten allerdings nicht erbringen.

Ein ähnliches Ergebnis berichten Chatterjee und Kollegen. Auch sie fanden bei Amyloid- β -positiven SCD-Patienten deskriptiv etwas höhere Plasma-NfL-Konzentrationen als bei Amyloid- β -positiven CU-Patienten. Dabei ist allerdings anzumerken, dass sich in dieser Studie sowohl die Definitionen der Amyloid-Positivität als auch die der Stadien von denen in der vorliegenden Studie unterschieden (Chatterjee et al., 2018).

Eine weitere Untersuchung von Chatterjee und Kollegen untersuchte ebenfalls Plasma-NfL bei einer Patientenkohorte in unterschiedlichen Stadien des Alzheimerkontinuums (CU, MCI, AD), stratifiziert nach Amyloid- β -Status. Hier zeigte sich im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied in der Plasma-NfL-Konzentration innerhalb der MCI-Gruppe (Chatterjee et al., 2023). Die Gruppe der SCD-Patienten wurde von den Kollegen nicht untersucht und es ist außerdem zu beachten, dass die Einteilung in Amyloid- β -Positivität bzw. Negativität auf Basis eines PET-Scans erfolgte, während hierfür in unserer Studie Liquor-Biomarker-Messungen herangezogen wurden, sodass sich die unterschiedlichen Ergebnisse auch durch methodische Differenzen erklären könnten.

Patienten in Stadium 3 des Alzheimerkontinuums (MCI A β +) wiesen in der vorliegenden Untersuchung eine signifikant höhere Plasma-NfL-Konzentration auf als Patienten im Stadium 2 (SCD A β).

Zusammenfassend zeigen also sowohl die Liquorbiomarker als auch Plasma-NfL Unterschiede zwischen Stadium 2 (SCD A β +) und Stadium 3 (MCI A β), nicht jedoch zwischen Stadium 1 (CU A β +) und Stadium 2 (SCD A β +). Dies könnte darauf hinweisen, dass sich neurodegenerative Prozesse insbesondere im Übergang von SCD zu MCI verstärken und dort messbar werden.

Betrachtet man in der vorliegenden Studie lediglich die Amyloid- β -positiven Patienten, zeigt sich ab der Gruppe der SCD-Patienten eine sequentielle Erhöhung der NfL-Werte über alle Stadien des Alzheimerkontinuums hinweg, entsprechend Stadium 2 (SCD-A β +), Stadium 3 (MCI-A β +) und Stadium 4 (AD). Dies unterstützt die Hypothese eines kontinuierlichen biologischen Prozesses, der der Entstehung einer Alzheimererkrankung entlang eines klinischen Kontinuums zugrunde liegt. Außerdem bekräftigt dies die Hypothese, dass es sich bei Stadium 2 um ein eigenständiges Stadium auf dem Alzheimerkontinuum handelt, bei dem eine beginnende Neurodegeneration auf Biomarkerebene bereits nachweisbar ist, wenngleich sich in der klinisch-neuropsychologischen Diagnostik noch keine Defizite erkennen lassen.

4.1.5 Plasma-NfL im longitudinalen Verlauf

Zuletzt wurde die Fragestellung adressiert, wie sich die Plasma-NfL-Konzentration im longitudinalen Verlauf, über mehrere Jahre hinweg betrachtet, in den unterschiedlichen Diagnosegruppen entwickelt.

In der longitudinalen Betrachtung zeigte sich deskriptiv ein rascherer Anstieg der Plasma-NfL-Konzentration, je ungünstiger die Primärdiagnose war. Ebenso zeigte sich bei Patienten mit positivem Amyloid- β -Status ein numerisch schnellerer Anstieg der Plasma-NfL-Konzentration verglichen mit Patienten mit negativem Amyloid- β -Status über alle Gruppen hinweg.

Der raschere Anstieg der Plasma-NfL-Konzentration im zeitlichen Verlauf in der Gruppe SCD verglichen mit der Gruppe CU bestätigt die Annahme, dass SCD-Patienten eine Risikogruppe für die zukünftige Entwicklung kognitiver Defizite darstellen und wird

unterstützt durch die Forschungsergebnisse von Koppa und Kollegen, die von klinischer Seite betrachtet bei SCD-Patienten im Vergleich zu CU-Patienten einen schnelleren kognitiven Abbau nachweisen konnten (Koppa et al., 2015).

Auch Chatterjee und Kollegen betrachteten Plasma-NfL und andere Biomarker im longitudinalen Verlauf. Sie konnten bei AD-Patienten im Vergleich zu kognitiv Unbeeinträchtigten einen signifikanten Anstieg von Plasma-NfL innerhalb von 36 Monaten nachweisen, der unabhängig von Alter, Geschlecht, APOE- ϵ 4-Status und Amyloid- β -Status war. Außerdem ergaben ihre Untersuchungen, dass höhere Ausgangswerte von Plasma-NfL bei den Gruppen CU, MCI und AD mit einer zukünftigen Verschlechterung im MMSE vergesellschaftet waren (Chatterjee et al., 2023).

In Zusammenschau aller Ergebnisse der vorliegenden Studie kann die Theorie eines eigenständigen, präklinischen SCD-Stadiums im Entwicklungsprozess einer Alzheimer-Krankheit, wie im Modell der NIA-AA vorgeschlagen, unterstützt werden. Dies wird dadurch belegt, dass sich SCD-Patienten in vielen der untersuchten Aspekte, insbesondere aber bei Betrachtung des Plasma-Biomarkers NfL signifikant von den Gruppen CU und MCI unterscheiden.

NfL scheint auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse ein geeigneter blutbasierter Biomarker zur Stratifizierung verschiedener Stadien einer sich entwickelnden Alzheimererkrankung zu sein, allerdings vermag er nicht zuverlässig zwischen allen Stadien des Alzheimerkontinuums (wie in diesem Fall nicht zwischen Stadium 1 und 2) zu diskriminieren. Da er außerdem nicht spezifisch für die Pathologien der Alzheimer-Krankheit ist, bestünde ein gewisses Risiko für Falsch-Positive Ergebnisse (Fehler 1. Art), wenn NfL als einziger Biomarker zur Stratifizierung verwendet würde. Daher wäre es zur Optimierung der diagnostischen Genauigkeit wünschenswert, ergänzend zu Plasma-NfL weitere, idealerweise Alzheimer-spezifische blutbasierte Biomarker heranzuziehen, da es perspektivisch therapierelevant sein wird, SCD-Patienten als Risikogruppe einer sich entwickelnden Alzheimer-Krankheit zuverlässig und eindeutig zu identifizieren.

4.2 Methodische Diskussion

Bei der Auswertung der Kontrollen fiel ein signifikanter Unterschied in der mittleren gemessenen NfL-Konzentration auf, nachdem zwischen Messtag 31 und Messtag 32 ein Wechsel auf ein Messkit mit einer anderen Lot-Nummer erfolgte. Da zum Zeitpunkt der Messungen die klinischen Daten der Patienten und somit ihre Primärdiagnose vom DZNE noch nicht übermittelt wurde, war die Zuteilung der Patienten auf die Messtage und somit auf die beiden unterschiedlichen Messkits zufällig. Vermutlich wurden dadurch anteilig nicht gleich viele Patienten jeder Gruppe mit einem Messkit mit gleicher Lot-Nummer gemessen, was Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass bei künftigen Studien für alle Messtage Messkits mit derselben Lot-Nummer verwendet werden sollten, um reliable Ergebnisse zu erhalten.

Damit Plasma-NfL-Werte auch in der klinischen Praxis zuverlässig verwendet werden können, muss die Reproduzierbarkeit der Messungen auch bei Kits mit unterschiedlichen Lot-Nummern gewährleistet sein. Ein klinischer Einsatz des in der vorliegenden Studie verwendeten Verfahrens ist somit kritisch zu betrachten, insbesondere, wenn hieraus Therapieentscheidungen resultieren. Hier bedarf es folglich einer Optimierung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei Wechsel von Verbrauchsmaterialien, da letzterer in der routinemäßigen Anwendung im klinischen Alltag unumgänglich sein wird.

Die starke Korrelation zwischen Plasma-NfL und dem bereits besser etablierten CSF-NfL, wie sie bereits in mehreren Studien beschrieben wurde (Alagaratnam et al., 2021), konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden und untermauert die Reliabilität der übrigen Ergebnisse. Aus der starken Korrelation lässt sich ableiten, dass im klinischen Alltag bei Vorhandensein sensitiver und geeigneter Schnelltests perspektivisch eine nicht-invasive NfL-Messung im Blut eine gute Alternative zur invasiven Liquordiagnostik sein könnte. Dies würde eine zuverlässige Diagnostik nicht nur einer breiteren Masse an Patienten zugänglich machen, sondern auch den Diagnoseprozess beschleunigen und vereinfachen. Letzteres ist entscheidend für frühzeitige Therapien, die den Krankheitsverlauf modifizieren können.

Für eine Untersuchung von NfL im Liquor stratifiziert nach Diagnosegruppen und Amyloid-Status und die Bildung von Liquor-Serum-Paaren lagen von zu wenigen Patienten Liquorproben (N = 24) vor, um eine ausreichende statistische Power zu

erreichen. In einer anderen Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass bei Amyloid- β -positiven Patienten mit SCD die Liquor-NfL-Konzentration im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht ist (Sanchez-Benavides et al., 2021). Duits und Kollegen haben Liquor von Patienten mit SCD, MCI und AD untersucht und konnten ebenfalls zeigen, dass die Liquor-NfL-Konzentration bei Amyloid- β -positiven Patienten mit SCD bzw. MCI im Vergleich zu Amyloid- β -negativen Patienten derselben Diagnosegruppen erhöht ist (Duits et al., 2024).

Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Methode zur Erfassung der Plasma-NfL-Konzentrationen ist zum aktuellen Zeitpunkt noch mit einem hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden. So konnten mit dieser Methode täglich nur circa 80 Proben gemessen werden. Dies ist für den klinischen Alltag nicht praktikabel, sodass eine Optimierung der Messmethode stattfinden muss, um eine breitere Anwendung in der Praxis zu ermöglichen.

Abschließend ist positiv hervorzuheben, dass die DELCODE-Studie eine in Deutschland einzigartige Sammlung klinischer, demografischer, laborchemischer und bildgebender Daten von Patienten verschiedener Stadien des Alzheimerkontinuums umfasst und dabei einen besonderen Fokus auf die bislang weniger erforschte Gruppe der SCD-Patienten legt. Darüber hinaus bieten multizentrische Studien wie die DELCODE-Studie entscheidende Vorteile: Neben der größeren Stichprobengröße, die die statistische Power erhöht, ermöglichen sie eine bessere Generalisierbarkeit der Ergebnisse und reduzieren zentrenspezifische Verzerrungen. Insgesamt bietet die DELCODE-Kohorte noch viel Potential für weiterführende Untersuchungen zu Biomarkern entlang des Alzheimerkontinuums.

4.3 Ausblick

Die Entwicklung eines sensitiven Tests, der Biomarker der Alzheimererkrankung im Blutplasma messen kann, erscheint nicht nur aus Patienteninteresse bedeutsam, da eine Blutentnahme im Gegensatz zu einer Lumbalpunktion eine weniger invasive und routinemäßige Intervention darstellt. Insbesondere relevant ist dies bei wiederholt erforderlichen Verlaufskontrollen eines Biomarkers, beispielsweise unter einer Therapie zur Beurteilung des Therapieansprechens. Darüber hinaus kann eine Blutentnahme durch jeden Arzt, so auch beispielsweise durch die Hausärzte der Patienten, niederschwellig und schnell durchgeführt werden und eine Facharztüberweisung ist nicht erforderlich, während eine Lumbalpunktion in der Regel nur durch Fachärzte der Neurologie oder Psychiatrie durchgeführt wird. Die Entwicklung von Blutttests ist daher zum einen ressourcenschonend und zum anderen wird dadurch die Diagnosestellung beschleunigt, was entscheidend in Hinblick auf die Einleitung einer den Krankheitsverlauf-modifizierenden Therapie ist. Erste positive Ergebnisse zu vollautomatisierten Alzheimer-Blutttests an großen Kohorten wurden bereits berichtet (Palmqvist et al., 2023), (Meyer et al., 2024).

Beim in der vorliegenden Studie untersuchten NfL handelt es sich um einen unspezifischen Biomarker, der sich auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen erhöht nachweisen lässt und damit auch anfällig für den Fehler 1. Art ist. Außerdem konnte Plasma-NfL in der vorliegenden Studie nicht zuverlässig zwischen allen Stadien des Alzheimerkontinuums, insbesondere nicht zwischen CU und SCD diskriminieren. Es erscheint daher sinnvoll, ergänzend zu NfL andere, für die Alzheimererkrankung spezifische Biomarker im Blut zu untersuchen. Hier zu erwähnen sind die bereits in zahlreichen Studien untersuchten Phospho-Tau-Isoformen Phospho-Tau-181, wie Phospho-Tau-217, Phospho-Tau-231 und Phospho-Tau-205. Die Arbeitsgruppe um Professor Synofzik befasste sich in einem weiteren Projekt mit der Messung des Biomarkers Phospho-Tau-181 im Plasma von Patienten der DELCODE-Kohorte. Auch wenn die vorliegende Arbeit bereits unterstützende Argumente für die Etablierung des SCD-Stadiums in der klinischen Praxis liefern konnte, bedarf es hier noch weiterer Forschung. Ziel sollte es sein, Risikokonstellationen dieser Patienten für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit zu identifizieren und eine verlässliche Abgrenzung dieser Gruppe zu ermöglichen, aus der sich eine frühzeitige Therapieindikation ableiten lässt.

5 Zusammenfassung

Die Alzheimer-Krankheit stellt in einer älter werdenden Bevölkerung eine zunehmende wirtschaftliche, gesellschaftliche und medizinische Herausforderung dar. Sie ist durch eine fortschreitende Neurodegeneration gekennzeichnet, der die histopathologischen Korrelate von Amyloid- und Taupathologie zugrunde liegen. Derzeit erfolgt die Diagnosestellung meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium, wenn bereits eine alltagsrelevante Neurodegeneration stattgefunden hat. Angesichts neuer, den Krankheitsverlauf modifizierender Therapieoptionen wird es zunehmend relevant, die Krankheit in einem frühen, klinisch inapparenten Stadium zu erkennen.

Für Forschungszwecke hat das NIA-AA ein 6-stufiges Modell eines Alzheimerkontinuums entwickelt, das annimmt, dass der Erkrankung ein kontinuierlicher Prozess der fortschreitenden Neurodegeneration zugrunde liegt, der bereits etliche Jahre beginnt, bevor er in neuropsychologischen Testungen objektivierbar wird. Neben den in der klinischen Praxis etablierten Erkrankungsstadien MCI (objektivierbare leichte kognitive Beeinträchtigung) und Demenz, sieht das Modell ein zusätzliches präklinisches Stadium vor, das eine Patientengruppe umfasst, die subjektive kognitive Beeinträchtigungen erlebt, die nicht objektivierbar sind (SCD). Dieses Stadium befindet sich auf dem Kontinuum zwischen Gesunden (CU) und dem MCI-Stadium und bietet ein potentiell therapeutisches Fenster für die Behandlung mit Medikamenten, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können, bevor alltagsrelevante Defizite entstehen.

In der frühzeitigen Diagnostik der Demenz vom Alzheimerstyp erscheinen in den letzten Jahren insbesondere blutbasierte Biomarker vielversprechend, ob der einfachen, kostengünstigen und wenig invasiven Gewinnung im Vergleich zur invasiven Lumbalpunktion bzw. kostenintensiven bildgebenden Diagnostik, die bis dato Standard sind. Dank technischer Innovationen ist es seit einigen Jahren möglich, geringste Konzentrationen von Biomarkern zu messen, zum Beispiel mit Hilfe der Simoa®-Technologie, die über den Nachweis einzelner Moleküle durch digitale Zählung von Fluoreszenzsignalen in kleinsten Reaktionsgefäßen funktioniert.

Bei Neurofilament Light Chain (NfL) handelt es sich um einen Bestandteil des neuronalen Zytoskeletts, der bei axonaler Schädigung in den Liquor und in geringerer Konzentration auch ins Blut freigesetzt wird und es so vermag, axonale Degeneration

quantitativ abzubilden. Im Liquor bereits bei diversen neurologischen Erkrankungen etabliert, erweist er sich nun auch als vielversprechender Biomarker zur Stratifizierung präklinischer Alzheimerstadien. Der Fokus dieser Studie lag insbesondere auf der weiteren Erforschung des SCD-Stadiums auf Biomarkerebene sowie dessen Abgrenzung zu den Stadien CU und MCI, da es hierzu noch an ausreichender Evidenz fehlt. Es wurden Plasma- und Liquorproben von Patienten der DELCODE-Kohorte auf Basis von Anamnese, neuropsychologischer Testung und Liquordiagnostik im ersten Schritt in Primärdiagnosegruppen (CU, SCD, MCI und AD) und im zweiten Schritt zusätzlich nach Vorhandensein einer Amyloidpathologie eingeteilt und schließlich auf Gruppenunterschiede untersucht. Die untersuchten Aspekte umfassten demographische und testpsychologische Ergebnisse, etablierte liquorbasierte Biomarker und vor allem das mit Hilfe eines Simoa® HD-1 Analyzers gemessene Plasma-NfL. Des Weiteren wurde Plasma-NfL innerhalb der Diagnosegruppen im longitudinalen Verlauf untersucht. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich SCD-Patienten in vielen der untersuchten Aspekte, insbesondere aber bei Betrachtung des Plasma-NfL von den Gruppen CU und MCI signifikant unterschieden, wobei diese Diskriminierung durch die etablierten CSF-Biomarker nicht gelang. Bei Betrachtung lediglich der Amyloid-positiven Patienten zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen SCD und MCI, allerdings lediglich ein numerischer Unterschied zwischen den Gruppen CU und SCD. In der longitudinalen Betrachtung der NfL-Verläufe zeigte sich deskriptiv ein rascherer Anstieg der Plasma-NfL-Konzentration, je ungünstiger die Primärdiagnose war. Insgesamt kann auf Grundlage dieser Ergebnisse die Theorie eines eigenständigen, präklinischen SCD-Stadiums im Entwicklungsprozess einer Alzheimer-Krankheit, wie im Modell der NIA-AA vorgeschlagen, unterstützt werden. NfL scheint ein geeigneter blutblasierter Biomarker zur Stratifizierung verschiedener Stadien einer sich entwickelnden Alzheimererkrankung zu sein, allerdings wäre es zur Optimierung der diagnostischen Genauigkeit wünschenswert, ergänzend zu Plasma-NfL weitere, Alzheimer-spezifische Biomarker heranzuziehen. Darüber hinaus bedarf es weiterer Erforschung des SCD-Stadiums, insbesondere auch im longitudinalen Verlauf, um Risikokonstellationen für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit zu identifizieren und in diesen Fällen frühtherapeutisch intervenieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

- 2022 Alzheimer's disease facts and figures. (2022). *Alzheimers Dement*, 18(4), 700-789. <https://doi.org/10.1002/alz.12638>
- Alagaratnam, J., von Widekind, S., De Francesco, D., Underwood, J., Edison, P., Winston, A., Zetterberg, H., & Fidler, S. (2021). Correlation between CSF and blood neurofilament light chain protein: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Neurol Open*, 3(1), e000143. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2021-000143>
- Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2017). Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*, 76, 9 23 21-29 23 17. <https://doi.org/10.1002/cpph.19>
- Arslan, B., Zetterberg, H., & Ashton, N. J. (2024). Blood-based biomarkers in Alzheimer's disease - moving towards a new era of diagnostics. *Clin Chem Lab Med*, 62(6), 1063-1069. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1434>
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377(9770), 1019-1031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
- Bard, F., Cannon, C., Barbour, R., Burke, R. L., Games, D., Grajeda, H., Guido, T., Hu, K., Huang, J., Johnson-Wood, K., Khan, K., Kholodenko, D., Lee, M., Lieberburg, I., Motter, R., Nguyen, M., Soriano, F., Vasquez, N., Weiss, K.,...Yednock, T. (2000). Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med*, 6(8), 916-919. <https://doi.org/10.1038/78682>
- Blennow, K., Wallin, A., Agren, H., Spenger, C., Siegfried, J., & Vanmechelen, E. (1995). Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*, 26(3), 231-245. <https://doi.org/10.1007/BF02815140>
- Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*, 284(6), 643-663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
- Bobbins, A., Davies, M., Lynn, E., Roy, D., Yeomans, A., & Shakir, S. A. W. (2025). Safety and effectiveness of the anti-amyloid monoclonal antibody (mAb) drug lecanemab for early Alzheimer's disease: The pharmacovigilance perspective. *Br J Clin Pharmacol*. <https://doi.org/10.1002/bcp.70021>
- Bornhorst, J. A., Figdore, D., Campbell, M. R., Pazdernik, V. K., Mielke, M. M., Petersen, R. C., & Algeciras-Schimnich, A. (2022). Plasma neurofilament light chain (NfL) reference interval determination in an Age-stratified cognitively unimpaired cohort. *Clin Chim Acta*, 535, 153-156. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.017>
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 3(3), 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>

- Chatterjee, P., Goozee, K., Sohrabi, H. R., Shen, K., Shah, T., Asih, P. R., Dave, P., ManYan, C., Taddei, K., Chung, R., Zetterberg, H., Blennow, K., & Martins, R. N. (2018). Association of Plasma Neurofilament Light Chain with Neocortical Amyloid-beta Load and Cognitive Performance in Cognitively Normal Elderly Participants. *Journal of Alzheimers Disease*, 63(2), 479-487. <https://doi.org/10.3233/JAD-180025>
- Chatterjee, P., Pedrini, S., Doecke, J. D., Thota, R., Villemagne, V. L., Dore, V., Singh, A. K., Wang, P., Rainey-Smith, S., Fowler, C., Taddei, K., Sohrabi, H. R., Molloy, M. P., Ames, D., Maruff, P., Rowe, C. C., Masters, C. L., Martins, R. N., & Group, A. R. (2023). Plasma Aβ_{42/40} ratio, p-tau₁₈₁, GFAP, and NfL across the Alzheimer's disease continuum: A cross-sectional and longitudinal study in the AIBL cohort. *Alzheimers Dement*, 19(4), 1117-1134. <https://doi.org/10.1002/alz.12724>
- Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L., & Bonuccelli, U. (2011). Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci*, 32(2), 275-279. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0454-7>
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2. Auflage ed.). Lawrence Erlbaum Associates.
- Collaborators, G. B. D. D. F. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*, 7(2), e105-e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Cummings, J., Osse, A. M. L., Cammann, D., Powell, J., & Chen, J. (2024). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs*, 38(1), 5-22. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00633-2>
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P. u. N. D., & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). (2016). *S3-Leitlinie Demenzen*. Springer-Verlag.
- Duits, F. H., Nilsson, J., Zetterberg, H., Blennow, K., van der Flier, W. M., Teunissen, C. E., & Brinkmalm, A. (2024). Serial Cerebrospinal Fluid Sampling Reveals Trajectories of Potential Synaptic Biomarkers in Early Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease*, 100, S103-S114. <https://doi.org/10.3233/Jad-240610>
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N., & van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278(16), 1349-1356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9343467>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

- Freedman, M. S., Gnanapavan, S., Booth, R. A., Calabresi, P. A., Khalil, M., Kuhle, J., Lycke, J., Olsson, T., & Consortium of Multiple Sclerosis, C. (2024). Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine*, *101*, 104970. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.104970>
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, *54*(4), 827-832. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.4.827>
- Guo, J., Wang, Z., Liu, R., Huang, Y., Zhang, N., & Zhang, R. (2020). Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav*, *10*(11), e01831. <https://doi.org/10.1002/brb3.1831>
- Hempel, H., Buerger, K., Zinkowski, R., Teipel, S. J., Goernitz, A., Andreasen, N., Sjoegren, M., DeBernardis, J., Kerkman, D., Ishiguro, K., Ohno, H., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., McCulloch, C., Moller, H. J., Davies, P., & Blennow, K. (2004). Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry*, *61*(1), 95-102. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.95>
- Hempel, H., Hu, Y., Cummings, J., Mattke, S., Iwatsubo, T., Nakamura, A., Vellas, B., O'Bryant, S., Shaw, L. M., Cho, M., Batrla, R., Vergallo, A., Blennow, K., Dage, J., & Schindler, S. E. (2023). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape. *Neuron*, *111*(18), 2781-2799. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.05.017>
- Hempel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Farlow, M. R., Snyder, P. J., Giacobini, E., & Khachaturian, Z. S. (2019). Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *J Prev Alzheimers Dis*, *6*(1), 2-15. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.43>
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*, *5*(3), 228-234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70355-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6)
- Huang, L., Huang, Q., Xie, F., & Guo, Q. (2024). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's continuum and their association with plasma biomarkers. *J Affect Disord*, *348*, 200-206. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.12.062>
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M.,...Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *14*(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*, *19*(3), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Jessen, F., Spottke, A., Boecker, H., Brosseron, F., Buerger, K., Catak, C., Fliessbach, K., Franke, C., Fuentes, M., Heneka, M. T., Janowitz, D., Kilimann, I., Laske, C., Menne, F., Nestor, P., Peters, O., Priller, J., Pross, V., Ramirez, A.,...Duzel, E. (2018). Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther*, *10*(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0314-2>
- Jessen, F., Wolfsgruber, S., Kleineindam, L., Spottke, A., Altenstein, S., Bartels, C., Berger, M., Brosseron, F., Daamen, M., Dichgans, M., Dobisch, L., Ewers, M., Fenski, F., Fliessbach, K., Freiesleben, S. D., Glanz, W., Gorss, D., Gursel, S., Janowitz, D.,...Duzel, E. (2023). Subjective cognitive decline and stage 2 of Alzheimer disease in patients from memory centers. *Alzheimers Dement*, *19*(2), 487-497. <https://doi.org/10.1002/alz.12674>
- Khalil, M., Teunissen, C. E., Otto, M., Piehl, F., Sormani, M. P., Gattringer, T., Barro, C., Kappos, L., Comabella, M., Fazekas, F., Petzold, A., Blennow, K., Zetterberg, H., & Kuhle, J. (2018). Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*, *14*(10), 577-589. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
- Koppara, A., Wagner, M., Lange, C., Ernst, A., Wiese, B., Konig, H. H., Brettschneider, C., Riedel-Heller, S., Lupp, M., Weyerer, S., Werle, J., Bickel, H., Mosch, E., Pentzek, M., Fuchs, A., Wolfsgruber, S., Beauducel, A., Scherer, M., Maier, W., & Jessen, F. (2015). Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimers Dement (Amst)*, *1*(2), 194-205. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.02.005>
- Kuhle, J., Barro, C., Andreasson, U., Derfuss, T., Lindberg, R., Sandelius, A., Liman, V., Norgren, N., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*, *54*(10), 1655-1661. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1195>
- Leuzy, A., Mattsson-Carlsson, N., Palmqvist, S., Janelidze, S., Dage, J. L., & Hansson, O. (2022). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*, *14*(1), e14408. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114408>
- Lewczuk, P., Matzen, A., Blennow, K., Parnetti, L., Molinuevo, J. L., Eusebi, P., Kornhuber, J., Morris, J. C., & Fagan, A. M. (2017). Cerebrospinal Fluid Abeta42/40 Corresponds Better than Abeta42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease*, *55*(2), 813-822. <https://doi.org/10.3233/JAD-160722>
- Li, H., Tan, C. C., Tan, L., & Xu, W. (2023). Predictors of cognitive deterioration in subjective cognitive decline: evidence from longitudinal studies and implications for SCD-plus criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *94*(10), 844-854. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330246>

- Mazzeo, S., Ingannato, A., Giacomucci, G., Manganelli, A., Moschini, V., Balestrini, J., Cavaliere, A., Morinelli, C., Galdo, G., Emiliani, F., Piazzesi, D., Crucitti, C., Frigerio, D., Polito, C., Berti, V., Bagnoli, S., Padiglioni, S., Sorbi, S., Nacmias, B., & Bessi, V. (2024). Plasma neurofilament light chain predicts Alzheimer's disease in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: A cross-sectional and longitudinal study. *Eur J Neurol*, *31*(1), e16089. <https://doi.org/10.1111/ene.16089>
- Mengel, D., Soter, E., Ott, J. M., Wacker, M., Leyva, A., Peters, O., Hellmann-Regen, J., Schneider, L. S., Wang, X., Priller, J., Spruth, E., Altenstein, S., Schneider, A., Fliessbach, K., Wiltfang, J., Hansen, N., Rostamzadeh, A., Duzel, E., Glanz, W.,... group, D. s. (2025). Blood biomarkers confirm subjective cognitive decline (SCD) as a distinct molecular and clinical stage within the NIA-AA framework of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, *30*(7), 3150-3159. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03021-0>
- Meyer, M. R., Kirmess, K. M., Eastwood, S., Wente-Roth, T. L., Irvin, F., Holubasch, M. S., Venkatesh, V., Fogelman, I., Monane, M., Hanna, L., Rabinovici, G. D., Siegel, B. A., Whitmer, R. A., Apgar, C., Bateman, R. J., Holtzman, D. M., Irizarry, M., Verbel, D., Sachdev, P.,... West, T. (2024). Clinical validation of the PrecivityAD2 blood test: A mass spectrometry-based test with algorithm combining %p-tau217 and Aβ42/40 ratio to identify presence of brain amyloid. *Alzheimers Dement*, *20*(5), 3179-3192. <https://doi.org/10.1002/alz.13764>
- Monteiro, A. R., Barbosa, D. J., Remiao, F., & Silva, R. (2023). Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochem Pharmacol*, *211*, 115522. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115522>
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D., & Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*(9), 1159-1165. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.9.1159>
- Mullard, A. (2023). NFL makes regulatory debut as neurodegenerative disease biomarker. *Nat Rev Drug Discov*, *22*(6), 431-434. <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00083-z>
- Muller, S., Preische, O., Gopfert, J. C., Yanez, V. A. C., Joos, T. O., Boecker, H., Duzel, E., Falkai, P., Priller, J., Buerger, K., Catak, C., Janowitz, D., Heneka, M. T., Brosseron, F., Nestor, P., Peters, O., Menne, F., Schipke, C. G., Schneider, A.,... Laske, C. (2017). Tau plasma levels in subjective cognitive decline: Results from the DELCODE study. *Sci Rep*, *7*(1), 9529. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08779-0>
- O'Bryant, S. E., Lacritz, L. H., Hall, J., Waring, S. C., Chan, W., Khodr, Z. G., Massman, P. J., Hobson, V., & Cullum, C. M. (2010). Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. *Arch Neurol*, *67*(6), 746-749. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.115>

- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Ohrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Holtta, M., Rosen, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, *15*(7), 673-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- Palmqvist, S., Stomrud, E., Cullen, N., Janelidze, S., Manuilova, E., Jethwa, A., Bittner, T., Eichenlaub, U., Suridjan, I., Kollmorgen, G., Riepe, M., von Arnim, C. A. F., Tumani, H., Hager, K., Heidenreich, F., Mattsson-Carlgren, N., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2023). An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *19*(4), 1204-1215. <https://doi.org/10.1002/alz.12751>
- Papp, K. V., Rentz, D. M., Orlovsky, I., Sperling, R. A., & Mormino, E. C. (2017). Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimers Dement (N Y)*, *3*(4), 668-677. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.004>
- Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., Broersen, K., Linder, M., Tamayol, A., Malaplate, C., Yen, F. T., & Arab-Tehrany, E. (2022). Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci*, *23*(22). <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>
- Pavel, A., Matei, V., Paun, R., & Tudose, C. (2022). How "Subjective" is Subjective Cognitive Decline? *Psychiatry Clin Psychopharmacol*, *32*(4), 299-305. <https://doi.org/10.5152/pcp.2022.22506>
- Quanterix™. (2018). *Simoa HD-1 Analyzer User Guide*.
- Quanterix™. (o. D.). *Simoa technology*. Retrieved February 17, 2025 from <https://www.quanterix.com/simoa-technology/>
- Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Mobius, H. J., & Memantine Study, G. (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, *348*(14), 1333-1341. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128>
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*, *88*(4), 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Riedel, B. C., Thompson, P. M., & Brinton, R. D. (2016). Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *160*, 134-147. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.012>
- Sanchez-Benavides, G., Suarez-Calvet, M., Mila-Aloma, M., Arenaza-Urquijo, E. M., Grau-Rivera, O., Operto, G., Gispert, J. D., Vilor-Tejedor, N., Sala-Vila, A., Crous-Bou, M., Gonzalez-de-Echavarri, J. M., Minguillon, C., Fauria, K., Simon, M., Kollmorgen, G., Zetterberg, H., Blennow, K., Molinuevo, J. L., & Study, A. (2021). Amyloid-beta positive individuals with subjective cognitive decline present increased CSF neurofilament light levels that relate to lower hippocampal volume. *Neurobiol Aging*, *104*, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.02.026>

- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chetelat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Schild, A.-K., Meiberth, D., Frommann, I., Wagner, M., Belz, M., Bartels, C., & e. V., D. N. G. (2023). Neuropsychologische Demenzdiagnostik: Umfrage zum klinischen Standardvorgehen im Rahmen des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e. V. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 34(4), 183-202. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000382>
- Schindler, S. E., Bollinger, J. G., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., Li, Y., Gordon, B. A., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., Xiong, C., Fagan, A. M., & Bateman, R. J. (2019). High-precision plasma beta-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*, 93(17), e1647-e1659. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008081>
- Simren, J., Leuzy, A., Karikari, T. K., Hye, A., Benedet, A. L., Lantero-Rodriguez, J., Mattsson-Carlsson, N., Scholl, M., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kloszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Aarsland, D., AddNeuroMed, c., Hansson, O., Rosa-Neto, P., Westman, E.,... Ashton, N. J. (2021). The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 17(7), 1145-1156. <https://doi.org/10.1002/alz.12283>
- Slot, R. E. R., Sikkes, S. A. M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavado, E., Dardiotis, E., Guillo-Benarous, F., Hampel, H., Kochan, N. A., Lista, S., Luck, T., Maruff, P., Molinuevo, J. L., Kornhuber, J., Reisberg, B., Riedel-Heller, S. G., Risacher, S. L., Roehr, S.,... van der Flier, W. M. (2019). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement*, 15(3), 465-476. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>
- Thebault, S., Booth, R. A., & Freedman, M. S. (2020). Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? *Biomedicines*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110523>
- Tom, S. E., Hubbard, R. A., Crane, P. K., Haneuse, S. J., Bowen, J., McCormick, W. C., McCurry, S., & Larson, E. B. (2015). Characterization of dementia and Alzheimer's disease in an older population: updated incidence and life expectancy with and without dementia. *Am J Public Health*, 105(2), 408-413. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.301935>
- Twarowski, B., & Herbet, M. (2023). Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease- Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
- Vergheze, P. B., Castellano, J. M., & Holtzman, D. M. (2011). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol*, 10(3), 241-252. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70325-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70325-2)
- Verlinden, V. J. A., van der Geest, J. N., de Bruijn, R., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2016). Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimers Dement*, 12(2), 144-153. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.001>

- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoek, C., Macaulay, S. L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C. C., Masters, C. L., Australian Imaging, B., & Lifestyle Research, G. (2013). Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, *12*(4), 357-367. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)
- Visser, P. J., Verhey, F., Knol, D. L., Scheltens, P., Wahlund, L. O., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Minthon, L., Wallin, A. K., Hampel, H., Burger, K., Pirttila, T., Soininen, H., Rikkert, M. O., Verbeek, M. M., Spira, L., & Blennow, K. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, *8*(7), 619-627. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70139-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70139-5)
- Wechsler, D. (1981). *WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-revised*. Psychological Corporation. <https://books.google.it/books?id=7IMiNgAACAAJ>
- Wechsler, D. (1987). *WMS-R: Wechsler Memory Scale--Revised : Manual*. Psychological Corporation. <https://books.google.it/books?id=Q2RIPwAACAAJ>
- Wilson, D. H., Rissin, D. M., Kan, C. W., Fournier, D. R., Piech, T., Campbell, T. G., Meyer, R. E., Fishburn, M. W., Cabrera, C., Patel, P. P., Frew, E., Chen, Y., Chang, L., Ferrell, E. P., von Einem, V., McGuigan, W., Reinhardt, M., Sayer, H., Vielsack, C., & Duffy, D. C. (2016). The Simoa HD-1 Analyzer: A Novel Fully Automated Digital Immunoassay Analyzer with Single-Molecule Sensitivity and Multiplexing. *J Lab Autom*, *21*(4), 533-547. <https://doi.org/10.1177/2211068215589580>
- Wojdala, A. L., Bellomo, G., Gaetani, L., Toja, A., Chipi, E., Shan, D., Chiasserini, D., & Parnetti, L. (2023). Trajectories of CSF and plasma biomarkers across Alzheimer's disease continuum: disease staging by NF-L, p-tau181, and GFAP. *Neurobiol Dis*, *189*, 106356. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106356>
- Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Tan, M. S., Tan, L., Li, J. Q., Zhao, Q. F., & Yu, J. T. (2016). Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol*, *53*(5), 3113-3123. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9211-5>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Prof. Matthis Synofzik durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Matthis Synofzik und Dr. David Mengel.

Sämtliche Versuche wurden (nach Einarbeitung durch Dr. David Mengel und Selina Reich) von mir in Zusammenarbeit mit Alejandra Leyva durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. David Mengel durch mich. Ausgenommen hiervon ist die Auswertung der longitudinalen Daten, welche durch Dr. David Mengel erfolgte. Die Erstellung der zugehörigen Abbildungen auf Basis der Ergebnisse von Dr. David Mengel erfolgte durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Zur sprachlichen Optimierung einzelner Passagen habe ich ChatGPT (OpenAI) als unterstützendes Werkzeug verwendet.

Tübingen, den 01.07.2025

Julia Maren Ott

8 Publikationsverzeichnis

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden im Rahmen folgender Publikation veröffentlicht:

Mengel, D., Soter, E., Ott, J. M., Wacker, M., Leyva, A., Peters, O., Hellmann-Regen, J., Schneider, L. S., Wang, X., Priller, J., Spruth, E., Altenstein, S., Schneider, A., Fliessbach, K., Wiltfang, J., Hansen, N., Rostamzadeh, A., Duzel, E., Glanz, W.,...group, D. s. (2025). Blood biomarkers confirm subjective cognitive decline (SCD) as a distinct molecular and clinical stage within the NIA-AA framework of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 30(7), 3150-3159. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03021-0>

9 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im März 2020 von der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen als Promotionsvorhaben angenommen.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei diesem Promotionsvorhaben unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Matthis Synofzik für die Möglichkeit, an diesem Projekt zu arbeiten und die wissenschaftliche Begleitung.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. David Mengel bedanken, der mich auf vielfältige Weise während der Planung des Projekts, der Arbeit im Labor und der Datenauswertung unterstützt hat.

Darüber hinaus möchte ich Alejandra Leyva, Selina Reich und Ester Soter für die gute Zusammenarbeit während dieses Projekts danken.

Mein abschließender Dank gilt schließlich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Partner für die Ermutigungen und den Zuspruch. Sie haben wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

10 Anhang

Im Folgenden finden sich die Ergebnisse aller paarweisen Dunn-Tests ohne p-Wert-Korrekturen für die Auswertung der demographischen Daten, testpsychologischen Ergebnisse, laborchemischen Befunde und gemessenen Plasma-NfL-Werte stratifiziert nach Primärdiagnose und Amyloid- β -Status (vergleiche Kapitel 3.2.3).

Tabelle 23

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen Alter, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status ohne *p*-Wert-Korrektur

	CU Aβ -	CU Aβ +	SCD Aβ -	SCD Aβ +	MCI Aβ -	MCI Aβ +
CU Aβ +	0,213					
SCD Aβ -	0,059	0,954				
SCD Aβ +	< 0,001	0,020	< 0,001			
MCI Aβ -	0,136	0,999	0,942	0,005		
MCI Aβ +	< 0,001	0,008	< 0,001	0,599	0,002	
AD	< 0,001	0,003	< 0,001	0,257	< 0,001	0,520

Tabelle 24

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen Bildungsjahre, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status ohne *p*-Wert-Korrektur

	CU A β -	CU A β +	SCD A β -	SCD A β +	MCI A β -	MCI A β +
CU A β +	0,464					
SCD A β -	0,281	0,955				
SCD A β +	0,247	0,942	0,834			
MCI A β -	0,693	0,709	0,640	0,556		
MCI A β +	0,105	0,055	0,003	0,004	0,070	
AD	0,005	0,004	< 0,001	< 0,001	0,004	0,173

Tabelle 25

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen MMSE-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status ohne *p*-Wert-Korrektur

	CU A β -	CU A β +	SCD A β -	SCD A β +	MCI A β -	MCI A β +
CU A β +	0,460					
SCD A β -	0,079	0,690				
SCD A β +	0,111	0,705	0,996			
MCI A β -	< 0,001	0,023	0,005	0,009		
MCI A β +	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,009	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 26

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CDR-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status ohne *p*-Wert-Korrektur

	CU A β -	CU A β +	SCD A β -	SCD A β +	MCI A β -	MCI A β +
CU A β +	0,599					
SCD A β -	0,004	0,166				
SCD A β +	< 0,001	0,022	0,111			
MCI A β -	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
MCI A β +	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,580	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 27

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen PACC-5-Score, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status ohne *p*-Wert-Korrektur

	CU A β -	CU A β +	SCD A β -	SCD A β +	MCI A β -	MCI A β +
CU A β +	0,118					
SCD A β -	0,020	0,926				
SCD A β +	< 0,001	0,188	0,020			
MCI A β -	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
MCI A β +	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,078	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,041

Tabelle 28

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF-Gesamt-Tau, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status ohne *p*-Wert-Korrektur

	CU A β -	CU A β +	SCD A β -	SCD A β +	MCI A β -	MCI A β +
CU A β +	0,084					
SCD A β -	0,022	< 0,001				
SCD A β +	< 0,001	0,447	< 0,001			
MCI A β -	0,827	0,153	0,030	0,004		
MCI A β +	< 0,001	0,009	< 0,001	0,007	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 29

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen CSF Phospho-Tau-181, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status ohne *p*-Wert-Korrektur

	CU A β -	CU A β +	SCD A β -	SCD A β +	MCI A β -	MCI A β +
CU A β +	0,117					
SCD A β -	0,234	0,013				
SCD A β +	< 0,001	0,160	< 0,001			
MCI A β -	0,400	0,035	0,950	< 0,001		
MCI A β +	< 0,001	0,001	< 0,001	0,007	< 0,001	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,005

Tabelle 30

p-Werte der paarweisen Dunn-Tests für die Variablen Plasma-NfL-Konzentration, Primärdiagnose und Amyloid- β -Status

	CU Aβ -	CU Aβ +	SCD Aβ -	SCD Aβ +	MCI Aβ -	MCI Aβ +
CU Aβ +	0,236					
SCD Aβ -	0,043	0,921				
SCD Aβ +	< 0,001	0,093	0,009			
MCI Aβ -	< 0,001	0,020	0,001	0,271		
MCI Aβ +	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003	0,152	
AD	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,016	0,218