

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Neurofilament Light Chain als Prädiktor kognitiven Abbaus bei Mild Cognitive Impairment

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Miriam Berens

aus

Nordhorn

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in Prof. Dr. med. J. Wiltfang

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. B. Mollenhauer

Prüfungskommission

Referent/in Prof. Dr. med. J. Wiltfang

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. B. Mollenhauer

Drittreferent/in: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 10.06.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Neurofilament Light Chain als Prädiktor kognitiven Abbaus bei Mild Cognitive Impairment" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Mild Cognitive Impairment	2
1.1.1 Klassifikation.....	2
1.1.2 Pathophysiologie.....	2
1.1.3 Therapie	3
1.1.4 Verlauf.....	4
1.1.5 Diagnostik.....	4
1.2 Neurofilament.....	6
1.2.1 Neurofilament im Liquor.....	7
1.2.2 Neurofilament im Blut.....	7
1.2.3 Limitierung durch geringe Spezifität	7
1.3 Blutmarker bei Alzheimer-Demenz	8
1.4 Fragestellung	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Biomaterialbank.....	10
2.1.1 Einschlusskriterien	10
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	11
2.2 Anamneseerhebung.....	11
2.3 Neuropsychologische Testung.....	11
2.3.1 CERAD-NP-Plus	11
2.3.2 Uhrentest	14
2.3.3 Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test	14
2.3.4 Subtests der Wechsler Memory Scale IV.....	15
2.3.5 Zahlenspanne vorwärts und rückwärts	15
2.3.6 Psychometrische Quantifizierung depressiver Symptome.....	16
2.4 Bestimmung von Neurofilament Light Chain	16
2.4.1 Aufarbeitung des Blutes	16
2.4.2 Single Molecule Array.....	17
2.5 Modalitäten der Auswertung	18
2.5.1 Profilbasierte Auswertung.....	18
2.5.2 Testbasierte Auswertung.....	21
2.5.3 Auswertung basierend auf globalem Kognitionsscore	22
2.6 Heinz-Nixdorf-Recall-Studie.....	22

2.7	Datenanalyse	24
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Beschreibung der Studienteilnehmer.....	25
3.2	Vergleich der Profile zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt	26
3.3	Verlaufsergebnisse der Konzentration von Neurofilament Light Chain im Blutserum	27
3.4	Neurofilament Light Chain und Lebensalter	28
3.4.1	Lebensalter der Profilgruppen im Vergleich	28
3.4.2	Korrelation von Lebensalter und Neurofilament Light Chain	29
3.5	Neurofilament Light Chain als Prädiktor deutlicher kognitiver Verschlechterung bei psychometrisch quantifizierter leichter kognitiver Beeinträchtigung.....	30
3.5.1	Bedeutung von Neurofilament Light Chain als Prädiktor bei einmaliger Messung	30
3.5.2	Bedeutung von Neurofilament Light Chain als Prädiktor bei repetitiven Messungen	31
3.5.3	Prädiktion einmaliger und repetitiver Messungen von Neurofilament Light Chain im Vergleich	32
3.5.4	Neurofilament Light Chain als Prädiktor bei Mild Cognitive Impairment in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie	33
3.6	Korrelationen zwischen Neurofilament Light Chain und Kognitionen.....	34
3.6.1	Zusammenhang zwischen Neurofilament Light Chain und Profil	34
3.6.2	Korrelation zwischen Mini-Mental-Status-Test und Neurofilament Light Chain	36
3.6.3	Bildung von Summenscores	37
3.7	Neurofilament Light Chain und depressive Symptome.....	38
3.7.1	Verlaufsergebnisse der Geriatric Depression Scale.....	39
3.7.2	Korrelation zwischen Ergebnissen der Geriatric Depression Scale mit der Neurofilament-Light-Chain-Konzentration.....	39
4	Diskussion.....	41
4.1	Bewertung der Ergebnisse	41
4.1.1	Neurofilament Light Chain als Prädiktor bei Mild Cognitive Impairment.....	41
4.1.2	Neurofilament Light Chain und Kognitionen	42
4.1.3	Neurofilament Light Chain und Lebensalter	44
4.1.4	Neurofilament Light Chain und depressive Symptome.....	44
4.2	Reflektion zur durchgeführten Studie.....	45
4.2.1	Stichprobe.....	45
4.2.2	Datenerhebung	46
4.2.3	Einteilung der Profile.....	46
4.2.4	Bildung des globalen Kognitionsscores zur Verlaufsbeurteilung	47
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick	47
5	Zusammenfassung.....	49
6	Literaturverzeichnis	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Profiluordnung auf Grundlage der Baseline-Untersuchung	20
Abbildung 2: NfL-Konzentrationen in der Baseline- und Follow-up-Untersuchung (a) sowie die Differenz der NfL-Konzentrationen zwischen beiden Untersuchungen (b)	28
Abbildung 3: NfL-Konzentrationen der Probanden mit LKB ohne deutliche Symptomverschlechterung und mit deutlicher Symptomverschlechterung zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt im Vergleich (a) sowie die NfL-Differenz zwischen den Erhebungen (b)	32
Abbildung 4: NfL-Konzentrationen der Converter und Non-Converter in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt (a) sowie die NfL-Differenz zwischen beiden Zeitpunkten.....	34
Abbildung 5: NfL-Konzentrationen in der Baseline-Untersuchung (a) sowie in der Follow-up-Untersuchung nach den jeweiligen Diagnosen	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie verschiedener MCI-Subtypen	3
Tabelle 2: Vorbereitung der SIMOA-Standardproben	17
Tabelle 3: Vorbereitung der SIMOA-Kontrolllösungen	18
Tabelle 4: Zuordnung der erhobenen Tests zu kognitiven Domänen	21
Tabelle 5: Ausführliche neuropsychologische Testung in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie	23
Tabelle 6: Beschreibung der Studienteilnehmer	26
Tabelle 7: Profilverteilung	27
Tabelle 8: Verlaufsergebnisse der NfL-Konzentration	27
Tabelle 9: Lebensalter der Profilgruppen im Vergleich	29
Tabelle 10: NfL und Lebensalter	29
Tabelle 11: NfL-Konzentrationen der Probanden mit LKB	31
Tabelle 12: NfL-Differenzen der Probanden mit LKB	31
Tabelle 13: NfL-Konzentrationen und NfL-Differenzen in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie	33
Tabelle 14: NfL-Konzentrationen der Profilgruppen im Vergleich	35
Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Tests für Mittelwertunterschiede der NfL-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Profilgruppe zum Baseline-Zeitpunkt	36
Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Tests für Mittelwertunterschiede der NfL-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Profilgruppe zum Follow-up-Zeitpunkt	36
Tabelle 17: Korrelationen von NfL und MMST	37
Tabelle 18: Korrelationen von NfL und Summenscores	38
Tabelle 19: Verlaufsergebnisse der GDS	39
Tabelle 20: Korrelation der GDS mit NfL	40

Abkürzungsverzeichnis

aMCI	<i>Amnesic Mild Cognitive Impairment</i>
ADAS	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>
BDI II	<i>Beck Depression Inventar II</i>
BNT	<i>Boston Naming Test</i>
CERAD-NP	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychologische Testbatterie</i>
ECL	Elektrochemilumineszenz
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FDG	Fluordesoxyglucose
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
HMPAO-SPECT's	Hexamethylpropylenaminoxim-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IgG	Immunglobulin G
KKB	keine psychometrisch quantifizierbare kognitive Beeinträchtigung
LKB	Psychometrisch quantifizierte leichte kognitive Beeinträchtigung
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MMST	Mini-Mental-Status-Test
NfL	<i>Neurofilament Light Chain</i>
nMCI	<i>Non-amnesic Mild Cognitive Impairment</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROCF	<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i>
SIMOA	<i>Single Molecule Array</i>
SKB	Psychometrisch quantifizierte schwere kognitive Beeinträchtigung
TMT-A	<i>Trail Making Test A</i>
TMT-B	<i>Trail Making Test B</i>
WMS IV	<i>Wechsler Memory Scale IV</i>

1 Einleitung

Demenz ist bei steigendem Bevölkerungsalter zur Volkskrankheit des 21. Jahrhunderts geworden und steht damit im Fokus des öffentlichen und wissenschaftlichen Interesses (Bondi et al. 2017). Weltweit sind etwa 50 Millionen Menschen an Demenz erkrankt. Bis zum Jahr 2050 wird sich die Zahl voraussichtlich verdreifachen und auf 152 Millionen steigen (Novotny et al. 2018).

Alzheimer-Demenz ist die häufigste Form unter den Demenzen. Dabei handelt es sich um eine neurodegenerative, chronische Erkrankung, die mit vielfältigen kognitiven und funktionellen Störungen sowie Änderungen des Verhaltens einhergeht. Mit der Erkrankung Alzheimer-Demenz ist ein Verlust an Lebensqualität verbunden, von dem nicht nur der Patient selbst, sondern auch das Umfeld betroffen ist. Bei wachsendem öffentlichem Bewusstsein rückt die Frage weiter ins Zentrum, wie hoch die Wahrscheinlichkeit des Einzelnen ist, selbst an Alzheimer-Demenz zu erkranken (Baird et al. 2015).

Bisher konnten einige Risikofaktoren ermittelt werden, die mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einher gehen. Neben genetischer Prädisposition wie dem $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoproteins E4 (Hersi et al. 2017), hohem Alter, zerebrovaskulären Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, Depressionen, Psychosen, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämie, Schädel-Hirn-Traumata und Rauchen gilt auch das Krankheitsbild Mild Cognitive Impairment (MCI) als ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (Reitz und Mayeux 2014; Assaf und Tanielian 2018; Bondi et al. 2017).

Alzheimer-Demenzen entwickeln sich meistens ausgehend von einem unauffälligen kognitiven Zustand über das Stadium MCI bis hin zur Alzheimer-Demenz über einen längeren zeitlichen Verlauf. MCI bietet sich deshalb als diagnostisches Zeitfenster an, in dem die Früherkennung der Alzheimer-Demenz mittels neuerer, in der Untersuchung möglichst wenig-invasiver Prädiktoren stattfinden könnte. So wäre es möglich, die Krankheit zu diagnostizieren, bevor der Zelluntergang weiter fortschreitet und sich die klinischen Symptome einer Alzheimer-Demenz manifestieren (Baird et al. 2015). Vermutlich werden krankheitsmodifizierende Medikamente gerade in frühen Krankheitsstadien wirksam sein (Blennow et al. 2012).

Doch nicht jedes MCI mündet in eine Alzheimer-Demenz. Abhängig von der jeweiligen Ätiologie verbleiben einige Patienten im Stadium des MCI, bei anderen ist die Symptomatik sogar rückläufig (Winblad et al. 2004). Durch eine frühe Prädiktion des weiteren Verlaufes könnte Betroffenen die Ungewissheit über die Krankheitsentwicklung genommen und gegebenenfalls eine spezifische Therapie angeboten werden.

Zur Verlaufsbeurteilung und als Prädiktor soll im Rahmen dieser Arbeit die Aussagekraft der Serum-Konzentration von Neurofilament Light Chain (NfL) beurteilt werden. Nicht nur für den Patienten ist die Prädiktion des Verlaufs interessant, auch in wissenschaftlicher Hinsicht könnte sich durch die frühe Zuteilung von Probanden zu einer Kohorte ein interessantes Kollektiv ergeben, das für die Forschung im Bereich therapeutischer Frühintervention bei Alzheimer-Demenz entscheidende Neuerkenntnisse bringen könnte.

1.1 Mild Cognitive Impairment

Unter Mild Cognitive Impairment versteht man die Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit, die über den des Alterns geschuldeten physiologischen Verlauf hinausgeht. Die kognitive Einschränkung kann dabei durch den Patienten selbst, Personen aus seinem Umfeld oder medizinisches Fachpersonal wahrgenommen werden, ohne dass die Bewältigung des Alltags eingeschränkt wäre. Die Beeinträchtigung in einem oder mehreren kognitiven Bereichen kann mittels neuropsychologischer Testungen objektiviert werden. Ist unter Erfüllung dieser Kriterien keine Demenz vorhanden, kann die Diagnose MCI gestellt werden (Grundman et al. 2004; Langa und Levine 2014). Die Prävalenz von MCI beträgt bei über 60-Jährigen zwischen 15 und 20% (Petersen 2016).

1.1.1 Klassifikation

MCI kann abhängig vom klinischen Erscheinungsbild in vier Subtypen klassifiziert werden. Diese belaufen sich auf Amnestic MCI single domain, Amnestic MCI multiple domain, Non-amnestic MCI single domain und Non-amnestic MCI multiple domain.

Die Unterscheidung zwischen Amnestic MCI (aMCI) und Non-amnestic MCI (nMCI) gibt Auskunft darüber, ob Gedächtnisstörungen vorliegen oder nicht. Weiterhin wird jeweils unterschieden, ob mehrere kognitive Domänen betroffen sind oder die Defizite auf eine kognitive Domäne beschränkt sind. Neben dem Gedächtnis werden zu diesen Domänen Sprache, Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion, Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen gezählt (Winblad et al. 2004).

1.1.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie bei MCI ist komplex und multifaktoriell. Jedem der vier Subtypen können verschiedene Ätiologien zu Grunde liegen, die in Tabelle 1 dargestellt werden (Petersen 2004).

Liegt ein aMCI vor, kann die Ursache degenerativ sein und das klinische Bild des MCI damit der Frühsymptomatik im Rahmen der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz entsprechen. Bei positiver Alzheimer-Pathologie werden diese Patienten im Hinblick auf den weiteren Krankheitsverlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Alzheimer-Demenz entwickeln. Bei negativer Alzheimer-Pathologie können ätiologisch Depressionen, vaskuläre Demenz, Lewy-

Körper-Demenz oder frontotemporale Demenz zum klinischen Bild des MCI geführt haben, die mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz vergesellschaftet sind. Die zu Grunde liegende Ätiologie nimmt somit Einfluss auf die Prognose des MCI (Petersen 2004).

Nach aktuellem Forschungsstand spielen bei einem MCI, das mit einer Alzheimer-Demenz assoziiert ist, pathophysiologisch senile Plaques, Tau-Protein, zelluläre Dysfunktionen und neuronale Plastizität eine Rolle. Welcher dieser Faktoren Initiator ist und wie die einzelnen Mechanismen genau zusammenspielen, bedarf weiterer Forschung. Bisherige Daten deuten darauf hin, dass das Gehirn einer multisystemischen Dysfunktion unterliegt, die bereits Jahre vor dem Beginn klinischer Symptome auftritt (Mufson et al. 2011). Insbesondere die Konzentration von Amyloid β ist im Liquor bereits bis zu zwei Jahrzehnte vor Beginn der ersten Symptome erhöht (Schindler et al. 2019).

Tabelle 1: Ätiologie verschiedener MCI-Subtypen

Subtyp	Ätiologie		
	Degenerativ	Vaskulär	Psychiatrisch
aMCI single domain	Alzheimer-Demenz	-	Depression
aMCI multiple domain	Alzheimer-Demenz	Vaskuläre Demenz	Depression
nMCI single domain	Lewy-Körper-Demenz, Frontotemporale Demenz	-	-
nMCI multiple domain	Lewy-Körper-Demenz	Vaskuläre Demenz	-

1.1.3 Therapie

Aktuell gibt es keine pharmakologischen Maßnahmen, die für die Therapie bei MCI zugelassen sind. Auch nicht-pharmakologische Therapeutika sowie Lebensstiländerungen wurden in ihrer Wirkung untersucht, zeigten aber bislang keine hinreichenden Effekte (Petersen 2016). Dennoch bleibt gerade das Stadium des MCI von großer therapeutischer Relevanz, da krankheitsmodifizierende Medikamente höchstwahrscheinlich vor allem in den Frühstadien wirken, bevor die Schädigungen durch Neurodegeneration, senile Plaques und Tau-Protein zu schwerwiegend sind (Blennow et al. 2012).

1.1.4 Verlauf

MCI stellt ein Stadium zwischen physiologischen kognitiven Leistungen und Demenz dar. Dennoch entwickelt nicht jeder MCI-Patient im weiteren Verlauf eine Alzheimer-Demenz. Es ist auch möglich, im Stadium des MCI zu verbleiben oder rückläufige Symptome zu zeigen (Winblad et al. 2004).

Die Wahrscheinlichkeit, als MCI-Patient im weiteren Verlauf an Alzheimer-Demenz zu erkranken, ist gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht. Pro Jahr zeigt sich bei 10 bis 15% der MCI-Patienten ein Übergang in eine Alzheimer-Demenz, während die Konversionsrate in der restlichen Bevölkerung bei 1 bis 2% liegt (Petersen et al. 1999; Grundman et al. 2004). Unterscheidet man zudem innerhalb der MCI-Patienten zwischen Patienten mit und ohne pathologischem Amyloid β im Liquor, so ergibt sich für die Patienten mit pathologischem Liquor eine Konversionsrate von 40 bis 80% innerhalb von drei Jahren, die vier- bis neunfach höher ist als bei den Amyloid- β -negativen Pendanten (Jang et al. 2019).

Weiterhin ist bei Fortbestand der Diagnose MCI ein Wechsel zwischen den Subtypen möglich. So kann sich im zeitlichen Verlauf ausgehend von einem MCI single domain ein MCI multiple domain entwickeln und sich damit das klinische Bild verschlechtern haben, ohne dass bereits eine Demenz diagnostiziert werden könnte. Auch eine Verbesserung der klinischen Symptomatik ist möglich, indem ausgehend von einem MCI multiple domain nach einem Jahr nur noch eine Domäne betroffen ist.

Die Einteilung von MCI in die vier Subtypen ist auch für die Prognose relevant. So konnte gezeigt werden, dass Patienten, die an einem amnestischen MCI multiple domain leiden, häufiger eine Demenz entwickeln, als Patienten mit non-amnestischem MCI oder nur einer betroffenen kognitiven Domäne (Ganguli et al. 2011; Jeske 2017).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose MCI wird nach Petersen dann gestellt, wenn eine subjektive Verschlechterung der kognitiven Leistung vorliegt und die eingeschränkte kognitive Leistung mittels neuropsychologischer Testungen objektivierbar ist. Weiterhin darf zur Diagnosestellung die Bewältigung des Alltags nicht eingeschränkt sein und die Kriterien einer Demenz dürfen nicht erfüllt sein (Petersen et al. 1999).

In Anbetracht dessen, dass MCI ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz ist und dieser zeitlich direkt voran geht, bietet es sich an, zur Abgrenzung auch die Diagnostik einer Alzheimer-Demenz genauer zu betrachten.

Pathophysiologisch liegt der Alzheimer-Demenz die Aggregation von Tau-Proteinen zu Neurofibrillenbündeln sowie die perivaskuläre und kortikale Ablagerung von Amyloid β zu Grunde. Die sichere Diagnose kann deshalb erst nach dem Tod unter Nachweis dieser Aggregate im Gehirn histopathologisch gestellt werden (Cummings 2004). Klinisch kann jedoch

anhand verschiedener Kriterien auch zu Lebzeiten die Diagnose Alzheimer-Demenz mit einer Genauigkeit von 77% gestellt werden (Sabbagh et al. 2017).

Zunächst wird anhand der Symptome die klinische Diagnose Demenzsyndrom gestellt. Nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) müssen zur Diagnosestellung vier Kriterien über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten erfüllt sein. Dazu zählen die Störung höherer kortikaler Funktionen, zu denen Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen gehören, beeinträchtigte Alltagsfunktionen, Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation sowie das Fehlen einer Bewusstseinsstörung (DGPPN 2016; DIMDI 2019).

Für die ätiologische Zuordnung der Demenz zur Alzheimer-Erkrankung wird anschließend vorerst eine Eigen-, Fremd-, Familien- und Sozialanamnese erhoben. Wegweisend für eine zugrunde liegende Alzheimer-Erkrankung sind dabei Gedächtnisstörungen als Hauptmerkmal sowie bei unter 65-Jährigen eine rasche Progredienz der Symptome und bei über 65-Jährigen ein langsamer Verlauf. Es folgt eine körperliche internistische und neurologische Untersuchung, um andere Ursachen der Demenz auszuschließen. Mittels verschiedener Kurztests wird anschließend die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit orientierend quantifiziert und der Schweregrad bestimmt, bevor eine vertiefende neuropsychologische Diagnostik erfolgt (DGPPN 2016).

Um Sicherheit über die Ätiologie der Demenz zu erhalten, folgt die Labordiagnostik. Dabei werden aus dem Blutserum oder -plasma das Blutbild, Elektrolyte, Nüchtern-Blutzucker, Thyreotropin, Blutsenkung oder C-reaktives Protein, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, γ -Glutamyltransferase, Kreatinin, Harnstoff und Vitamin B₁₂ bestimmt. Weiterhin werden Parameter des Liquorgrundprofils untersucht. Zeigen sich neben der klinischen Symptomatik erniedrigte Werte von Amyloid β_{1-42} sowie erhöhte Gesamt-Tau- und Phospho-Tau-Werte, kann die Diagnose Alzheimer-Demenz gestellt werden (DGPPN 2016). In Zukunft könnte die Konzentrationsmessung von Amyloid β_{1-42} um die in der Aussagekraft überlegene Bestimmung des Quotienten aus Amyloid- β_{42} und Amyloid- β_{40} erweitert werden (Vogelsgang und Wiltfang 2019). Bei uneindeutigem Befund können zusätzlich Ergebnisse von kranialer Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, FDG- oder Amyloid-Positronenemissionstomographie und HMPAO-SPECTs zur Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden (DGPPN 2016).

Für Forschungszwecke fußt die Diagnose Alzheimer-Demenz weitestgehend auf Biomarkern. Dabei werden die Biomarker drei verschiedenen Gruppen zugeteilt, die Amyloid β , Tau-Protein und Neurodegeneration umfassen und als AT(N)-Biomarker-Gruppen bezeichnet werden (Jack et al. 2018). In der Entstehung der Alzheimer-Demenz wird angenommen, dass sich zunächst toxische Amyloid-Plaques aus Amyloid β_{1-42} im Gehirn anreichern. Diese Anreicherung führt einerseits zur Bildung von Alzheimer-Fibrillen aus Tau-Protein und andererseits zum Verlust von synaptischen Verbindungen und selektivem neuronalem Zelltod

(Bernier et al. 2015). Die AT(N)-Klassifikation basiert auf diesen drei verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung. Die A-Biomarker-Gruppe gilt als pathologisch, wenn entweder der Amyloid-PET-Scan positiv ist oder im Liquor niedrige Amyloid- β -Werte vorliegen. Können erhöhte Tau-Werte im Liquor nachgewiesen werden oder tritt im PET-Scan ein abnormaler Tau-Nachweis auf, wird die T-Biomarker-Gruppe als pathologisch gewertet. Die Diagnose Alzheimer-Erkrankung kann unabhängig von der klinischen Symptomatik gestellt werden, wenn pathologische Werte in A- und T-Biomarker-Gruppen vorliegen. In die N-Biomarker-Gruppe gehen Faktoren ein, die Indikatoren für die Entwicklung von Neurodegeneration sind. Diese kann durch verschiedene Prozesse verursacht sein und ist damit nicht spezifisch für die Alzheimer-Demenz. Momentan belaufen sich die Indikatoren auf die Befunde aus MRT und FDG-PET sowie die Gesamtkonzentration von Tau-Protein im Liquor. Das AT(N)-System ist flexibel, da neue Biomarker entweder den drei bestehenden AT(N)-Gruppen zugeteilt oder neue Biomarker-Gruppen über AT(N) hinaus hinzugefügt werden können (Jack et al. 2018; Deutscher Ärzteverlag 2018). Somit könnten auch Neurofilamente als Biomarker für Neurodegeneration in die N-Kategorie mit eingehen und Teil der AT(N)-Klassifikation werden.

Nachteile der aufgeführten diagnostischen Mittel sind hohe Invasivität, geringe Verfügbarkeit oder hohe anfallende Kosten, sodass es einer Suche nach weiteren diagnostischen Mitteln bedarf.

1.2 Neurofilament

Neurofilamente sind Proteine, die zu den Intermediärfilamenten gehören und damit Teil des Zytoskeletts der Zelle sind. Intermediärfilamente unterscheiden sich je nach Ursprungsgewebe im Aufbau der Proteine. Neurofilamente sind hochspezifisch für Nervenzellen und bilden das Grundgerüst der Axone. Aufgebaut sind Neurofilamente aus vier Untereinheiten, die anhand ihres Molekulargewichtes unterschieden werden: Neurofilament light chain (NFL), Neurofilament medium chain, Neurofilament heavy chain und Alpha-Internexin. Bei Schädigung des Axons oder neuronaler Degeneration wird Neurofilament aus dem Inneren der Zelle in die Interzellularflüssigkeit freigesetzt, bevor es in den Liquor und ins Blut gelangt (Gaiottino et al. 2013; Mattsson et al. 2017; Zetterberg 2016).

Liegt einer Erkrankung ein neuronaler Untergang zu Grunde, könnten somit erhöhte Neurofilamente gemessen werden. Umgekehrt könnte eine Messung der Neurofilamente ein diagnostisches Mittel für Erkrankungen mit neuronalem Untergang sein.

Da bei einer Alzheimer-Demenz pathophysiologisch ein solcher neuronaler Untergang vorliegt, bietet sich zur Diagnostik die Messung der Neurofilamente im Liquor oder im Blut an. Bei chronischer Neurodegeneration wird sich ausgehend von dem klinischen Bild des MCI im weiteren Verlauf eine Demenz entwickeln, was sich mittels Neurofilamenten messen ließe. Somit ist die Messung der Neurofilamente ein mögliches diagnostisches Mittel, MCI

nach der entsprechenden Ätiologie zu klassifizieren und birgt damit die Chance, den weiteren Verlauf der Erkrankung zu prognostizieren und als Prädiktor bei MCI zu fungieren. Die Messung der Neurofilamente kann dabei im Liquor oder im Blut erfolgen.

1.2.1 Neurofilament im Liquor

Der Liquor cerebrospinalis steht im direkten Kontakt zum Extrazellularraum des Gehirns, sodass sich biochemische Veränderungen im Gehirn im Liquor abbilden. In verschiedenen klinischen Studien zeigte sich, dass die Konzentration von Neurofilament heavy chain und NfL im Liquor mit der Degeneration von Neuronen korrelieren (Mattsson et al. 2017; Gaiottino et al. 2013; Blennow et al. 2012). So wurden auch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz erhöhte Neurofilamente im Liquor gemessen (Gaiottino et al. 2013).

Das Problem der Bestimmung von Neurofilament im Liquor ist, dass eine Lumbalpunktion zur Gewinnung des Liquors mäßig invasiv und eine Verlaufsmessung nicht indiziert ist. Weiterhin wäre eine kostengünstigere Alternative für die Nutzung als Screening-Untersuchung beim Hausarzt oder bei Studien wünschenswert.

1.2.2 Neurofilament im Blut

Da Blutmarker gegenüber Liquormarkern einige Vorzüge haben und gezeigt werden konnte, dass in der Liquordiagnostik NfL bei Alzheimer-Patienten signifikant erhöht sind, wurde der Zusammenhang zwischen der NfL-Konzentration im Liquor und im Blut untersucht und eine Korrelation festgestellt. Patienten mit Alzheimer-Demenz haben höhere NfL-Konzentrationen im Blut als Patienten mit MCI. Diese wiederum haben höhere NfL-Konzentrationen als gesunde Kontrollpersonen. Obwohl Überschneidungen zwischen den Gruppen möglich sind, ist die Genauigkeit vergleichbar mit der etablierter Liquormarker und besser als die von Plasma-Tau (Gaiottino et al. 2013; Mattsson et al. 2017).

Weiterhin ist die Konzentration von NfL im Blut mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Insbesondere geht eine schlechte Gedächtnisleistung mit erhöhten NfL-Konzentrationen einher (Gaiottino et al. 2013; Mattsson et al. 2017).

Innerhalb der Gruppe der MCI-Patienten konnte eine einmalige NfL-Messung im Blut bisher nicht zwischen progredientem, rückläufigem oder stabilem MCI unterscheiden. Da ein progredientes MCI eine zunehmende Neurodegeneration bedeutet, könnte die NfL-Messung im Blut im longitudinalen zeitlichen Verlauf eine Prädiktion ermöglichen (Mattsson et al. 2017).

1.2.3 Limitierung durch geringe Spezifität

Neben der Alzheimer-Demenz gehen viele weitere Erkrankungen mit einem neuronalen Untergang einher. So konnte nicht nur bei Alzheimer eine erhöhte NfL-Konzentration gemessen werden, sondern auch bei anderen Erkrankungen.

Bei Messung von NfL im Liquor cerebrospinalis ergaben sich bei Patienten mit stattgehabtem ischämischem Schlaganfall, Amyotropher Lateralsklerose, schubförmig remittierender Multipler Sklerose, Extrapyramidalem Syndrom sowie vaskulärer Demenz signifikant erhöhte Werte. Auch im Blutserum konnten bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom oder Amyotropher Lateralsklerose erhöhte NfL-Konzentrationen gemessen werden (Gaiottino et al. 2013; Norgren et al. 2003). Im Universitätsklinikum Ulm findet die Messung der Neurofilamente im Serum bereits klinische Anwendung in der Diagnostik der Amyotrophen Lateralsklerose, für die feste Grenzwerte angegeben werden. Im Serum beträgt die Konzentration von NfL bei 80% der gesunden Kontrollpatienten zwischen 2 und 35 pg/mL (Hospes 2019).

Durch das Einbüßen der Spezifität von NfL im Blut gegenüber relativ krankheitsspezifischen Markern wie Amyloid β oder Tau-Protein im Liquor ist der Anspruch an NfL als Blutmarker zur Prädiktion bei MCI nicht die Ablösung der Früherkennungsmarker in der spezifischen Diagnostik bei Alzheimer-Demenz. Vielmehr liegt die Bedeutung darin, dass NfL im Blut als günstiger Screeningparameter dienen könnte, auf den bei positivem Befund Tests mit höherer Spezifität folgen (Baird et al. 2015).

1.3 Blutmarker bei Alzheimer-Demenz

Blutmarker haben gegenüber Liquormarkern in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz große Vorzüge. Geringe Invasivität und niedrige Komplikationsraten sind kombiniert mit hoher Verfügbarkeit auch in Ländern mit geringeren Ressourcen im Gesundheitswesen. Blutmarker halten somit das Potenzial einer longitudinalen Verlaufskontrolle inne, die auch von niedergelassenen Ärzten durchgeführt werden könnte.

Zudem könnten durch die gute Verfügbarkeit von Blutproben große Kohorten für Studienzwecke gebildet werden. Damit können nicht nur die Biomarker selbst detailliert untersucht werden, sondern auch weitere Kohorten für Forschungen bezüglich Therapiemöglichkeiten einfach zusammengestellt werden (Baird et al. 2015).

Bei der Etablierung von Blutmarkern in klinischer Praxis oder der Forschung ist man vor die Herausforderung gestellt, dass mit der Blut-Hirn-Schranke eine physiologische Barriere vorhanden ist, die den direkten Zusammenhang zwischen Konzentrationen im Liquor und im Blut limitiert. Neben zunehmendem Alter geht allerdings auch eine Alzheimer-Demenz pathophysiologisch mit einer progredient erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke einher, was den Zusammenhang zwischen Blut- und Liquor-Konzentrationen verschiedener Proteine erhöht. Da die Blut-Hirn-Schranke schon zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf in ihrer Funktion abnimmt, könnten Blutmarker auch schon als Früherkennungsmarker sinnvoll sein (Baird et al. 2015). Überdies ist mittels ABC-Transportern auch der aktive Transport beispielsweise von Amyloid β über die Blut-Hirn-Schranke möglich (Abuznait und Kaddoumi 2012).

Ein herausfordernder Aspekt ist, dass Proteinkonzentrationen im Blut großen Schwankungen unterliegen. Diese Schwankungen können bis zu zwölf Größenordnungen umfassen, während Veränderungen zentralen Ursprungs im Blut gering ausgeprägt sein können und weiteren peripheren Prozessen unterliegen. Albumin und IgG können diese durch die leichte Bindung von Proteinen maskieren. Dies könnte es schwierig machen, Schwankungen von Neurofilament im Blut sicher einer Alzheimer-Pathologie zuzuordnen (Baird et al. 2015).

1.4 Fragestellung

Nach aktuellem Forschungsstand kann die NfL-Konzentration im Blut als ein unspezifischer Biomarker für Neurodegeneration genutzt werden, ist jedoch nicht auf das Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz beschränkt. Weiterhin liegen große interindividuelle Unterschiede der NfL-Konzentration vor, sodass die klinische Symptomatik bei gleicher NfL-Konzentration divergieren kann. Eine einmalige Messung von NfL ist somit in der Früherkennung einer Alzheimer-Demenz nicht ausreichend.

Bei Betrachtung der NfL-Konzentration im Blut im zeitlichen Verlauf wurde festgestellt, dass bei Fortschreiten der Neurodegeneration im Rahmen einer Alzheimer-Demenz die NfL-Konzentration ansteigt (Mattsson et al. 2019). Da auch die Entstehung einer Alzheimer-Demenz auf dem Boden eines MCI durch ein Voranschreiten der Neurodegeneration gekennzeichnet ist, lautet die Arbeitshypothese dieser Studie, dass NfL bei MCI-Patienten im Verlauf steigt, sofern die Ätiologie neurodegenerativ ist und damit ein hohes Risiko für eine Progredienz der Symptome vorliegt. Damit könnte der NfL-Konzentrationsverlauf im Blut hinweisend dafür sein, ob ein Patient mit MCI im weiteren Verlauf eine Demenz entwickeln wird, im Stadium des MCI verbleibt oder rückläufige Symptome zeigt.

Dieser Hypothese wird anhand einer Fall-Kontroll-Studie nachgegangen, in der Probanden mit psychometrisch quantifizierten leichten und schweren kognitiven Beeinträchtigungen sowie Probanden ohne psychometrisch quantifizierbaren kognitiven Beeinträchtigungen zu zwei Zeitpunkten neuropsychologisch getestet werden und jeweils die NfL-Konzentration im Blut bestimmt wird. Weiterhin werden bereits erhobene Daten aus der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie vergleichend ausgewertet (Schmermund et al. 2002).

Insbesondere wird dabei auf die Frage eingegangen, ob repetitive Messungen der NfL-Konzentration im Blut (hier im Abstand von einem Jahr) eine Progredienz und Konversion von MCI zu Demenz besser detektieren als eine einmalige Messung. Weiterhin wird untersucht, ob NfL-Konzentrationen im Blut mit dem kognitiven Zustand korrelieren und zur Identifikation interferierender Faktoren dienen können, die die Kognition verschlechtern (z. B. Depressivität).

2 Material und Methoden

In dieser Studie wurden von Februar bis November 2018 Probanden in einem Intervall von zwölf Monaten nachuntersucht, bei denen bereits Daten einer Erstuntersuchung in der Biomaterialbank der Psychiatrie Göttingen gespeichert waren. Bei einem zeitlichen Abstand von zwölf Monaten zwischen den beiden Erhebungen wurde eine Abweichung von drei Monaten akzeptiert. Die Probanden wurden drei verschiedenen Gruppen zugeteilt. Neben Probanden mit psychometrisch quantifizierter leichter kognitiver Beeinträchtigung wurden Probanden mit psychometrisch quantifizierter schwerer kognitiver Beeinträchtigung sowie Probanden ohne psychometrisch quantifizierbare kognitive Beeinträchtigung untersucht. Methodisch wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit wurde bei jedem Probanden zunächst eine Anamnese erhoben und eine Neuropsychologische Testung durchgeführt. Es folgte eine Blutentnahme, Aufarbeitung und Lagerung der Blutproben sowie die Bestimmung der Konzentration von NFL im Serum mittels Single Molecule Array (SIMOA).

Neben diesen erhobenen Daten wurden zur Überprüfung der Ergebnisse bereits bestehende Daten aus der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie ausgewertet.

2.1 Biomaterialbank

In der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Göttingen existiert seit Juni 2016 eine Biomaterialbank zur Untersuchung von Biomarkern im Rahmen neurodegenerativer und dementieller Erkrankungen. In dieser Biomaterialbank werden Blutproben von Probanden mit neurodegenerativen Erkrankungen sowie Probanden aus geeigneten Kontrollgruppen gesammelt und gelagert. Zudem werden klinisch erfasste Daten, wie z. B. Ergebnisse aus neuropsychologischen Testungen, pseudonymisiert den entsprechenden Proben zugeordnet. Im Rahmen der Aufnahme der Probanden in die Biomaterialdatenbank unterschrieben diese eine Einwilligungserklärung, bei der sie separat einer Rekontaktierung für erneute Blutentnahmen und neuropsychologischer Testung zustimmen konnten.

2.1.1 Einschlusskriterien

Für die Follow-up-Studie wurden Probanden aus der Biomaterialbank eingeschlossen, die einer Rekontaktierung zugestimmt hatten. Weiterhin musste das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie telefonisch bestätigt werden. Eingeschlossen wurden alle Probanden, bei denen klinisch die Diagnose MCI, wahrscheinliche Alzheimer-Demenz oder mögliche Alzheimer-Demenz mit Alzheimer-Pathologie gestellt wurde oder keine Demenz vorlag. Weiterhin wurden Probanden erst ab einem Lebensalter von mindestens 50 Jahren und maximal 86 Jahren berücksichtigt. Voraussetzung des Einschlusses war die Einwilligungsfähigkeit zur Studienteilnahme und die schriftliche Bestätigung der Einverständniserklärung.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht berücksichtigt wurden Probanden, deren Baseline-Untersuchung mehr als 15 Monate zurück lagen oder die das 50. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Überdies führte eine fehlende Studieneinwilligungsfähigkeit zum Ausschluss aus der Studie.

2.2 Anamneseerhebung

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, um eventuelle Störvariablen identifizieren zu können und in der Auswertung der neuropsychologischen Testungen mit zu berücksichtigen. Es wurden bekannte Diagnosen, Medikamenteneinnahme sowie Prozeduren, wie zum Beispiel eine Elektrokrampftherapie, zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten abgefragt und dokumentiert. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Ermittlung des Bildungsniveaus des Probanden, wobei der berufliche Werdegang sowie die Lebenssituation erhoben wurde. Alle Daten wurden pseudonymisiert als Verlaufsdaten in die Biomaterialdatenbank eingefügt.

2.3 Neuropsychologische Testung

Zur Objektivierung des kognitiven Zustands der Probanden durchliefen alle eine neuropsychologische Testung. Um die Entwicklung der kognitiven Leistung im zeitlichen Verlauf zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung beurteilen zu können, belief sich die Testbatterie zu beiden Zeitpunkten auf die gleichen durchgeführten Tests, wobei die Baseline-Daten nicht bei jedem Probanden vollständig vorlagen. Die Testungen beliefen sich auf die erweiterte neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-NP-Plus) mit Semantischer Flüssigkeit, Boston Naming Test, Mini-Mental-Status-Test, Wortliste lernen, abrufen und wiedererkennen, Figuren abzeichnen und abrufen, Trail Making Test A und B und die Phonematische Flüssigkeit, sowie den Uhrentest, den Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test, die Wechsler Memory Scale, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts sowie den Geriatric Depression Scale bzw. Beck-Depressions-Inventar. Die verschiedenen Tests werden im Folgenden näher erläutert.

2.3.1 CERAD-NP-Plus

Die CERAD-NP ist eine neuropsychologische Testbatterie, die vom im Jahre 1986 gegründeten Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease entwickelt wurde. Ziel dieser Testbatterie war die validierte und standardisierte Beurteilung des Vorhandenseins und der Entwicklung einer Alzheimererkrankung (Fillenbaum et al. 2008). Mit Sprache, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Visuokonstruktion werden diejenigen kognitiven Komponenten getestet, in denen Alzheimer-Patienten spezifische Defizite aufweisen können. Weiterhin kann mittels der Testbatterie zwischen gesunden Probanden sowie Personen mit leichter

kognitiver Einschränkung bis hin zum Vollbild der Alzheimer-Demenz unterschieden werden (Morris et al. 1989).

Die CERAD-NP besteht insgesamt aus acht Einzeltests. Der Test der semantischen Wortflüssigkeit zielt auf die Erfassung der Sprache, des semantischen Gedächtnisses, der Geschwindigkeit verbaler Produktionsfähigkeit, der Exekutivfunktionen sowie kognitiver Flexibilität ab. Die Testperson erhielt die Anweisung, innerhalb von einer Minute möglichst viele verschiedene Tierarten zu nennen, ohne dabei Eigennamen zu verwenden. Der Untersucher notierte alle genannten Tierarten gestaffelt in vier zeitliche Abschnitte von je 15 Sekunden. Die Gesamtpunktzahl ergab sich aus Addition der genannten Tiere über die vier Zeitabschnitte abzüglich doppelt genannter Tierarten (Isaaks und Akthar 1972; Marrakchi 2010).

Beim Boston Naming Test (BNT) wurden dem Probanden nacheinander 15 verschiedene gezeichnete Bilder gezeigt, die es zu benennen galt. Dabei kamen jeweils fünf der gesuchten Wörter häufig, mittelhäufig und selten im deutschen Sprachgebrauch vor. Zu den häufig vorkommenden Wörtern zählten Baum, Bett, Pfeife, Blume und Haus, zu den mittelhäufigen Begriffen Kanu, Zahnbürste, Vulkan, Maske und Kamel und zu den seltenen Begriffen Mundharmonika, Zange, Hängematte, Trichter und Dominosteine. Pro Bild wurde der Testperson eine Bedenkzeit von 10 Sekunden eingeräumt. Ist eine Zeichnung mit einem zu allgemeinen Begriff beschrieben worden, bat der Untersucher den Probanden seine Antwort zu präzisieren. Bei einem richtig genannten Begriff wurde unabhängig von der Worthäufigkeit ein Punkt vergeben, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 15 ergab, die Aufschluss über die visuelle Wahrnehmung und Wortfindung gab (Mack et al. 1992; Aebi 2002).

Der Mini-Mental-Status-Test kann in zwei Abschnitte eingeteilt werden. Der erste Teil erfordert alleinig mündliche Antworten und misst dabei Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit. Zunächst wurden dem Probanden Fragen zur räumlichen und zeitlichen Orientierung gestellt. Anschließend wurde er dazu aufgefordert, die Begriffe Auto, Blume und Kerze einmal zu wiederholen und zu versuchen, sich diese weiterhin zu merken. Bevor die drei Begriffe erneut abgefragt wurden, bat man den Probanden, fünfmal ausgehend von 100 jeweils sieben zu subtrahieren. Insgesamt konnten so im ersten Abschnitt 21 Punkte erzielt werden.

Im zweiten Abschnitt galt es zunächst einen Bleistift und eine Armbanduhr auf Zeigen des Untersuchers hin korrekt zu benennen, bevor der Satz „Sie leiht ihm kein Geld mehr“ nachgesprochen werden sollte. Weiterhin wurde der Proband gebeten, folgende Anweisung zu befolgen: „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand. Falten Sie es in der Mitte. Legen Sie es auf den Boden“. Nun wurde der Testperson ein Blatt mit dem abgedruckten Satz „Bitte schließen Sie die Augen“ mit der Aufforderung gezeigt, den verschriftlichten Befehl auszuführen. Zum Abschluss sollte eine Figur abgezeichnet und ein beliebiger vollständiger Satz notiert werden. Insgesamt konnten somit im zweiten Abschnitt neun Punkte erzielt werden, wodurch sich eine maximale Gesamtpunktzahl von 30 ergab (Folstein et al. 1975).

Im nachfolgenden Test „Wortliste lernen“ wurden der Testperson in drei Durchgängen nacheinander zehn verschiedene Begriffe für zwei Sekunden gezeigt, die vorgelesen und anschließend in beliebiger Reihenfolge innerhalb von maximal 90 Sekunden aus dem Gedächtnis wieder abgerufen werden sollten. Insgesamt gab der Test Auskunft über die Fähigkeit, neue und nicht im Zusammenhang stehende verbale Informationen zu erlernen (Aebi 2002). Die präsentierten Wörter lauteten Königin, Gras, Karte, Brief, Arm, Motor, Butter, Stange, Strand und Hütte, die in den drei Durchgängen in unterschiedlicher Reihenfolge präsentiert wurden. Für jedes richtig genannte Wort wurde ein Punkt vergeben, sodass eine Maximalpunktzahl von 30 erreicht werden konnte. Fälschlich genannte Worte wurden als Intrusionen notiert. (Morris et al. 1989).

Als nächstes wurden dem Probanden nacheinander vier verschiedene Figuren präsentiert, die einen Kreis, eine Raute, zwei überlappende Rechtecke sowie einen Würfel umfassten und abgezeichnet werden sollten. Insgesamt konnten dabei elf Punkte erzielt und mit der erreichten Punktzahl die visuokonstruktiven Fähigkeiten beurteilt werden. Von den elf Punkten konnten zwei Punkte durch Abzeichnen des Kreises, drei Punkte durch Abzeichnen der Raute, zwei Punkte durch Abzeichnen der überlappenden Rechtecke sowie vier Punkte durch Abzeichnen des Würfels erzielt werden (Rosen et al. 1984).

Im Anschluss daran wurde mittels „Wortliste abrufen“ die Gedächtnisleistung überprüft, indem die Testperson gebeten wurde, die Begriffe aus dem im Vorfeld beschriebenen Test „Wortliste lernen“ erneut zu nennen. Für richtig genannte Begriffe wurde ein Punkt vergeben, sodass maximal zehn Punkte erreicht werden konnten, die Anzahl von Intrusionen wurde notiert. Anschließend wurden der Testperson die zehn Wörter aus dem Test „Wortliste lernen“ zuzüglich zehn neuer Wörter in variierter Reihenfolge gezeigt. Die Aufgabe des Probanden war es, zu differenzieren, ob das jeweilige Wort bereits aus dem Test „Wortliste lernen“ bekannt war oder ob es sich um ein neues Wort handelte. Maximal konnten 20 Punkte erreicht werden. Mittels des Ergebnisses konnten Abrufdefizite von Speicherdefiziten differenziert werden (Aebi 2002).

Im nachfolgenden Test „Konstruktive Praxis abrufen“ wurde die Testperson gebeten, die im Vorfeld abgezeichneten Figuren aus der Erinnerung heraus erneut zu zeichnen. Maximal konnten erneut elf Punkte erzielt werden, die Aufschluss über die Funktion des nonverbalen Gedächtnisses gaben (Marrakchi 2010).

Neben den erläuterten Tests wurde die CERAD-NP um drei Tests zur CERAD-NP-Plus erweitert, um die psychomotorische Geschwindigkeit, Exekutiv- und Frontalfunktionen genauer erfassen zu können. Diese Funktionen sind besonders bei subkortikaler und frontaler Demenz betroffen, sodass mit der Erweiterung eine bessere Differenzierung der vorliegenden Demenz möglich ist.

Zur Erfassung der phonematischen Wortflüssigkeit bekam die Testperson die Instruktion, innerhalb von einer Minute möglichst viele Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben „S“

aufzuzählen. Erlaubt waren dabei Worte aller Wortkategorien und Wortarten, Eigennamen sowie Wortwiederholungen wurden nicht gewertet (Schmid et al. 2014).

Beim Trail Making Test A (TMT-A) ist die Testperson dazu aufgefordert worden, in möglichst kurzer Zeit vorgedruckte, eingekreiste Zahlen zwischen eins und fünfundzwanzig in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Dabei wurde die Zeit erfasst. Sofern der Testperson ein Fehler unterlief, wurde diese vom Untersucher auf den Fehler hingewiesen, ohne dabei die Zeitmessung anzuhalten oder den Fehler zu verbessern, sodass sich Fehler in einer längeren benötigten Zeit abbildeten. Abhängig von der benötigten Zeit konnten die motorische Geschwindigkeit sowie die visuelle Aufmerksamkeit beurteilt werden.

Der Trail Making Test B (TMT-B) prüft neben der motorischen Geschwindigkeit und der visuellen Aufmerksamkeit weiterhin Frontal- und Exekutivfunktionen. In diesem Test galt es, in möglichst kurzer Zeit abwechselnd Zahlen und Buchstaben in der richtigen Reihenfolge miteinander zu verbinden, wobei Zahlen aufsteigend und Buchstaben alphabetisch geordnet werden mussten. (Gaudino et al. 1995).

Alle in der CERAD-NP-Plus erreichten Testergebnisse wurden nach Erhebung unter Zuhilfenahme des Auswertungsprogramms der CERAD-Plus 1.0 z-transformiert, um sie unabhängig von Alter, Geschlecht oder Ausbildungsstand vergleichbar zu machen. Die Ermittlung der z-Werte beruht dabei auf einem Vergleich der erhobenen Rohwerte mit Leistungen einer Normstichprobe (Memory Clinic Basel 2019).

2.3.2 Uhrentest

Beim Uhrentest wurde der Proband dazu aufgefordert, auf einem Blatt Papier mit einem vorgedruckten Kreis die Ziffern einer Uhr so einzuzichnen, dass die Uhr vollständig ist, und anschließend die Uhrzeit 11:10 Uhr einzutragen. Dabei wird die Konstruktionsfähigkeit erfasst. Bewertet wurde die Zeichnung mittels Ziffern zwischen eins, was eine vollständig korrekt gezeichnete Uhr mit korrekter Uhrzeit bedeutet, und sechs, wobei die Struktur einer Uhr nicht mehr erkennbar ist (Dal Pan et al. 1989; Sunderland et al. 1989; Shulman 2000).

2.3.3 Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test

Der Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test (ROCF) diente der Erfassung der räumlich visuellen Konstruktion (Stern und Stern 1985). Der Proband hatte die Aufgabe, eine geometrische Figur, bestehend aus 18 Einzelementen, möglichst genau abzuzeichnen. Für jedes in Form und Position korrekt gezeichnete Einzelement wurden zwei Punkte vergeben, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 36 ergab. Fehlte ein Einzelement, wurde kein Punkt vergeben. Wenn ein Einzelement mit fehlerhafter Form und in falscher Position gezeichnet wurde, ergab sich eine Bewertung von 0,5 Punkten, bei korrekter Form in falscher Position oder falscher Form in richtiger Position wurde ein Punkt vergeben.

Mittels des 1995 erschienenen Manuals „Rey Complex Figure Test and Recognition Trial“ wurden anschließend die Rohwerte des ROCF in alterskorrigierte z-Werte umgerechnet (Meyers und Meyers 1995).

2.3.4 Subtests der Wechsler Memory Scale IV

Beim Wechsler Memory Scale IV (WMS IV) handelt es sich um die im Jahre 2012 von Petermann und Lepach adaptierte deutsche Version der Wechsler Memory Scale aus dem Jahre 1945 zur Erfassung verschiedener Gedächtnisfunktionen. Im Rahmen der Untersuchung wurden zwei der sieben Untertests durchgeführt, mittels derer die Funktion des logischen Gedächtnisses beurteilt werden konnte (Petermann et al. 2012).

Beim Test „Logisches Gedächtnis I“ wurde den Probanden, die das 65. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, nacheinander zwei verschiedene Geschichten vorgelesen, die sie jeweils unmittelbar im Anschluss wiedergeben sollten. Pro richtig erinnerte Aussage wurde ein Punkt vergeben, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 50 Punkten ergab.

Probanden, die 65 Jahre oder älter waren, wurde zunächst eine kurze Geschichte zweimal vorgelesen, wobei es nach beiden Durchgängen galt, die Geschichte wiederzugeben. Anschließend wurde eine längere Geschichte einmalig mit derselben Instruktion vorgelesen, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 53 Punkten ergab.

Der zweite Subtest „Logisches Gedächtnis II“ wurde zeitlich durch die CERAD-NP vom ersten Subtest getrennt. Dabei wurde die Testperson dazu aufgefordert, die Geschichten aus „Logisches Gedächtnis I“ abzurufen, ohne diese im Vorfeld erneut vorgelesen bekommen zu haben. Sofern eine Testperson sich an keinen inhaltlichen Baustein mehr erinnern konnte, wurde ein kurzer Hinweis gegeben und dieser notiert. Die Maximalpunktzahlen entsprachen jeweils abhängig vom Alter der Testperson denen aus „Logisches Gedächtnis I“.

Die Ergebnisse beider Tests wurden in altersgenormte Wertpunkte umgerechnet, mittels derer schließlich z-Werte ermittelt wurden (Petermann et al. 2012).

2.3.5 Zahlenspanne vorwärts und rückwärts

Der Test „Zahlenspanne vorwärts und rückwärts“ dient der Erfassung der Merkspanne und damit einer wichtigen Funktion des Arbeitsgedächtnisses. Zunächst wurden der Testperson Zahlenreihen zunehmender Länge vorgelesen, die es nachzusprechen galt. Begonnen wurde mit einer Länge von zwei Zahlen. Nacheinander wurden jeweils zwei Zahlenreihen gleicher Länge vorgelesen. Ist mindestens eine der beiden Zahlenreihen korrekt wiedergegeben worden, wurden die nächsten beiden Zahlenreihen vorgelesen, die jeweils eine Ziffer mehr umfassten. Bei einer Maximallänge von neun Ziffern ergab sich eine Maximalpunktzahl von 16, indem jede richtig wiedergegebene Zahlenreihe mit einem Punkt bewertet wurde (Härtling und Wechsler 2000).

Nachfolgend wurden dem Probanden erneut Zahlenreihen zunehmender Länge vorgelesen, die es in diesem Fall in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen galt. Die Maximalpunktzahl beträgt auch in diesem Test 16, sodass insgesamt eine Punktzahl von 32 erzielt werden konnte.

2.3.6 Psychometrische Quantifizierung depressiver Symptome

Zur Quantifizierung depressiver Symptome wurde die Geriatric Depression Scale erhoben. Dabei wurde der Testperson ein Fragebogen mit 15 Fragen gegeben, die entweder mit ja oder nein angekreuzt werden konnten. Anschließend wurden grau hinterlegte Felder addiert. Bei einer Summe von sechs bis zehn gab der Test Hinweis auf eine leichte bis mäßige Depression, ein höherer Wert sprach für das Vorliegen einer schweren Depression (Yesavage et al. 1982).

Bei Probanden, die das 65. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, wurde der Schweregrad einer Depression zusätzlich mittels Beck Depression Inventar II (BDI II) ermittelt. Insgesamt umfasst der Fragebogen 21 Items, die die häufigsten Symptome einer Depression abfragen. Dabei werden die Antworten in vier Stufen eingeteilt, die mit der Schwere der Symptome korrelieren. Die Testperson sollte beurteilen, welche der vier Antworten am ehesten auf die Gefühlslage der letzten zwei Wochen zutrifft und diese ankreuzen. Die Auswertung erfolgte mittels Summenscore der angekreuzten Punkte (Schaub et al. 2013).

2.4 Bestimmung von Neurofilament Light Chain

Jedem Probanden wurde im Anschluss an die neuropsychologische Untersuchung Blut abgenommen. Dabei wurden zwei Serum-Monovetten der Firma Sarstedt (02.1063) mit einem Fassungsvermögen von jeweils 9mL mit Blut befüllt. Anschließend erfolgte die Aufarbeitung des Blutes im Labor und die Verwahrung der Proben bei -80° Celsius. Die Messung der NfL-Konzentration wurde mittels SIMOA nach Auftauen der Baseline- sowie Follow-up-Proben gesammelt durchgeführt.

2.4.1 Aufarbeitung des Blutes

Nach der Blutentnahme wurde das Blut in den Serum-Monovetten zunächst für 45 Minuten bei Raumtemperatur gelagert und danach bei einer relativen Zentrifugalkraft von 2000xg und einer Temperatur von 20° Celsius 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde das Blutserum zu je 500µL in Thermo-Scientific-Matrix-Röhrchen pipettiert und für maximal 26 Monate bei -80° Celsius gelagert.

Erst nach Erhebung aller Daten und Gewinnung aller Blutproben wurde pro Probanden je ein Thermo-Scientific-Matrix-Röhrchen mit Blutserum aus der Baseline- und eins mit Blutserum aus der Follow-up-Untersuchung aufgetaut und mittels SIMOA die NfL-

Konzentration bestimmt. Die Messung von NfL erfolgte in Kooperation mit Frau Prof. Petra Steinacker und Herrn Prof. Markus Otto an der Klinik für Neurologie in Ulm.

2.4.2 Single Molecule Array

Zur Detektion von NfL im Blutserum wurde ein ultrasensitiver Single Molecule Array (SIMOA) Assay verwendet, der gegenüber Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder Elektrochemilumineszenz (ECL) bei der Messung von NfL eine höhere Sensitivität aufweist (Kuhle et al. 2016). Die Analyse erfolgte mittels des vollständig automatisierten SIMOA HD-1 Analyzer der Firma Quanterix und dem entsprechenden SIMOA NF-Light Advantage Kit mit der Kit-Nummer 103186 zur Quantifizierung von NfL im humanen Blutserum, Blutplasma oder Liquor.

Zunächst wurden die Proben, Kontrollen, Reagenzien und Standards innerhalb von einer Stunde auf Raumtemperatur gebracht, bevor die Proben, Kontrollen und Standards mittels Vortexmischer durchgemischt wurden. Die Proben wurden anschließend fünf Minuten bei 10.000xg zentrifugiert.

Anschließend wurden die acht Standards nach einem bestimmten Schema vorbereitet, das in Tabelle 2 aufgeführt ist (Tabelle 2).

Tabelle 2: Vorbereitung der SIMOA-Standardproben

Kalibrator	NfL-Konzentration Kalibrator (pg/mL)	Kalibrator Verdünnungsvolumen (μ L)	Zu übertragendes NfL-Kalibrierungsvolumen (μ L)
H	500	900	100 von 5000 pg/mL Bestand
G	167	600	300 von Kalibrator H
F	55,6	600	300 von Kalibrator G
E	18,5	600	300 von Kalibrator F
D	6,17	600	300 von Kalibrator E
C	2,06	600	300 von Kalibrator D
B	0,686	600	300 von Kalibrator C

Es erfolgte die Vorbereitung der Kontrolllösungen anhand folgenden Schemas (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vorbereitung der SIMOA-Kontrolllösungen

Kontrolle	Nfl Kontroll-Konzentration (pg/mL)	Kalibrator Verdünnungsvolumen (μL)	Nfl Übertragungsvolumen (μL)
I	200	576	24 von 5000 pg/mL Bestand
II	10	570	30 von Kontrolle I

Danach wurden die Proben und Kontrollen im Verhältnis 1:7 verdünnt, sodass sich jeweils ein Gesamtvolumen von $400\mu\text{L}$ ergab. Folglich wurden jeweils $50\mu\text{L}$ der Probe mit $350\mu\text{L}$ Verdünnungsmittel zusammengegeben.

Schließlich erfolgte die Vorbereitung der Platte, wobei jeweils $340\mu\text{L}$ der 8 Standardproben, 32 Proben und 6 Kontrollen in die entsprechende Vorrichtung pipettiert wurden.

Für 30 Sekunden erfolgte daraufhin die Durchmischung der Beads, bevor die Reagenzien zehnmal auf- und abwärts gemischt wurden. Die Reagenzien (Bead, Detector, SBG) wurden gescannt, die Verschlüsse entfernt und in den Reagenzienschacht gestellt. Selbiges erfolgte anschließend mit dem RGP-Reagenz.

Um die SIMOA-Software einzurichten, wurden Standards und Proben ausgewählt, benannt und schließlich die Platte auf ein Probentellergestell geladen. Zuletzt wurde der Lauf gestartet, der insgesamt 2,5 Stunden dauerte. Die Proben wurden jeweils in Duplikaten (nebeneinander) bestimmt.

2.5 Modalitäten der Auswertung

Die Auswertung der Daten aus der Biobank fußt auf drei verschiedenen Methoden. Zunächst wurde die Aussagekraft von NfL hinsichtlich der Prädiktion einer Verschlechterung des kognitiven Zustands durch Einteilung der Studienteilnehmer in drei Profile untersucht. Im zweiten Schritt wurde unabhängig von der Gruppeneinteilung der Zusammenhang der NfL-Konzentration und einzelner ausgewählter Tests überprüft, bevor zuletzt ein globaler Kognitionsscore gebildet und damit der Zusammenhang zwischen kognitivem Zustand und NfL-Konzentration beurteilt wurde.

2.5.1 Profilbasierte Auswertung

Um die Einteilung in Profilgruppen in der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung möglichst objektiv und nach gleichen Maßstäben vorzunehmen, basiert diese allein auf den

Ergebnissen der neuropsychologischen Testung. Nach Bestimmung von altersgenormten z-Werten wurden Grenzwerte festgelegt, ab derer z-Werte als pathologisch galten.

Aktuell liegen dazu in der Literatur noch keine einheitlichen Grenzwerte vor. Häufig wird ein z-Wert < -1 als pathologisch gewertet, während z-Werte zwischen -1 und 1 als durchschnittlich gelten. Weiterhin ist eine weniger strenge Einteilung möglich, in der ein Prozentrang ≤ 10 als unterdurchschnittlich bewertet wird, was einem z-Wert $\leq -1,28$ entspricht (Barth et al. 2005).

Auch die Grenze zwischen den Krankheitsbildern MCI und Demenz ist nicht einheitlich beschrieben. Im „Diagnostischen und statistischen Manual psychischer Störungen“ wird ab einem z-Wert ≤ -2 von einer schweren neurokognitiven Störung gesprochen, während z-Werte zwischen -1 und -2 einer leichten neurokognitiven Störung zuzuordnen sind (Falkai et al. 2015).

Da es zur Diagnosestellung von MCI und Alzheimer-Demenz die Erfüllung weiterer klinischer Kriterien bedarf (siehe Kapitel 1.1.5), können die psychometrisch quantifizierten kognitiven Symptome nur Hinweise auf die zugrunde liegende Erkrankung geben, sind der Diagnose jedoch nicht gleichzusetzen. Deshalb werden die drei Gruppen als schwere kognitive Beeinträchtigung (SKB), leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB) sowie keine psychometrisch quantifizierbare kognitive Beeinträchtigung (KKB) bezeichnet.

Unter Bezugnahme auf die oben genannten Richtwerte wurden in dieser Studie der Profiluordnung folgende Kriterien zu Grunde gelegt: Wurden in der Baseline-Untersuchung in allen Tests z-Werte > -1 erzielt, fiel der Proband in die Gruppe KKB. Ins Profil SKB fielen Probanden, die in mindestens zwei verschiedenen kognitiven Domänen Testergebnisse mit z-Werten ≤ -2 oder in mindestens drei Domänen Testergebnisse mit z-Werten ≤ -1 aufwiesen. Sobald in einem der Tests ein z-Wert ≤ -1 betrug und die Kriterien für das Profil SKB noch nicht erfüllt waren, wurden die Probanden dem Profil LKB zugeordnet. In Abbildung 1 ist die Profiluordnung auf Grundlage der z-Werte in der Baseline-Untersuchung dargestellt (Abbildung 1).

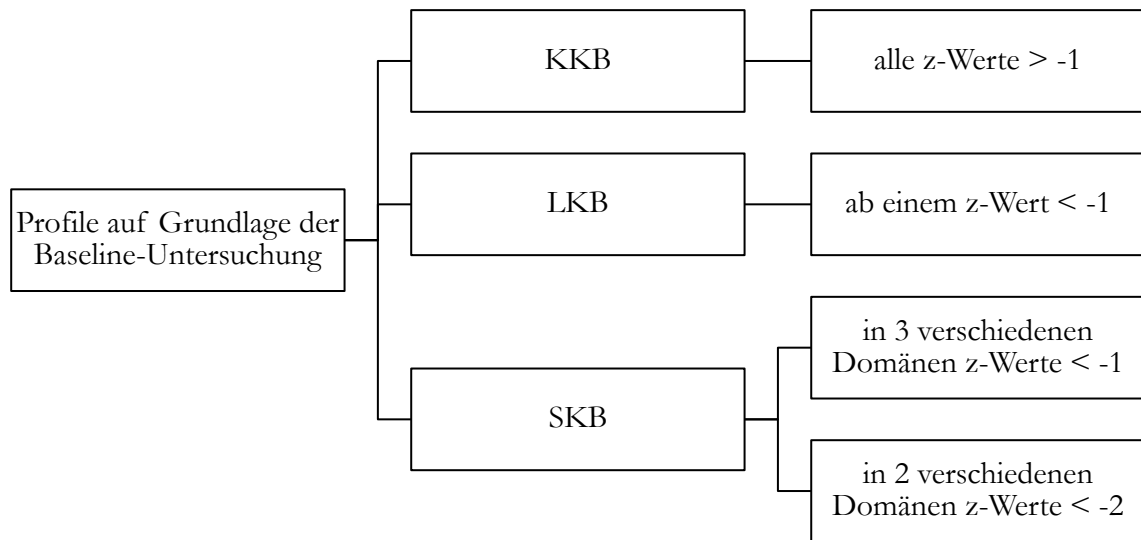


Abbildung 1: Profilzuordnung auf Grundlage der Baseline-Untersuchung

KKB keine kognitive Beeinträchtigung; LKB leichte kognitive Beeinträchtigung; SKB schwere kognitive Beeinträchtigung

In die Bewertung gingen die z-Werte der Subtests Semantische und Phonematische Wortflüssigkeit, BNT, Figuren zeichnen, Wortliste und Figuren abrufen sowie der z-Wert des Quotienten aus TMT-B und TMT-A der CERAD-NP-Plus ein. In der Baseline-Untersuchung lagen nicht bei allen Probanden vollständige Daten vor, da nicht bei jedem alle Testungen erhoben worden sind. Um trotz fehlender Daten eine Profilzuordnung vornehmen zu können, wurden in diesen Fällen weitere neuropsychologische Testergebnisse der Baseline-Untersuchungen herangezogen. So wurde der z-Wert des ROCF bei fehlendem Test „Figuren zeichnen“ in die Beurteilung der Visuokonstruktion mit einbezogen sowie die z-Werte aus „Logisches Gedächtnis I und II“ zur Beurteilung der Gedächtnisleistung. Zusammenfassend bildeten die einzelnen Tests dabei folgende kognitiven Domänen ab (siehe Kapitel 2) (Tabelle 4):

Tabelle 4: Zuordnung der erhobenen Tests zu kognitiven Domänen

Kognitive Domäne	Zugehörige Tests
Sprache	Semantische Wortflüssigkeit Phonematische Wortflüssigkeit Boston Naming Test
Gedächtnis	Wortliste abrufen Figuren abrufen Logisches Gedächtnis I Logisches Gedächtnis II
Visuokonstruktion	Figuren zeichnen ROCF
Exekutivfunktionen	Quotient aus TMT-B und TMT-A

Nach der Bildung von Profilgruppen wurden die Probanden mit dem Profil LKB in der Baseline-Untersuchung in die beiden Gruppen LKB mit deutlicher Symptomverschlechterung und LKB ohne deutliche Symptomverschlechterung eingeteilt. Dabei galten diejenigen, die in der Follow-up-Untersuchung die Kriterien für das Profil SKB erfüllten, als LKB mit deutlicher Symptomverschlechterung, alle anderen fielen in das Profil LKB ohne deutliche Symptomverschlechterung. Anschließend wurde mittels t-Tests geprüft, ob es zwischen beiden Gruppen einen signifikanten NfL-Mittelwertunterschied in der Baseline- oder Follow-up-Messung gab und jeweils die NfL-Differenz zwischen beiden Messzeitpunkten verglichen.

2.5.2 Testbasierte Auswertung

In der testbasierten Auswertung wurden die Korrelationen von NfL und den z-Werten des MMST sowie den Ergebnissen des GDS berechnet.

Der MMST ist ein neuropsychologischer Test, der mit Gedächtnisleistung, Sprache, Konzentration, Orientierung sowie konstruktiver Praxis viele kognitive Domänen abdeckt und einen Eindruck über das allgemeine kognitive Funktionsniveau gibt. Zur Beurteilung, ob das mittels MMST gemessene allgemeine kognitive Funktionsniveau mit der NfL-Konzentration zusammenhängt, wurde die Korrelation zwischen den z-Werten des MMST sowie den NfL-Konzentrationen berechnet (Folstein et al. 1975).

Mittels GDS kann die Depressivität eines Probanden erfasst werden. Durch die Berechnung der Korrelation von NfL-Konzentration und dem Ergebnis des GDS wurde festgestellt, ob

die NfL-Konzentration mit der Depressivität eines Probanden zusammenhängt (Yesavage et al. 1982).

2.5.3 Auswertung basierend auf globalem Kognitionsscore

Im dritten Auswertungsmodus wurde basierend auf den erhobenen neuropsychologischen Testungen ein globaler Kognitionsscore berechnet, der den kognitiven Zustand unter Einbeziehung aller Domänen widerspiegelte. Zunächst wurden die verschiedenen Tests den jeweiligen gemessenen Domänen zugeordnet (Tabelle 4).

Ausgehend von den alters-, geschlechts- und bildungsnormierten z-Werten wurde für jeden Test ein Prozentrang berechnet, um anschließend für jede der vier Domänen einen mittleren Prozentrang zu bilden. Somit ergaben sich vier Werte, die den mittleren Prozentrang in den Domänen Sprache, Gedächtnis, Visuokonstruktion und Exekutivfunktionen abbildeten. Aus diesen vier mittleren Prozenträngen wurde erneut der Mittelwert berechnet, der als globaler Kognitionsscore in seinem Zusammenhang mit der NfL-Konzentration mittels Korrelationsberechnung untersucht wurde.

2.6 Heinz-Nixdorf-Recall-Studie

Bei der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie zur Identifikation von Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei der 4814 Teilnehmer hinsichtlich ihres kardiovaskulären Zustands untersucht wurden. Die Probanden sind Bürger der Städte Essen, Bochum und Mülheim an der Ruhr im Alter von 45 bis 75 Jahren und wurden zufällig auf Grundlage der jeweiligen Einwohnermeldeämter ausgewählt. Die Baseline-Erhebung fand zwischen 2000 und 2003 statt. Die Teilnehmer wurden mittels Fragebogen im Abstand von jeweils einem Jahr bezüglich ihres Gesundheitszustands befragt (Schmermund et al. 2002).

Nach einem Zeitraum von jeweils fünf Jahren wurden die Teilnehmer zur Nachuntersuchung eingeladen, bei der neben der kardiovaskulären Untersuchung erstmals eine kognitive Leistungsbeurteilung stattfand (Wege et al. 2011). Von 4145 kognitiv untersuchten Probanden wiesen 1125 eine geringe kognitive Leistungsfähigkeit auf (Dlugaj et al. 2010).

Ein randomisierter Teil der Gruppe mit geringer kognitiver Leistungsfähigkeit, der 701 Probanden umfasste, wurde anschließend ausführlich neuropsychologisch und neurologisch untersucht. Nach 28 und 36 Monaten fanden zur Verlaufskontrolle die Untersuchungen erneut statt. Alle Teilnehmer unterschrieben nach der Aufklärung zur Studie eine Einwilligungserklärung.

Die ausführliche kognitive Leistungsbeurteilung basiert auf der Durchführung mehrerer neuropsychologischer Tests. Darunter fallen die Testungen der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), der Zahlenverbindungstest aus dem Nürnberger-Alters-Inventar, Testungen der Wortflüssigkeit sowie die Instrumental Activities of Daily Living. Die Zuordnung der

Testungen zu den kognitiven Domänen ist in Tabelle 5 aufgeführt. Die Depressivität wurde mittels Depressionssubskala der ADAS beurteilt (Dlugaj et al. 2010).

Tabelle 5: Ausführliche neuropsychologische Testung in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie

Domäne	Testungen
Gedächtnis	ADAS Subtests Worterinnerung bei sofortiger und verzögerter Wiedergabe
Orientierung	ADAS Subtests Orientierung, ideelle Praxis, konstruktive Praxis, Anweisungen und Benennung
Exekutivfunktionen	Wortflüssigkeitstests
Sprache	ADAS Subtests gesprochene Sprachfähigkeit, Wortfindungsschwierigkeit und Verständnis der gesprochenen Sprache
Verarbeitungsgeschwindigkeit	Zahlenverbindungstest aus dem NAI

Die Rohdaten wurden z-transformiert und für Alter und Bildung genormt. Betrag in einem der Tests die Standardabweichung <1 , wurde der kognitive Zustand als beeinträchtigt eingestuft. Zusätzlich wurde eine ausführliche Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung durch einen Neurologen durchgeführt (Dlugaj et al. 2010).

Die Diagnose Demenz wurde anhand der Kriterien aus dem DSM-IV gestellt, die Diagnose MCI basiert auf den Kriterien nach Petersen (siehe Kapitel 1.1.5). Zusätzlich wurden Probanden nach den modifizierten Petersen-Kriterien als MCI klassifiziert, wenn subjektiv keine kognitiven Beschwerden angegeben wurden, die anderen Petersen-Kriterien jedoch erfüllt waren. Lag in keiner kognitiven Domäne eine Einschränkung vor, wurde die Testperson als „keine kognitive Beeinträchtigung“ klassifiziert.

Ausschlusskriterien für die Kohorte MCI waren eine vorliegende Demenz, Depressionen, Parkinson, mentale Retardierung, hoher Alkoholkonsum, Gehirntumoren und sprachliche sowie sensorische Einschränkungen, die die Validität der Testungen beeinträchtigten (Dlugaj et al. 2010).

In dieser Arbeit wurden die Daten von insgesamt 24 randomisiert ausgewählter Probanden ausgewertet, die in der ersten ausführlichen neuropsychologischen Testung die Diagnose aMCI vorwiesen. Diese wurde gestellt, wenn die MCI-Kriterien erfüllt und zudem die Domäne „Gedächtnis“ beeinträchtigt war. Zur Verlaufsbeurteilung wurden die Testergebnisse zum Baselinezeitpunkt mit den Testergebnissen der Follow-up-1-Untersuchung nach 28

Monaten verglichen. Diejenigen, die nach 28 Monaten die Kriterien einer Demenz erfüllten, wurden als Converter definiert, alle anderen als Non-Converter.

Aus dem zuvor tiefgefrorenen Blutplasma der Probanden wurde mittels SIMOA (siehe Kapitel 2.4.2) die NFL-Konzentration bestimmt. Anschließend wurden die mittleren NFL-Konzentrationen und -Differenzen der Converter und Non-Converter mittels t-Tests auf Signifikanz getestet. Die Proben wurden im Rahmen einer Kooperation von Prof. Dr. med. Christian Weimar aus der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen zur Verfügung gestellt.

2.7 Datenanalyse

Die erhobenen Daten aus den neuropsychologischen Testungen und die NFL-Konzentrationen sowie die Daten der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie wurden nach Abschluss der Datenerhebung in das Auswertungsprogramm „Statistica“ übertragen. Neben Berechnungen von Mittelwerten, Standardabweichungen und Medianen fanden Pearson-Korrelationsberechnungen und als nicht-parametrisches Instrument der Mann-Whitney-U-Test ihre Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Berechnungen auf $\alpha=5\%$ festgelegt. Für nominalskalierte Variablen wurden Kreuztabellen erstellt.

3 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 34 Probanden untersucht, von denen zum Baseline-Zeitpunkt 12 in das Profil LKB, 16 in das Profil SKB und 3 in das Profil KKB fielen. Aufgrund fehlender Daten in der Baseline-Untersuchung konnten drei Probanden keinem der drei Profile zugeordnet werden.

3.1 Beschreibung der Studienteilnehmer

Die Probanden waren zum Baseline-Zeitpunkt zwischen 52 und 85 Jahren alt. Der Mittelwert des Lebensalters betrug über alle Teilnehmer 68 Jahre. Von den 31 Probanden waren 14 weiblichen und 17 männlichen Geschlechts. Die durchschnittlichen 12,6 Ausbildungsjahre ergaben sich aus der Summe der Schuljahre und der längsten absolvierten Berufsausbildung. Zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung lagen durchschnittlich 12,9 Monate. Alle Probanden haben Deutsch als Muttersprache angegeben.

Die Tabelle gibt einen Überblick über Alters- und Geschlechterverhältnis sowie absolvierte Ausbildungsjahre innerhalb der drei Profilgruppen und stellt den durchschnittlichen Abstand zwischen den beiden Untersuchungen dar (Tabelle 6). Bei den Probanden mit LKB in der Baseline-Untersuchung wird unterschieden, ob zum Follow-up-Zeitpunkt die Kriterien für eine SKB erfüllt waren oder nicht.

In dieser Studie hat bei vier Probanden mit dem Profil LKB in der Baseline-Untersuchung innerhalb des Follow-up-Zeitraumes eine deutliche Symptomverschlechterung stattgefunden, sodass in der Follow-up-Untersuchung die Kriterien für das Profil SKB erfüllt waren. Während sich die Ausbildungsjahre und der Follow-up-Zeitraum zwischen den Probanden mit LKB mit und ohne deutlicher Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum geringfügig unterschieden, lag der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen im Mittel bei über zehn Jahren.

Tabelle 6: Beschreibung der Studienteilnehmer

	KKB	LKB			SKB	Gesamt
		KDV	DV	Gesamt		
Anzahl	3	8	4	12	16	31
Anzahl Frauen	2	2	2	4	8	14
Anzahl Männer	1	6	2	8	8	17
Alter in Jahren						
Mittelwert	67,3	64,5	76	68,3	67,9	68,0
Standardabweichung	5,0	6,7	9,1	10,0	7,7	8,5
Ausbildungsjahre						
Mittelwert						
Standardabweichung	13,3	12,6	12,8	12,7	12,4	12,6
	3,3	1,4	2,2	1,7	3,1	2,7
Abstand der Untersuchungen (Monate)						
Mittelwert	12,0	13,1	13,3	13,2	12,9	12,9
Standardabweichung	0,8	1,3	1,1	1,2	1,4	1,3

KKB keine kognitive Beeinträchtigung; LKB leichte kognitive Beeinträchtigung; SKB schwere kognitive Beeinträchtigung; KDV keine signifikante Verschlechterung; DV deutliche Symptomverschlechterung

3.2 Vergleich der Profile zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt

Von den zwölf Probanden mit LKB in der Baseline-Untersuchung fielen in der Follow-up-Untersuchung vier Probanden in das Profil SKB, sieben verblieben in der LKB-Gruppe und bei einem Probanden gab es keinen Hinweis mehr auf eine neurokognitive Beeinträchtigung.

Bei ursprünglich sechzehn Probanden im Profil SKB verblieben elf in dieser Profilgruppe, während sich bei fünf Personen die Testergebnisse dahingehend veränderten, dass sie in das Profil LKB fielen.

Von den drei verbliebenen Probanden der Gruppe KKB verblieben zwei im Profil KKB, während ein Proband in der Follow-up-Untersuchung die Kriterien für das Profil LKB erfüllte. In der Tabelle sind die Profile zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt vergleichend dargestellt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Profilverteilung

		Profil Follow-up			
		KKB	LKB	SKB	Gesamt
Profil Baseline	KKB	2	1	-	3
	LKB	1	7	4	12
	SKB	-	5	11	16
	Gesamt	3	13	15	31

KKB keine kognitive Beeinträchtigung; LKB leichte kognitive Beeinträchtigung; SKB schwere kognitive Beeinträchtigung

3.3 Verlaufsergebnisse der Konzentration von Neurofilament Light Chain im Blutserum

Zum Baseline-Zeitpunkt betrug die NFL-Konzentration über alle Probanden bei einer Standardabweichung von 14,08 pg/mL im Mittel 28,23 pg/mL, der Median lag bei 24,3 pg/mL. In der Follow-up-Untersuchung zeigte sich insgesamt ein Konzentrationsanstieg. Die Differenz zwischen beiden Messungen betrug im Mittel 3,93 pg/mL bei einer Standardabweichung von 10,65 pg/mL und einem Median von 1,63 pg/mL. Die Verlaufsergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Verlaufsergebnisse der NFL-Konzentration

n = 30	NFL Baseline (pg/mL)	NFL Follow-up (pg/mL)	NFL Differenz (pg/mL)
Mittelwert	28,23	32,16	3,93
Standardabweichung	14,08	18,82	10,65
Unteres Quartil	17,52	18,19	-0,80
Median	24,30	28,15	1,63
Oberes Quartil	32,31	38,82	5,46

Insgesamt sind die Standardabweichung und der Quartilsabstand der NFL-Konzentration in der Follow-up-Untersuchung größer als in der Baseline-Untersuchung, was die Abbildung 2 anschaulich darstellt.

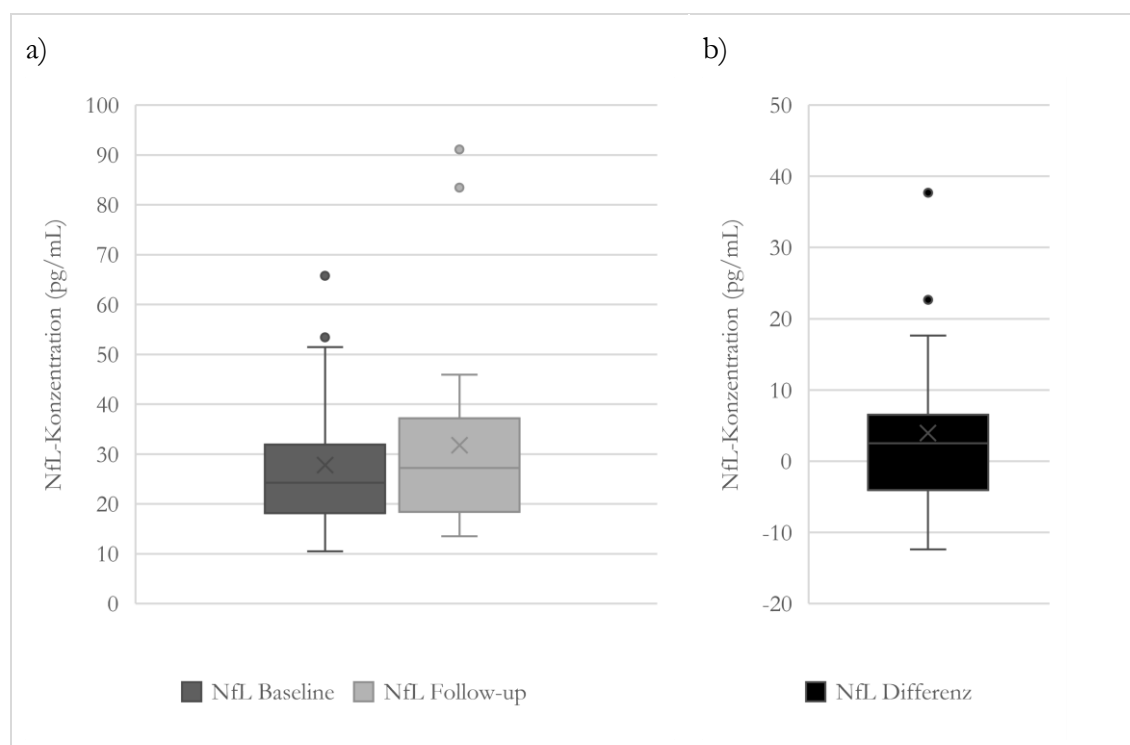


Abbildung 2: NfL-Konzentrationen in der Baseline- und Follow-up-Untersuchung (a) sowie die Differenz der NfL-Konzentrationen zwischen beiden Untersuchungen (b)

3.4 Neurofilament Light Chain und Lebensalter

Um auszuschließen, dass das Lebensalter als Störvariable zu α - oder β -Fehlern führte, wurde zunächst das Lebensalter der drei Profilgruppen auf signifikante Unterschiede getestet. Bei den Probanden mit LKB wurde zwischen LKB mit und ohne deutliche Symptomverschlechterung unterschieden. Anschließend wurde die Korrelation zwischen Lebensalter und NfL berechnet.

3.4.1 Lebensalter der Profilgruppen im Vergleich

Insgesamt gab es zwischen den Profilgruppen keine signifikanten Altersunterschiede. Mit einem p-Wert von 0,07 lag der Altersunterschied zwischen den LKB-Probanden mit deutlicher Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum und den LKB-Probanden ohne deutliche Symptomverschlechterung im Follow-up-Zeitraum nicht im vordefinierten Signifikanzniveau. (Tabelle 9).

Tabelle 9: Lebensalter der Profilgruppen im Vergleich

	KKB	LKB-KDV	LKB-DV	SKB
KKB				
t-Wert	-	0,4607	-1,5900	-0,1238
p-Wert	-	0,6559	0,1727	0,9030
LKB-KDV				
t-Wert	-0,4607	-	-2,0393	-0,9260
p-Wert	0,6559	-	0,0687	0,3645
LKB-DV				
t-Wert	1,5900	2,0393	-	1,8212
p-Wert	0,1727	0,0687	-	0,0852
SKB				
t-Wert	0,1238	0,9260	-1,8211	-
p-Wert	0,9030	0,3645	0,0852	-

LKB-KDV leichte kognitive Beeinträchtigung ohne deutliche Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum; LKB-DV leichte kognitive Beeinträchtigung mit deutlicher Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum

3.4.2 Korrelation von Lebensalter und Neurofilament Light Chain

Für die Korrelationen vom Lebensalter mit den NfL-Konzentrationen zum Baseline- sowie Follow-up-Zeitpunkt ergaben sich bei p-Werten von jeweils 0,002 hochsignifikante Ergebnisse, während sich für die Korrelation zwischen Lebensalter und NfL-Differenz ein p-Wert von 0,257 und somit kein signifikantes Ergebnis zeigte (Tabelle 10).

Tabelle 10: NfL und Lebensalter

n = 30	NfL Baseline (pg/mL)	NfL Follow-up (pg/mL)	NfL Differenz (pg/mL)
Alter	r = 0,5518 p = 0,0020	r = 0,5336 p = 0,0020	r = 0,2138 p = 0,2570

3.5 Neurofilament Light Chain als Prädiktor deutlicher kognitiver Verschlechterung bei psychometrisch quantifizierter leichter kognitiver Beeinträchtigung

Um zu untersuchen, ob repetitive Messungen der NfL-Konzentration im Blut eine Progredienz der kognitiven Beeinträchtigung besser detektieren als eine einmalige Messung, wurde zunächst die Aussagekraft einer einmaligen NfL-Messung im Blut von Probanden mit dem Profil LKB beurteilt, bevor vergleichend repetitive Messungen betrachtet wurden.

3.5.1 Bedeutung von Neurofilament Light Chain als Prädiktor bei einmaliger Messung

Zur Beurteilung der Bedeutung von NfL als Prädiktor bei einmaliger Messung wurden Mittelwert und Median der NfL-Konzentrationen in der Baseline- und Follow-up-Untersuchung jeweils für die LKB-Probanden mit und ohne deutliche Symptomverschlechterung einzeln berechnet. Es zeigte sich, dass sowohl der Mittelwert der NfL-Konzentrationen in der Baseline- als auch in der Follow-up-Untersuchung bei denjenigen mit deutlicher Symptomverschlechterung im Follow-up-Zeitraum höher war als bei denjenigen ohne deutliche Symptomverschlechterung.

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurden die Mittelwerte beider Gruppen in der Baseline- oder Follow-up-Untersuchung auf Signifikanz getestet. Dabei ergaben sich in der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung unterschiedliche Ergebnisse. Während die NfL-Konzentrationen in der Baseline-Untersuchung bei den LKB-Probanden mit deutlicher Symptomverschlechterung mit einem p-Wert von 0,2193 nicht signifikant höher waren als die der LKB-Probanden ohne deutliche Symptomverschlechterung, ergab sich in der Follow-up Untersuchung mit einem p-Wert von 0,0138 ein signifikantes Ergebnis (Tabelle 11).

Tabelle 11: NfL-Konzentrationen der Probanden mit LKB

	LKB-DV (n = 4)	LKB-KDV (n = 7)	Signifikanz
NfL Baseline (pg/mL)			
Mittelwert	39,61	27,10	p = 0,2193
Median	31,97	21,33	
NfL Follow-up (pg/mL)			
Mittelwert	55,25	23,47	p = 0,0138
Median	49,72	20,92	

LKB-DV leichte kognitive Beeinträchtigung mit deutlicher Symptomverschlechterung;
LKB-KDV leichte kognitive Beeinträchtigung ohne deutliche Symptomverschlechterung

3.5.2 Bedeutung von Neurofilament Light Chain als Prädiktor bei repetitiven Messungen

Bei Betrachtung des Verlaufs der NfL-Konzentrationen über den Follow-up-Zeitraum von einem Jahr ergab sich bei den Probanden mit LKB und deutlicher Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum im Durchschnitt ein Konzentrationsanstieg von +15,64 pg/mL, während bei den Probanden mit LKB ohne deutliche Symptomverschlechterung die NfL-Konzentration im Durchschnitt um -3,62 pg/mL sank. Darunter ergab sich im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ein p-Wert von 0,0107 und damit ein signifikantes Ergebnis (Tabelle 12).

Tabelle 12: NfL-Differenzen der Probanden mit LKB

	LKB-DV (n = 4)	LKB-KDV (n = 7)	Signifikanz
NfL Differenz (pg/mL)			
Mittelwert	15,64	-3,62	p = 0,0107
Median	14,16	-2,26	

LKB-DV leichte kognitive Beeinträchtigung mit deutlicher Symptomverschlechterung;
LKB-KDV leichte kognitive Beeinträchtigung ohne deutliche Symptomverschlechterung

3.5.3 Prädiktion einmaliger und repetitiver Messungen von Neurofilament Light Chain im Vergleich

Zur Beurteilung, ob NfL-Differenzen Probanden mit LKB mit und ohne deutliche Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum besser unterschieden als einmalige NfL-Messungen, wurden die NfL-Konzentrationen der Baseline- und Follow-up-Untersuchungen sowie die NfL-Differenzen für beide Gruppen nebeneinander aufgetragen.

In der Baseline-Untersuchung sind die NfL-Konzentrationen der Probanden mit LKB und deutlicher Symptomverschlechterung höher als bei den Probanden mit LKB ohne deutliche Symptomverschlechterung, es gab aber einen Konzentrationsbereich, der sich bei beiden Gruppen überschneidet. In der Follow-up-Untersuchung waren die Konzentrationsunterschiede zwischen beiden Gruppen größer, sodass der sich überschneidende Bereich kleiner wurde. Unter Betrachtung der NfL-Differenz sind die Unterschiede zwischen beiden Gruppen so groß, dass es keinen Konzentrationsbereich mehr gab, der sich bei den Gruppen überschneidet (Abbildung 3). Dieses grafische Ergebnis zeigt sich auch beim Vergleich der p-Werte im Mann-Whitney-U-Test. Der p-Wert des Tests über die NfL-Differenz ist geringer als der p-Wert des Tests über die einmalige NfL-Konzentration in der Follow-up-Untersuchung.

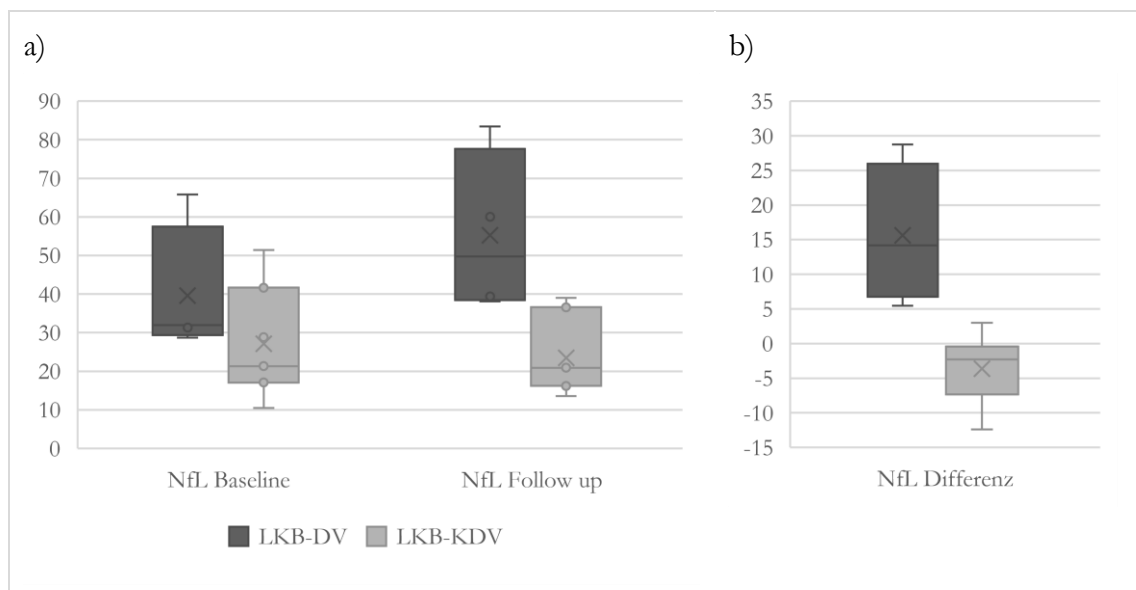


Abbildung 3: NfL-Konzentrationen der Probanden mit LKB ohne deutliche Symptomverschlechterung und mit deutlicher Symptomverschlechterung zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt im Vergleich (a) sowie die NfL-Differenz zwischen den Erhebungen (b)

LKB-KDV leichte kognitive Beeinträchtigung ohne deutliche Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum; LKB-DV leichte kognitive Beeinträchtigung mit deutlicher Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum

3.5.4 Neurofilament Light Chain als Prädiktor bei Mild Cognitive Impairment in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie

Aus der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie wurden insgesamt 24 Probanden eingeschlossen, bei denen in der Baseline- und Follow-up-Untersuchung vollständige Daten bezüglich der Diagnose sowie der NfL-Konzentrationen vorlagen. Von diesen Probanden mit aMCI zum Baseline-Zeitpunkt sind über den Follow-up-Zeitraum von 28 Monaten 7 Probanden zu einer Alzheimer-Demenz konvertiert, während 17 Probanden sich nicht kognitiv verschlechterten.

Zum Baseline-Zeitpunkt sind die NfL-Konzentrationen der Non-Converter mit denen der Converter vergleichbar, da sich mit einem p-Wert von 1,0 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Mittelwerten der NfL-Konzentrationen ergaben.

In der Follow-up-Untersuchung betrug die NfL-Konzentration der Non-Converter im Mittel 26,93pg/mL. Bei den Convertern konnten bei einem Mittelwert von 57,84pg/mL und einem p-Wert von 0,0133 signifikant höhere Konzentrationen gemessen werden.

Bei Betrachtung des Verlaufs der NfL-Konzentration ergibt sich bei den Non-Convertern mit im Mittel -2,01pg/mL eine Abnahme der NfL-Konzentration, während bei den Convertern die Konzentration um 31,39pg/mL steigt (Tabelle 13, Abbildung 4).

Tabelle 13: NfL-Konzentrationen und NfL-Differenzen in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie

	Converter (n = 7)	Non-Converter (n = 17)	Signifikanz
NfL Baseline (pg/mL) Mittelwert	26,45	28,94	p = 1,0000
NfL Follow-up (pg/mL) Mittelwert	57,84	26,93	p = 0,0133
NfL Differenz (pg/mL) Mittelwert	31,39	-2,01	p = 0,0188

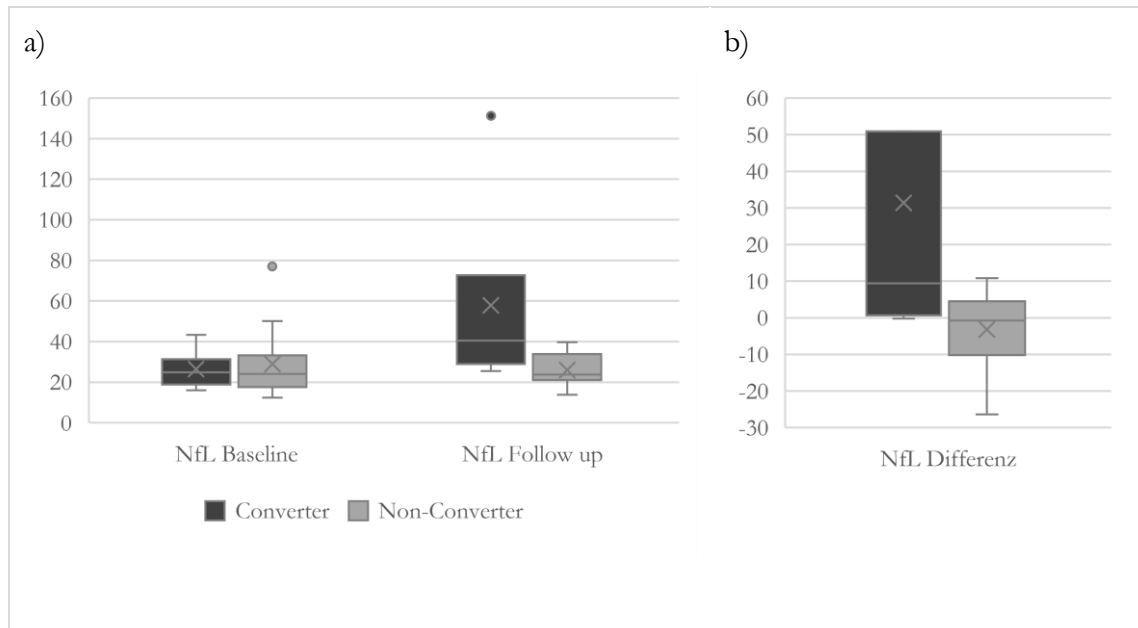


Abbildung 4: NfL-Konzentrationen der Converter und Non-Converter in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt (a) sowie die NfL-Differenz zwischen beiden Zeitpunkten

3.6 Korrelationen zwischen Neurofilament Light Chain und Kognitionen

Um festzustellen, ob der kognitive Zustand der Probanden und die Konzentrationen von NfL im Blut korrelieren, wurde zunächst der Zusammenhang zwischen der NfL-Konzentration und dem zu Grunde liegenden Profil des Probanden untersucht. Anschließend wurde die Korrelation der NfL-Konzentration mit den Ergebnissen des MMST berechnet, bevor die Korrelation zwischen Kognitionen und NfL mittels globalem Kognitionsscore untersucht wurde, der auf den jeweiligen Testergebnissen aus der CERAD-Testbatterie basiert.

3.6.1 Zusammenhang zwischen Neurofilament Light Chain und Profil

Bei der Berechnung der Mittelwerte von NfL für jede der drei Profilgruppen zeigte sich, dass in der Baseline-Untersuchung die NfL-Konzentration der KKB-Probanden mit 17,9 pg/mL deutlich geringer war als die der Probanden in den Profilen LKB und SKB. Mit 31,6 pg/mL war die mittlere NfL-Konzentration bei den Probanden mit LKB mit 3,8 pg/mL höher als die der Probanden mit SKB. Die Standardabweichung war mit 15,4 pg/mL bei den LKB-Probanden am höchsten.

In der Follow-up-Untersuchung hatten die KKB-Probanden mit 21,7 pg/mL im Mittel die geringste NfL-Konzentration. Mit einer Differenz von 1 pg/mL gegenüber den KKB-Probanden hatten die Probanden mit LKB die zweithöchste NfL-Konzentration, während die Probanden mit SKB mit einem Mittelwert von 40,9 pg/mL die höchste NfL-Konzentration aufwiesen (Abbildung 5, Tabelle 14).

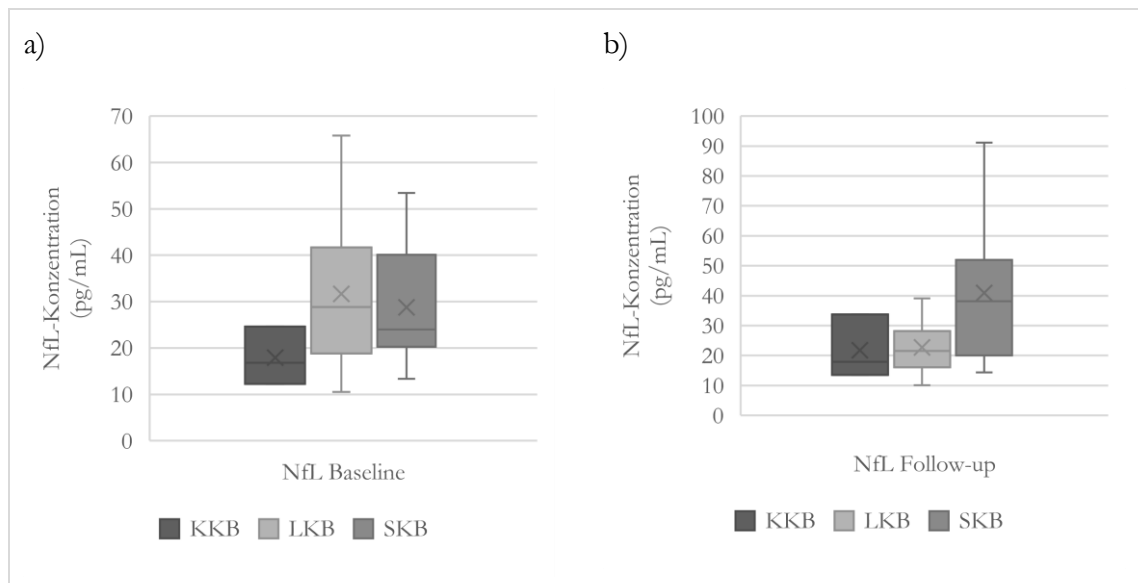


Abbildung 5: NfL-Konzentrationen in der Baseline-Untersuchung (a) sowie in der Follow-up-Untersuchung nach den jeweiligen Diagnosen

Tabelle 14: NfL-Konzentrationen der Profilgruppen im Vergleich

	KKB	LKB	SKB	Gesamt
NfL Baseline (pg/mL)				
Mittelwert (n)	17,89 (3)	31,65 (11)	27,8 (16)	28,23 (30)
Standardabweichung	5,09	15,39	13,25	14,08
Median	16,83	28,84	23,64	24,30
NfL Follow-up (pg/mL)				
Mittelwert (n)	21,73 (3)	22,74 (13)	40,93 (15)	32,16 (31)
Standardabweichung	8,69	8,35	22,14	18,82
Median	17,92	21,49	38,13	28,15

KKB keine kognitive Beeinträchtigung; LKB leichte kognitive Beeinträchtigung; SKB schwere kognitive Beeinträchtigung

Zur Überprüfung, ob die die Mittelwertunterschiede der NfL-Konzentrationen zwischen den Profilgruppen signifikant waren, wurden für die Baseline- und Follow-up-Untersuchungen Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Dabei ergaben sich in der Baseline-Untersuchung zwischen den drei Profilgruppen keine signifikanten Mittelwertunterschiede der NfL-Konzentrationen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Tests für Mittelwertunterschiede der NfL-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Profilgruppe zum Baseline-Zeitpunkt

	KKB (n = 3)	LKB (n = 11)	SKB (n = 16)
KKB	-	p = 0,1195	p = 0,2404
LKB	p = 0,1195	-	p = 0,4155
SKB	p = 0,2404	p = 0,4155	-

KKB keine kognitive Beeinträchtigung; LKB leichte kognitive Beeinträchtigung; SKB schwere kognitive Beeinträchtigung

In der Follow-up-Untersuchung ergaben sich für den Mittelwertvergleich der NfL-Konzentration zwischen den Gruppen LKB und SKB signifikante Unterschiede, wobei die NfL-Konzentration bei den Probanden mit SKB deutlich höher war als bei den Probanden mit LKB (Tabelle 16).

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Tests für Mittelwertunterschiede der NfL-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Profilgruppe zum Follow-up-Zeitpunkt

	KKB (n = 3)	LKB (n = 13)	SKB (n = 15)
KKB	-	p = 0,7879	p = 0,1235
LKB	p = 0,7879	-	p = 0,0113
SKB	p = 0,1235	p = 0,0113	-

KKB keine kognitive Beeinträchtigung; LKB leichte kognitive Beeinträchtigung; SKB schwere kognitive Beeinträchtigung

3.6.2 Korrelation zwischen Mini-Mental-Status-Test und Neurofilament Light Chain

Das mittlere Ergebnis des MMST ist im 1-Jahres-Follow-up von 26,4 auf 25,9 Punkte gesunken, wobei sich die Differenz in den Kohorten unterschiedlich darstellte. Während sich bei den Probanden mit SKB und LKB mit deutlicher Symptomverschlechterung die erreichte Punktzahl durchschnittlich um einen Punkt verschlechterte, zeigte sich bei den Probanden mit LKB ohne deutliche Symptomverschlechterungen und den KKB-Probanden ein geringfügiger Anstieg des Testergebnisses.

Zur Überprüfung, ob die Ergebnisse des MMST mit der Konzentration der Neurofilamente zusammenhängt, wurden die alters-, geschlechts- und bildungsnormierten z-Werten des MMST mit den NfL-Konzentrationen korreliert. In der Stichprobe ergaben sich jeweils negative, jedoch nicht signifikante Korrelationskoeffizienten für NfL und MMST. Mit einem p-Wert von 0,063 zeigte sich zwischen dem Ergebnis des MMST und der NfL-Konzentration jeweils zum Follow-up-Zeitpunkt ein Trend (Tabelle 17).

Tabelle 17: Korrelationen von NfL und MMST

n = 29	NfL Baseline	NfL Follow-up	NfL Differenz
MMST Baseline	r = -0,1940 p = 0,3130	r = -0,2813 p = 0,1390	r = -0,2411 p = 0,2080
MMST Follow-up	r = -0,2453 p = 0,2000	r = -0,3498 p = 0,0630	r = -0,2945 p = 0,1210
MMST Differenz	r = -0,1624 p = 0,4000	r = -0,2258 p = 0,2390	r = -0,1849 p = 0,3370

MMST Mini-Mental-Status-Test

3.6.3 Bildung von Summenscores

Bei 17 Probanden mit vollständig erhobenen Daten in der Baseline-Untersuchung wurden die Korrelationen zwischen NfL und dem mittleren Prozentrang der einzelnen Domänen sowie dem globalen Summenscore berechnet.

Auf Basis der neuropsychologischen Baseline-Testung ergaben sich für die Domäne Gedächtnis negative Korrelationskoeffizienten mit den NfL-Konzentrationen zum Follow-up-Zeitpunkt sowie der NfL-Differenz. Die Korrelation zwischen Gedächtnis und NfL zum Follow-up-Zeitpunkt sowie der NfL-Differenz waren dabei signifikant. Auch die negative Korrelation zwischen der Sprache zum Baseline-Zeitpunkt sowie der NfL-Differenz war mit einem p-Wert von 0,013 signifikant, während sich für die beiden Messzeitpunkte einzeln kein Zusammenhang ergab. Für die Exekutivfunktionen, die Visuokonstruktion und den globalen Kognitionsscore ergab sich keine signifikante Korrelation mit NfL.

Bei Berechnung der Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Follow-up-Untersuchung und den NfL-Konzentrationen ergaben sich für die beiden Domänen Gedächtnis und Sprache wieder signifikante negative Korrelationen mit der NfL-Differenz sowie in der Domäne Sprache eine signifikante Korrelation mit der NfL-Konzentration zum Follow-up-Zeitpunkt. Erneut ergaben sich für die Domänen Visuokonstruktion und Exekutivfunktionen keine Korrelationen. Insgesamt zeigte sich in der Korrelationsberechnung vom globalen

Kognitionsscore und den NfL-Konzentrationen zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt sowie deren Differenz kein Zusammenhang (Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelationen von NfL und Summenscores

n = 17		NfL Baseline	NfL Follow-up	NfL Differenz
Baseline	Gedächtnis	r = -0,4351 p = 0,0810	r = -0,5673 p = 0,0180	r = -0,5081 p = 0,0370
	Sprache	r = -0,0110 p = 0,9670	r = -0,3251 p = 0,2030	r = -0,5888 p = 0,0130
	Exekutivfunktionen	r = -0,0393 p = 0,8810	r = 0,1120 p = 0,6690	r = 0,2566 p = 0,3200
	Visuokonstruktion	r = -0,0565 p = 0,8290	r = -0,1684 p = 0,5180	r = -0,2416 p = 0,3500
	Gesamt	r = -0,1937 p = 0,4560	r = -0,3443 p = 0,1760	r = -0,3962 p = 0,1150
Follow-up	Gedächtnis	r = -0,2366 p = 0,3610	r = -0,4323 p = 0,0830	r = -0,5057 p = 0,0380
	Sprache	r = -0,3831 p = 0,1290	r = -0,5555 p = 0,0210	r = -0,5510 p = 0,0220
	Exekutivfunktionen	r = 0,1558 p = 0,5510	r = 0,2299 p = 0,3750	r = 0,2315 p = 0,3710
	Visuokonstruktion	r = -0,1485 p = 0,5700	r = -0,2584 p = 0,3170	r = -0,2935 p = 0,2530
	Gesamt	r = -0,1880 p = 0,4700	r = -0,3174 p = 0,2140	r = -0,3535 p = 0,1640

3.7 Neurofilament Light Chain und depressive Symptome

Zur Quantifizierung depressiver Symptome wurde der GDS angewendet. In der Baseline-Untersuchung lagen Daten von zehn Probanden dazu vor, in der Follow-up-Untersuchung wurde die GDS bei allen 34 Probanden erhoben. Im Folgenden soll zunächst der Frage nachgegangen werden, ob die NfL-Konzentrationen mit depressiver Symptomatik korreliert.

3.7.1 Verlaufsergebnisse der Geriatric Depression Scale

In der Baseline-Untersuchung ergab sich im Mittel ein GDS-Testergebnis von 2,7, was einem unauffälligen Befund entspricht. Die Probanden im Profil SKB wiesen mit durchschnittlich 4 Punkten einen überdurchschnittlich hohen Wert auf, während Probanden in den Profilen KKB und LKB unterdurchschnittliche Werte verzeichneten.

In der Follow-up-Untersuchung ist der Mittelwert mit 3,5 Punkten höher als in der Baseline-Untersuchung, wobei in diesem Fall die Gruppen SKB und LKB ohne deutliche Symptomverschlechterung überdurchschnittlich hohe Punkte erzielten (Tabelle 19).

Tabelle 19: Verlaufsergebnisse der GDS

	KKB	LKB			SKB	Gesamt
		KDV	DV	Gesamt		
GDS						
Baseline, (n)	2,0 (1)	1,00 (1)	1,33 (3)	1,3 (4)	4,0 (5)	2,7 (10)
Follow-up, (n)	2,7 (3)	3,75 (8)	1,00 (4)	2,8 (12)	4,3 (16)	3,5 (31)

KKB keine kognitive Beeinträchtigung; LKB leichte kognitive Beeinträchtigung; KDV keine deutliche Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum; DV deutliche Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum; SKB schwere kognitive Beeinträchtigung

3.7.2 Korrelation zwischen Ergebnissen der Geriatric Depression Scale mit der Neurofilament-Light-Chain-Konzentration

Insgesamt ergaben sich für die Korrelationen zwischen den Ergebnissen der GDS und den NfL-Konzentrationen zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt sowie der NfL-Differenz negative Korrelationskoeffizienten, wobei nur die Korrelation zwischen dem Ergebnis aus der GDS zum Follow-up-Zeitpunkt sowie der Konzentration von NfL zum Baseline-Zeitpunkt signifikant war. Unter Betrachtung der GDS-Differenz ergaben sich positive, nicht signifikante Korrelationen mit den NfL-Konzentrationen zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt sowie der NfL-Differenz (Tabelle 20).

Tabelle 20: Korrelation der GDS mit NfL

	NfL Baseline	NfL Follow-up	NfL Differenz
GDS Baseline (n)	-0,2360 (10) p=0,5110	-0,4150 (11) p=0,2040	-0,3415 (10) p=0,3340
GDS Follow-up (n)	-0,3895 (32) p=0,0280	-0,0318 (34) p=0,0670	-0,0607 (32) p=0,7410
GDS Differenz (n)	0,3999 (10) p=0,2520	0,3330 (10) p=0,3170	0,0851 (10) p=0,8150

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte der Fragestellung nachgegangen werden, ob NfL im longitudinalen Verlauf als Prädiktor kognitiven Abbaus bei MCI dienen kann. Mittels einer Follow-up-Untersuchung von insgesamt 34 Probanden wurde dieser Fragestellung nachgegangen. Weiterhin wurden bereits erhobene Daten aus der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie im Hinblick auf die Fragestellung ausgewertet.

Anhand der Studienergebnisse wurde weiterhin auf die Frage eingegangen, ob ein Zusammenhang zwischen dem kognitiven Zustand eines Probanden und der NfL-Konzentration besteht sowie eine mögliche Korrelation von depressiven Symptomen und NfL untersucht.

4.1 Bewertung der Ergebnisse

4.1.1 Neurofilament Light Chain als Prädiktor bei Mild Cognitive Impairment

Stand der bisherigen Forschung bezüglich der prädiktiven Aussagekraft von NfL als Prädiktor kognitiven Abbaus bei MCI ist, dass die NfL-Konzentration im Liquor zwar mit Neurodegeneration korreliert (Olsson et al. 2016) und die NfL-Konzentrationen im Liquor und im Blut korrelieren (Mattsson et al. 2017), die NfL-Konzentration jedoch interindividuell sehr unterschiedlich ist (Gaiottino et al. 2013), sodass ein einmaliger Absolutwert als Prädiktor bei MCI zu unspezifisch ist und keine verlässlichen Referenzwerte angegeben werden können (Mattsson et al. 2017).

Dieser Wissenstand konnte auch anhand dieser Studie bestätigt werden. So war die NfL-Konzentration zum Baseline-Zeitpunkt bei den Probanden mit LKB und deutlicher Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum zwar durchschnittlich höher als bei den Probanden mit LKB ohne deutliche Symptomverschlechterung, die Mittelwertdifferenz war jedoch nicht signifikant. Dies könnte jedoch auch durch die kleine Kohorte bedingt sein. Weiterhin gab es einen großen Konzentrationsbereich, der sich bei beiden Gruppen überschneidet, weshalb eine Prädiktion des Verlaufs mit NfL-Konzentrationen, die in diesem Bereich lagen, nicht möglich war. Betrachtet man die Ergebnisse der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie, lag die NfL-Konzentration der Converter zum Baseline-Zeitpunkt sogar unterhalb derer der Non-Converter. Eine einmalige NfL-Messung im Serum ist in seiner prädiktiven Aussagekraft hinsichtlich der weiteren kognitiven Entwicklung folglich nicht aussagekräftig genug.

In der Follow-up-Untersuchung ergab sich zwar ein signifikanter NfL-Mittelwert-Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch belegte dieser nicht die Aussagekraft von NfL als Prädiktor. Da diejenigen Probanden, die im Laufe des Jahres seit der Baseline-Erhebung eine deutliche Symptomverschlechterung erlitten, zum Follow-up-Zeitpunkt in das Profil SKB fielen, deutet das signifikante Ergebnis lediglich auf den Zusammenhang der NfL-Konzentration mit dem zu Grunde liegenden Profil hin. Ferner muss der Zusammenhang von NfL mit dem Lebensalter betrachtet werden (siehe Kapitel 4.1.3). Auch in der Kohorte der

Heinz-Nixdorf-Recall-Studie konnte ein signifikanter NfL-Mittelwertunterschied der Converter gegenüber den Non-Convertern gezeigt werden, der auf einen Zusammenhang zwischen NfL-Konzentrationen und kognitiver Leistungsfähigkeit hindeutet (siehe Kapitel 4.1.2).

Um den Einfluss der interindividuellen Divergenz der NfL-Konzentration im Blut zu mindern, wurde die Aussagekraft der NfL-Differenz als Prädiktor bei MCI bewertet.

In einer Studie aus dem Jahr 2019 wurde NfL im Blut als Marker für Neurodegeneration und damit einhergehend als Marker für den kognitiven Abbau im longitudinalen Verlauf bei Patienten mit Alzheimer in seiner Aussagekraft bestätigt (Mattsson et al. 2019). Dieser Zusammenhang zeigte sich in der durchgeführten Studie auch bei Probanden mit LKB mit einer signifikanten Korrelation von der NfL-Differenz und dem kognitiven Abbau. Während bei LKB-Probanden ohne deutliche Symptomverschlechterung die NfL-Konzentration im Blut in der Follow-up-Untersuchung im Mittel gesunken war, nahm die NfL-Konzentration bei den LKB-Probanden mit deutlicher Symptomverschlechterung erheblich zu. Mit einem signifikanten Ergebnis ist dieser Zusammenhang auch auf die Grundgesamtheit übertragbar. Für die NfL-Differenz ergab sich kein Konzentrationsbereich, der sich bei den beiden Gruppen überschneidet, sodass eine gegebene NfL-Differenz in dieser Studie die eindeutige Zuordnung zu den Profilen LKB-Proband mit oder ohne deutliche Symptomverschlechterung erlaubt. Ferner konnte kein Zusammenhang zwischen der NfL-Differenz und dem Lebensalter nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse aus der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie unterstützen diese Erkenntnis. Während die NfL-Konzentrationen der Converter im zeitlichen Verlauf deutlich stiegen, sank die NfL-Konzentration der Non-Converter über den Follow-up-Zeitraum. Die NfL-Differenzen unterschieden sich dabei signifikant.

Folglich unterstützt diese Studie die Hypothese, dass repetitive Messungen der NfL-Konzentration im Vergleich zu einmaligen Messungen eine bessere Prädiktion des kognitiven Abbaus bei MCI erlauben.

4.1.2 Neurofilament Light Chain und Kognitionen

Bei der Betrachtung, ob die NfL-Konzentration Aufschluss über den kognitiven Zustand eines Probanden geben kann, wurde zunächst das Zusammenspiel von NfL und dem zu Grunde liegenden Profil untersucht. Zum Baseline-Zeitpunkt konnte dabei beim Vergleich der mittleren NfL-Konzentrationen der drei Profile kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Entgegen der Annahme, dass die NfL-Konzentration der Probanden mit SKB höher sei als bei Probanden mit LKB, die sich aus vergangenen Studien ergab (Lin et al. 2018; Mattsson et al. 2017), lag im Probandenkollektiv dieser Studie die NfL-Konzentration der LKB-Gruppe über der NfL-Konzentration der SKB-Gruppe. Insgesamt gab es einen großen Konzentrationsbereich, in den sowohl Probanden mit dem Profil LKB als auch

Probanden mit dem Profil SKB fielen. Dieses Ergebnis könnte auch durch die kleine Stichprobengröße bedingt sein.

In der Follow-up-Untersuchung war die NfL-Konzentration im Profil SKB am höchsten, gefolgt von der Konzentration im Profil LKB, sodass die Erkenntnisse aus bisherigen Studien für die Follow-up-Untersuchung bestätigt werden konnten. Die Mittelwerte von LKB- und SKB-Probanden unterschieden sich signifikant, was eine Differenzierung des Profils anhand der NfL-Konzentration im Blut erlauben würde. Sowohl in dieser Studie als auch in vergangenen Studien zeigte sich jedoch erneut ein großer NfL-Konzentrationsbereich, in dem Probanden sowohl eine LKB als auch eine SKB aufwiesen konnten (Mattsson et al. 2017; Lin et al. 2018).

Der Zusammenhang zwischen NfL-Konzentrationen im Blut und den Kognitionen wurde weiterhin untersucht, indem die Kognitionen mittels verschiedener Tests gemessen wurden. Für den MMST wurde dabei keine signifikante Korrelation mit der Höhe der NfL-Konzentration im Blut gefunden. In der Kohorte waren sowohl zum Baseline- als auch zum Follow-up-Zeitpunkt niedrige Ergebnisse im MMST mit einer erhöhten NfL-Konzentration assoziiert. Dieses Zusammenspiel passt zu Erkenntnissen weiterer Studien, in denen für die Plasma-NfL-Konzentration und dem MMST-Ergebnis moderate, aber signifikante Korrelationen festgestellt wurden (Lin et al. 2018; Lewczuk et al. 2018). Die fehlende Signifikanz der Ergebnisse dieser Studie könnte neben der geringen Fallzahl auch auf die limitierte Aussagekraft des als Screeningtest zu betrachtenden MMST bei der Messung der kognitiven Funktion im Abstand von weniger als drei Jahren begründet sein (Clark 1999).

Um die kognitiven Gesamtfunktionen metrisch zu erfassen, wurden zuletzt Summenscores berechnet, die auf den Ergebnissen mehrerer neuropsychologischer Tests fußen. Unter Betrachtung der Korrelation von NfL und den vier kognitiven Domänen einzeln ergaben sich für die Domänen Gedächtnis und Sprache signifikante Ergebnisse sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-up-Untersuchung. Diejenigen, die schon zum Baseline-Zeitpunkt eine schlechtere Funktion des Gedächtnisses und der Sprache zeigten, hatten im 1-Jahres-Follow-up einen größeren Anstieg der NfL-Konzentration. Weiterhin präsentierten sich diejenigen, die im Follow-up-Zeitraum einen Anstieg der NfL-Konzentration zeigten, in der neuropsychologischen Testung im Bereich Gedächtnis und Sprache schlechter. Ebenfalls konnte beobachtet werden, dass Einschränkungen im Bereich Gedächtnis zum Baseline-Zeitpunkt mit einer höheren NfL-Konzentration zum Follow-up-Zeitpunkt einhergingen. In der Domäne Sprache waren schlechtere Ergebnisse in der Follow-up-Erhebung mit höheren NfL-Konzentrationen zum Follow-up-Zeitpunkt assoziiert. Somit erlauben die Ergebnisse der Stichprobe die Annahme, dass Defizite im Bereich Gedächtnis und Sprache mit einem Anstieg der Neurofilamente einhergehen, während dieser Zusammenhang weder für die Exekutivfunktionen noch für die Visuokonstruktion bestätigt werden konnte. Diese Konstellation unterstützt die Hypothese, dass NfL insbesondere als Prädiktor einer Alzheimer-Demenz dient, da bei dieser Demenz primär die beiden Domänen Gedächtnis und Sprache betroffen

sind, während beispielsweise bei der Frontotemporalen Demenz Defizite in den Exekutivfunktionen vordergründig sind (Kelley und Petersen 2007). Ein Anstieg von NfL erlaubt jedoch keinen Rückschluss auf die Ätiologie der Neurodegeneration, da auch weitere Erkrankungen wie das Guillain-Barré-Syndrom oder die Amyotrophe Lateralsklerose mit erhöhten NfL-Konzentrationen einhergehen (Gaiottino et al. 2013; Norgren et al. 2003).

Insgesamt ist die Korrelation zwischen Neurofilamenten und einem globalen Summenscore basierend auf den Domänenscores nicht signifikant, womit die Erkenntnisse aus der Betrachtung des Zusammenspiels von NfL und Ergebnissen des MMST bestätigt werden konnten. Ein direkter Zusammenhang zwischen der einmaligen Messung der NfL-Konzentration und dem kognitiven Zustand konnte mit beiden Auswertungsmodalitäten nicht nachgewiesen werden.

4.1.3 Neurofilament Light Chain und Lebensalter

In dieser Studie ergab sich ein Zusammenhang zwischen der NfL-Konzentration und dem Lebensalter. Je älter die Probanden waren, desto höher waren im Durchschnitt auch die NfL-Konzentrationen im Blut sowohl zum Baseline- als auch zum Follow-up-Zeitpunkt. Eine einmalige Konzentrationsmessung von NfL ist somit stark vom Lebensalter beeinflusst. Diese Feststellung geht mit Ergebnissen größerer Studien einher, in denen die Korrelation zwischen Lebensalter und NfL-Konzentration im Blut signifikant waren (Vågberg et al. 2015; Lewczuk et al. 2018). Da die Probanden mit LKB und deutlicher Symptomverschlechterung über den Follow-up-Zeitraum im Mittel über zehn Jahre älter waren als Probanden mit LKB ohne deutliche Verschlechterung der Symptome, muss das Alter als Störvariable für den Zusammenhang von NfL-Konzentration und Prädiktion kognitiven Abbaus in Betracht gezogen werden. Aus diesem Grund ist die Bestimmung der Differenz von Follow-up-Untersuchung zur Baseline-Untersuchung sinnvoll, da in diesem Fall das Alter der Probanden irrelevant ist.

Die Altersdifferenz zwischen den Probanden mit LKB mit und ohne deutliche Symptomverschlechterung wurde auf Signifikanz getestet, diese war jedoch nicht gegeben. Weiterhin wurde die Korrelation von der NfL-Differenz und dem Lebensalter berechnet. Insgesamt konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der NfL-Differenz zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung nachgewiesen werden, was die NfL-Differenz unabhängig vom Lebensalter des Probanden zu einem möglichen Prädiktor des kognitiven Abbaus bei MCI macht.

4.1.4 Neurofilament Light Chain und depressive Symptome

Unter Betrachtung der Depressivität ergab sich, dass depressive Symptome zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Profil SKB am stärksten messbar waren. Dieses Ergebnis geht mit Erkenntnissen voriger Studien einher, in denen Demenz häufig mit Depressionen vergesellschaftet ist. Das Zusammenspiel beider Erkrankungen ist dabei komplex. Diskutiert

wird, ob Depressionen Risikofaktor, Prodrom, Folge oder unabhängige Komorbidität von Demenz sind. Insgesamt konnten sowohl Belege dafür gefunden werden, dass Depressionen das Risiko für die Entwicklung einer Demenz erhöhen, als auch einer Demenz häufig Depressivität als Prodrom vorausgeht (Bennett und Thomas 2014; Livingston et al. 2017). Studien ergaben, dass Depressionen in erster Linie prodromal für eine Demenz sind oder bereits bestehende kognitive Beeinträchtigungen durch Limitierung der kognitiven Reserve aufdeckt. Weiterhin können Depressionen auch eine psychologische Reaktion auf eine Demenzdiagnose sein (Valkanova et al. 2017).

In einer Studie aus dem Jahr 2010 konnte ein Zusammenhang zwischen höheren NfL-Konzentrationen und Depressivität festgestellt werden (Gudmundsson et al. 2010). Dieser Zusammenhang wurde auch anhand der Kontrollgruppe dieser Studie untersucht, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Insgesamt bestand zwischen den Ergebnissen des GDS und der NfL-Konzentration ein negativer Zusammenhang. Somit waren bei Probanden mit geringeren depressiven Symptomen höhere Konzentrationen von Neurofilamenten messbar. Die Ergebnisse waren jedoch abgesehen vom Zusammenspiel von NfL zum Baseline-Zeitpunkt und dem GDS-Ergebnis zum Follow-up-Zeitpunkt nicht signifikant, sodass sie sich nicht auf die Grundgesamtheit übertragen lassen.

4.2 Reflektion zur durchgeführten Studie

Neben der Stichprobe gilt es die Datenerhebung und -auswertung kritisch zu diskutieren, bevor eine Schlussfolgerung der Studie und der Ergebnisse gezogen werden kann.

4.2.1 Stichprobe

Die Probanden der Profile KKB, LKB ohne deutlicher Symptomverschlechterung, LKB mit deutlicher Symptomverschlechterung und SKB unterschieden sich hinsichtlich des Lebensalters, des Geschlechterverhältnisses sowie der Ausbildungsjahre nicht signifikant, sodass die Vergleichbarkeit gegeben ist. Auch der Abstand zwischen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung war bei keinem der Profile signifikant abweichend.

Aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahl ist diese Studie als eine Pilotstudie zu betrachten, auf Grundlage derer es die Überprüfung der Ergebnisse in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen bedarf.

In der Literatur ist angegeben, dass pro Jahr 10-15% der MCI-Probanden eine Alzheimer-Demenz entwickeln (Grundman et al. 2004). In dieser Studie haben von ursprünglich zwölf Probanden mit dem Profil LKB im 1-Jahres-Follow-up vier Probanden eine deutliche Verschlechterung der Symptome entwickelt, was einem prozentualen Anteil von 33% entspricht. Die Differenz zwischen den Angaben aus der Literatur und den Ergebnissen dieser Studie kann neben der geringen Fallzahl auch in weniger strengen Kriterien eines Profilwechsels begründet sein. Zudem basiert die Diagnose MCI auf mehreren Kriterien, während für die

Zuordnung in das Profil LKB alleinig die neuropsychologischen Testergebnisse ausschlaggebend waren. Weiterhin ist in dieser Studie das Profil SKB aufgrund fehlender Alzheimer-spezifischer Diagnostik nicht auf den Typ Alzheimer beschränkt.

4.2.2 Datenerhebung

Die CERAD-NP-Testbatterie konnte in mehreren Studien als valides Messinstrument für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bestätigt werden (Rossetti et al. 2010; Morris et al. 1989). Die Vergleichbarkeit der Testergebnisse könnte durch die Erhebung der Baseline-Daten mittels verschiedener Untersucher eingeschränkt sein. In der Follow-up-Untersuchung ist diese Limitation nicht gegeben, da die Testungen lediglich von einem Untersucher durchgeführt wurden.

Die Messung der Neurofilamente mittels SIMOA hat sich als sensitivstes Verfahren im Vergleich zu ELISA und ECL bewährt. Die divergierende Lagerungsdauer der Serumproben bei -80° Celsius, die zwischen 1 und 26 Monaten betrug, beeinträchtigt die Ergebnisse nicht, da sich eine Instabilität der Neurofilamente im Blut durch Einfrieren in bisherigen Studien nicht gezeigt hat (Keshavan et al. 2018).

Während in der Stichprobe aus der Göttinger Biodatenbank die NFL-Konzentration im Blutserum bestimmt wurde, beruhen die Daten aus der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie auf der NFL-Konzentrationsmessung im Blutplasma, wodurch die Absolutwerte der NFL-Konzentrationen zwischen den beiden Studien nicht vergleichbar sind. Da die Konzentrationen jedoch nur im zeitlichen Verlauf beurteilt und die Absolutwerte beider Studien nicht miteinander verglichen wurden, besteht keine Einschränkung der Aussagekraft.

4.2.3 Einteilung der Profile

Die Ergebnisse dieser Studie limitierend basiert die Einteilung der Profile allein auf den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung. Weder die klinische Präsentation noch Liquormarker wurden zur Diagnostik berücksichtigt. Überdies fehlen einheitliche Grenzwerte für die neuropsychologischen Testergebnisse, weshalb das Profil LKB nicht mit der Diagnose MCI gleichgesetzt werden kann. Während in dieser Studie z-Werte ab -1 als pathologisch gewertet wurden, galten in anderen Studien erst z-Werte $\leq -1,28$ als pathologisch (Barth et al. 2005), weshalb Probanden dieser Studie schon bei geringer ausgeprägten Defiziten dem Profil LKB zugeteilt wurden.

Weiterhin führten fehlende Daten in der Baseline-Untersuchung dazu, dass nicht bei allen Probanden die gleichen Testungen zur Profilfindung herangezogen werden konnten, sondern bei fehlenden Daten auf andere Testungen zurückgegriffen werden musste.

4.2.4 Bildung des globalen Kognitionsscores zur Verlaufsbeurteilung

Während die Aussagekraft des MMST für das Fortschreiten einer Alzheimer-Erkrankung für einen Zeitraum von weniger als drei Jahren ohne Berücksichtigung weiterer neuropsychologischer Testungen begrenzt ist (Clark 1999), ist die CERAD-NP-Testbatterie ein sensibles Messinstrument, das eine Verlaufsbeurteilung des kognitiven Zustands für Zeiträume von unter drei Jahren erlaubt (Hallikainen et al. 2013). Aus diesem Grund wurde ein globaler Kognitionsscore basierend auf den CERAD-NP-Testergebnissen gebildet. Die Berechnung eines CERAD-Gesamtwertes konnte als valides Instrument zur Beurteilung der kognitiven Funktion bestätigt werden. Dieser Gesamtwert erlaubt dabei eine genauere Aussage über den kognitiven Zustand als das Ergebnis des MMST (Chandler et al. 2005).

Während die beiden Domänen Gedächtnis und Sprache als Mittelwert der Prozentränge mehrerer Tests bewertet wurden, fußt die Beurteilung der Domänen Exekutivfunktionen und Visuokonstruktion allein auf dem Prozentrang eines Tests. Da bei den Testungen der CERAD jedoch die Erfüllung der Testgütekriterien bestätigt wurde (Aebi 2002), nimmt die unterschiedliche Anzahl der Tests keinen Einfluss auf das Ergebnis.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass NfL im Blut unter Betrachtung des individuellen Konzentrationsverlaufs eine Prädiktion des kognitiven Abbaus bei MCI-Probanden ermöglicht, während eine einmalige Messung der NfL-Konzentration durch zu große interindividuelle Unterschiede in ihrer prädiktiven Aussagekraft nicht hinreichend ist. Während sich eine Abhängigkeit der NfL-Konzentration vom Lebensalter zeigte, konnte kein Zusammenhang zwischen NfL und Depressivität bestätigt werden. Auch lässt eine einmalige NfL-Messung nur begrenzt auf den aktuellen kognitiven Funktionszustand schließen.

Bestätigt sich die Möglichkeit der Prädiktion des kognitiven Abbaus bei MCI durch die NfL-Konzentration im Blut in weiteren, größeren Studien, könnte sich NfL zu einem kostengünstigen, wenig invasiven und gut verfügbaren Screening-Marker in der klinischen Praxis etablieren. Patienten, die beim Hausarzt mit subjektiv kognitiven Beeinträchtigungen vorstellig werden, könnte neben einem testbasierten neuropsychologischen Screening Blut abgenommen und die NfL-Konzentration bestimmt werden. Durch die hohe Stabilität der Neurofilamente ist eine Messung dieser im ambulanten Bereich gut zu etablieren. Zeigte sich nach erneuter auffälliger neuropsychologischer Screeninguntersuchung und NfL-Bestimmung nach einem Jahr ein Konzentrationsanstieg, könnte der Hausarzt den Patienten frühzeitig in eine Spezialambulanz überweisen, in der die genauere Diagnostik eingeleitet werden könnte. Damit diene dem Hausarzt die NfL-Konzentration als Richtwert, der die Beurteilung des Bedarfs weiterer Diagnostik erlaubte, da nicht jede subjektiv kognitive Beeinträchtigung direkt der Abklärung in einer Spezialambulanz bedarf. Indem die Unterscheidung ermöglicht

würde, bei wem die kognitive Beeinträchtigung Frühsymptom einer Demenz und bei wem die Symptomatik anderen Ursachen geschuldet ist, könnten zeitliche und finanzielle Ressourcen gespart werden.

Ferner würde NfL als Prädiktor die Zuteilung von Probanden in Kohorten im Rahmen der Alzheimer-Forschung erleichtern und somit einen wichtigen Schritt zur Entwicklung neuer Therapieformen bei Alzheimer-Erkrankung darstellen.

In zukünftigen Studien mit größeren Fallzahlen könnte über längere Follow-up-Zeiträume betrachtet werden, in welchem zeitlichen Umfang eine Progression von MCI zu Demenz durch NfL prädiziert werden kann und ob auch bei Probanden, die klinisch weder MCI noch Demenz aufweisen, NfL-Konzentrationen oder NfL-Differenzen erhöht sind, wenn sie im weiteren Verlauf Symptome von MCI oder einer Demenz entwickeln werden.

5 Zusammenfassung

Das Krankheitsbild Mild Cognitive Impairment geht als Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz dieser unmittelbar voraus. Doch nicht jedes MCI mündet in einer Demenz und auch der zeitliche Verlauf des kognitiven Abbaus ist interindividuell divergierend. Um MCI-Probanden die Ungewissheit über den Progress ihrer Erkrankung zu nehmen, frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können und geeignete Kohorten zu Forschungszwecken zusammenzustellen, wäre eine Prädiktion der Entwicklung der kognitiven Funktionsfähigkeit im präklinischen Stadium wünschenswert.

In der vorliegenden Studie wurde dazu das Neuronen-spezifische Intermediärfilament Neurofilament Light Chain hinsichtlich seiner Prädiktion von kognitivem Abbau bei MCI-Probanden untersucht. Überdies wurde der Zusammenhang von NfL mit Lebensalter, kognitivem Zustand und Depressivität geprüft.

Anhand einer Stichprobe bestehend aus 34 Probanden, die im Vorfeld sowohl keine, leichte oder auch schwere kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen, wurde diesen Fragestellungen nachgegangen. Auf Grundlage von Baseline-Untersuchungen, die jeder der 34 Probanden durchlaufen hatte, wurde eine Follow-up-Untersuchung vorgenommen, die im Mittel ein Jahr nach der Baseline-Erhebung stattfand. Dabei durchliefen die Probanden zunächst ausgewählte neuropsychologische Testungen, um Aussagen über den kognitiven Zustand sowie einer eventuell vorliegenden depressiven Symptomatik des jeweiligen Probanden treffen zu können. Im Anschluss an die Testerhebung folgte eine Blutentnahme.

Die neuropsychologischen Testergebnisse wurden für Alter, Bildung und Geschlecht genormt. Mittels eines hochsensitiven Messverfahrens auf Basis der SIMOA-Plattform wurde die NfL-Konzentration zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Blutserum der Probanden bestimmt, nachdem dieses für die Dauer von maximal 26 Monaten bei -80° Celsius gelagert wurde.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine Prädiktion kognitiven Abbaus bei MCI anhand einer einmaligen Messung der NfL-Konzentration im Blut nicht hinreichend möglich ist, die NfL-Differenz zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten jedoch eine Prädiktion der kognitiven Entwicklung erlaubt. Dieser Zusammenhang konnte durch die Auswertung von im Rahmen der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie bereits erhobener Daten von 24 MCI-Patienten bestätigt werden.

Ein direkter Zusammenhang zwischen der NfL-Konzentration und der kognitiven Funktionsfähigkeit konnte nicht bestätigt werden, wenngleich Defizite in den kognitiven Domänen Gedächtnis und Sprache mit hohen NfL-Differenzen einhergingen.

Während die NfL-Konzentrationen zu beiden Messzeitpunkten vom Lebensalter abhängig waren, zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Lebensalter und der NfL-Differenz im Follow-up-Zeitraum. Zwischen der NfL-Konzentration und depressiven Symptomen konnte keine Abhängigkeit festgestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abuznait AH, Kaddoumi A (2012): Role of ABC transporters in the pathogenesis of alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci* **3**, 820-831
- Aebi C: Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie. Dissertation Philosophisch-Historische Fakultät Universität Basel 2002
- Assaf G, Tanielian M (2018): Mild cognitive impairment in primary care: a clinical review. *Postgrad Med J* **94**, 647-652
- Baird AL, Westwood S, Lovestone S (2015): Blood-based proteomic biomarkers of alzheimer's disease pathology. *Front Neurol* **6**, 236
- Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J (2005): Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschr Neurol Psychiatr* **73**, 568-576
- Bennett S, Thomas AJ (2014): Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* **79**, 184-190
- Bernier F, Kumar P, Sato Y, Oda Y: Recent progress in the identification of non-invasive biomarkers to support the diagnosis of alzheimer's disease in clinical practice and to assist human clinical trials. In: Zerr I (Hrsg.): *Alzheimer's Disease: Challenges for the Future*. InTech 2015, 225-256
- Blennow K, Zetterberg H, Fagan AM (2012): Fluid biomarkers in alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**, 1-24
- Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP (2017): Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc* **23**, 818-831
- Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, Barnard HD, Allen G, Deschner M, Weiner MF, Cullum CM (2005): A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology* **65**, 102-106
- Clark CM (1999): Variability in annual mini-mental state examination score in patients with probable alzheimer disease. *Arch Neurol* **56**, 857
- Cummings JL (2004): Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **351**, 56-67
- Dal Pan G, Stern Y, Sano M, Mayeux R (1989): Clock-drawing in neurological disorders. *Behav Neurol* **2**, 39-48
- Deutscher Ärzteverlag (2018): Neue Kriterien in der Alzheimer-Diagnostik publiziert. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/94796/Neue-Kriterien-in-der-Alzheimer-Diagnostik-publiziert>, abgerufen am: 09.11.2018

- DGPPN (2016): Demenzen (S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde). https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/ade50e44afc7eb8024e7f65ed3f44e995583c3a0/S3-LL-Demenzen-240116.pdf; abgerufen am: 21.11.2019
- DIMDI (2019): ICD-10-GM Version 2019: Kapitel V: Psychische und Verhaltensstörungen. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-f00-f09.htm>; abgerufen am: 10.11.2018
- Dlugaj M, Weimar C, Wege N, Verde PE, Gerwig M, Dragano N, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R, Siegrist J (2010): Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the heinz nixdorf recall study cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* **30**, 362-373
- Falkai P, Wittchen HU, Döpfner M (Hrsg.): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®; Hogrefe, Göttingen 2015
- Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, Tariot PN, Silverman JM, Clark CM, Welsh-Bohmer KA et al. (2008): Consortium to establish a registry for alzheimer's disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* **4**, 96-109
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* **12**, 189-198
- Gaiottino J, Norgren N, Dobson R, Topping J, Nissim A, Malaspina A, Bestwick JP, Monsch AU, Regeniter A, Lindberg RL et al. (2013): Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative neurological diseases. *PLoS ONE* **8**, e75091
- Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang CCH, Lee CW, Vander Bilt J, Hughes TF, Loewenstein DA, Unverzagt FW, Petersen RC (2011): Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol* **68**, 761-767
- Gaudino EA, Geisler MW, Squires NK (1995): Construct validity in the trail making test: what makes part b harder? *J Clin Exp Neuropsychol* **17**, 529-535
- Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA, Foster NL, Jack CR, Galasko DR, Doody R et al. (2004): Mild cognitive impairment can be distinguished from alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* **61**, 59-66
- Gudmundsson P, Skoog I, Waern M, Blennow K, Zetterberg H, Rosengren L, Gustafson D (2010): Is there a CSF biomarker profile related to depression in elderly women? *Psychiatry Res* **176**, 174-178
- Hallikainen I, Hänninen T, Fraunberg M, Hongisto K, Välimäki T, Hiltunen A, Karppi P, Sivenius J, Soininen H, Koivisto AM (2013): Progression of alzheimer's disease during a three-year follow-up using the CERAD-NB total score: Kuopio ALSOVA study. *Int Psychogeriatr* **25**, 1335-1344

- Härting C, Wechsler D (Hrsg.): Wechsler-Gedächtnistest - revidierte Fassung: WMS-R; deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory scale, 1. Aufl; Huber, Bern 2000
- Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D (2017): Risk factors associated with the onset and progression of alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology* 61, 143-187
- Hospes M (2019): Neurofilamente: Quantitative Bestimmung im Serum und Liquor. https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Kliniken/Neurologie/Labor/Neurofilamente_im_Serum_und_Liquor_INFO.pdf, abgerufen am: 21.11.2019
- Isaaks B, Akthar AJ (1972): The set test: a rapid test of mental function in old people. *Age Ageing* 1, 222-226
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J et al. (2018): NIA-AA research framework: toward a biological definition of alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 14, 535-562
- Jang H, Park J, Woo S, Kim S, Kim HJ, Na DL, Lockhart SN, Kim Y, Kim KW, Cho SH et al. (2019): Prediction of fast decline in amyloid positive mild cognitive impairment patients using multimodal biomarkers. *Neuroimage Clin* 24, 101941
- Jeske CS: Stabilität der Klassifikation von MCI im 2-Jahresverlauf einer Hochrisikostichprobe für Alzheimer Demenz. Dissertation Eberhard Karls Universität Tübingen 2017
- Kelley BJ, Petersen RC (2007): Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin* 25, 577-609
- Keshavan A, Heslegrave A, Zetterberg H, Schott JM (2018): Stability of blood-based biomarkers of alzheimer's disease over multiple freeze-thaw cycles. *Alzheimers Dement (Amst)* 10, 448-451
- Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, 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, 1655-1661
- Langa KM, Levine DA (2014): The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 312, 2551-2561
- Lewczuk P, Ermann N, Andreasson U, Schultheis C, Podhorna J, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J, Blennow K, Zetterberg H (2018): Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 10, 71
- Lin YS, Lee WJ, Wang SJ, Fuh JL (2018): Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with alzheimer or parkinson disease. *Sci Rep* 8, 17368

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J et al. (2017): Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 390, 2673-2734
- Mack WJ, Freed DM, Williams BW, Henderson VW (1992): Boston naming test: shortened versions for use in alzheimer's disease. *Journal of Gerontology* 47, 154-158
- Marrakchi S: Individuelle Leistungsprofile in Screening-Verfahren zur Demenzdiagnostik bei Alzheimer-, Morbus Parkinson- und Lewy-Körperchen-Erkrankten. Dissertation Universität Bielefeld 2010
- Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K (2017): Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with alzheimer disease. *JAMA Neurol* 74, 557-566
- Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K (2019): Association between longitudinal plasma neurofilament light and neurodegeneration in patients with alzheimer disease. *JAMA Neurol* 76, 791-799
- Memory Clinic Basel (2019): Auswertungsprogramme CERAD-Plus 1.0 Excel. <https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/auswertungprogramme/cerad-plus-10-excel/>, abgerufen am: 29.01.2019
- Meyers JE, Meyers KR (Hrsg.): Rey complex figure test and recognition trial: professional manual. Psychological Assessment Resources, Florida 1995
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, 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, 1159-1165
- Mufson EJ, Binder L, Counts SE, DeKosky ST, deTolledo-Morrell L, Ginsberg SD, Ikonomic MD, Perez SE, Scheff SW (2011): Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 123, 13-30
- Norgren N, Rosengren L, Stigbrand T (2003): Elevated neurofilament levels in neurological diseases. *Brain Res* 987, 25-31
- Novotny M, Klimova B, Valis M (2018): Nitrendipine and dementia: forgotten positive facts? *Front Aging Neurosci* 10, 418
- Olsson B, Blennow K, Zetterberg H (2016): The clinical value of fluid biomarkers for dementia diagnosis: authors' reply. *The Lancet Neurology* 15, 1204-1205
- Petermann F, Lepach AC, Wechsler D (Hrsg.): Wechsler memory scale (WMS-IV): Manual zur Durchführung und Auswertung. 4. Auflage; Pearson, Frankfurt am Main 2012
- Petersen RC (2004): Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256, 183-194

- Petersen RC (2016): Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 22, 404-418
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999): Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56, 303-308
- Reitz C, Mayeux R (2014): Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 88, 640-651
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984): A new rating scale for alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141, 1356-1364
- Rossetti HC, Munro Cullum C, Hynan LS, Lacritz LH (2010): The CERAD neuropsychological battery total score and the progression of alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 24, 138-142
- Sabbagh MN, Lue LF, Fayard D, Shi J (2017): Increasing precision of clinical diagnosis of alzheimer's disease using a combined algorithm incorporating clinical and novel biomarker data. *Neurol Ther* 6, 83-95
- Schaub A, Roth E, Goldmann U (Hrsg.): *Kognitiv-psychoedukative Therapie zur Bewältigung von Depressionen: Ein Therapiemanual (Therapeutische Praxis)*. 2. Auflage; Hogrefe, Göttingen 2013
- Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, Holtzman DM, Morris JC, Benzinger TLS, Xiong C et al. (2019): High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology* 93, e1647-e1659
- Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, Mann K, Siffert W, Lauterbach K, Siegrist J et al. (2002): Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the heinz nixdorf recall study. *American Heart Journal* 144, 212-218
- Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU (2014): The extension of the german CERAD neuropsychological assessment battery with tests assessing subcortical, executive and frontal functions improves accuracy in dementia diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 4, 322-334
- Shulman KI (2000): Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 15, 548-561
- Stern B, Stern JM (1985): The rey-osterrieth complex as a diagnostic measure of neuropsychological outcome of brain injury. *Scand J Rehabil Med Suppl* 12, 31-35
- Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH (1989): Clock drawing in alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 37, 725-729

- Vågberg M, Norgren N, Dring A, Lindqvist T, Birgander R, Zetterberg H, Svenningsson A (2015): Levels and age dependency of neurofilament light and glial fibrillary acidic protein in healthy individuals and their relation to the brain parenchymal fraction. *PLoS ONE* 10, e0135886
- Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL (2017): Depression is linked to dementia in older adults. *Practitioner* 261, 11-15
- Vogelgsang J, Wiltfang J (2019): Neue Biomarker für die Alzheimer-Krankheit in Liquor und Blut. *Nervenarzt* 90, 907-913
- Wege N, Dlugaj M, Siegrist J, Dragano N, Erbel R, Jöckel KH, Moebus S, Weimar C (2011): Population-based distribution and psychometric properties of a short cognitive performance measure in the population-based heinz nixdorf recall study. *Neuroepidemiology* 37, 13-20
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O et al. (2004): Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med* 256, 240-246
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO (1982): Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research* 17, 37-49
- Zetterberg H (2016): Neurofilament light: a dynamic cross-disease fluid biomarker for neurodegeneration. *Neuron* 91, 1-3